

LOS INHIBIDORES DE LA CINASA P38 REDUCEN LA EXPRESIÓN DE DUX4 Y GENES POSTERIORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA FSHD

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad con respecto a la solicitud provisional estadounidense n.º 62/568,673, presentada el 5 de octubre de 2017; la solicitud provisional estadounidense n.º 62/568,754, presentada el 5 de octubre de 2017; la solicitud provisional estadounidense n.º 62/682,563, presentada el 8 de junio de 2018; y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/682,565, presentada el 8 de junio de 2018; todas las cuales se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia.

INCORPORACIÓN DEL LISTADO DE SECUENCIAS

El contenido del archivo de texto con el nombre «FULC-02602WO_SeqList», creado el 5 de octubre de 2018 y con un tamaño de 3 KB, se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención hace referencia a métodos para inhibir la cinasa p38 para la reducción de los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión proteínas y genes posteriores y el tratamiento de enfermedades asociadas al DUX4.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las distrofias musculares (MD, por sus siglas en inglés) son un grupo de más de 30 enfermedades genéticas diferentes caracterizadas por una debilidad progresiva y degeneración de los músculos esqueléticos que controlan el movimiento. Algunas formas de MD se producen en la infancia o niñez, mientras que otras pueden no aparecer hasta la mediana edad o más tarde. Las diversas enfermedades de MD difieren en cuanto a la distribución y el grado del debilitamiento del músculo (algunas formas de MD también afectan el músculo cardíaco), la edad a la que aparecen, la velocidad de la progresión y el patrón de herencia.

La distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD, por sus siglas en inglés) es la tercera forma más común de distrofia muscular y afecta aproximadamente a 1 de cada 15 000 personas a nivel

mundial. La FSHD es provocada por mutaciones genéticas que producen la desrepresión epigenética del gen DUX4, lo que hace que esta enfermedad sea única entre las distrofias musculares. Las manifestaciones primarias de la FSHD son la debilidad y el desgaste de los músculos faciales, la cintura escapular, las extremidades superiores y el tronco, y afectan a las extremidades inferiores en casos más graves.

Las mutaciones genéticas asociadas a la FSHD llevan a una descompresión parcial de la estructura de cromatina en el *D4Z4* y a que no se logre la represión del DUX4, un factor de transcripción codificado por la unidad *D4Z4*, en el músculo esquelético. La FSHD1, que representa alrededor de 95 % de los casos de FSHD indicados, está asociada a eliminaciones de repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35, lo que deja 1-10 repeticiones de *D4Z4* (esto se indica en Tawil et ál., 2014). La FSHD2 es provocada por mutaciones en el gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de los cromosomas (*SMCHD1*) en el cromosoma 18 (esto se indica en van der Maarel et ál., 2007). Las mutaciones de FSHD1 y FSHD2 llevan a la pérdida de represión en la matriz de repetición 4q35 *D4Z4*, lo cual permite la transcripción anómala en el músculo de una forma de longitud completa de Homeobox doble 4, DUX4, ARNm (*DUX4-fl*), que codifica el factor de transcripción de homeobox doble 4 (DUX4) (Tawil et ál., 2014). Las isoformas de ARN de *DUX4-fl* halladas asociadas a la FSHD solo varían en la región 3' sin traducir y no tienen una distinción funcional identificada.

Actualmente no existe ningún tratamiento aprobado que pueda detener o revertir los efectos de la FSHD, aunque a menudo se recetan medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para mejorar la comodidad y la movilidad. Es evidente, por lo tanto, que existe una necesidad en la técnica de nuevos métodos para reducir los niveles de expresión de DUX4, por ejemplo, ARNm de *DUX4-fl* y/o proteína DUX4, p. ej., para el tratamiento de la FSHD y otras enfermedades. La presente invención satisface esta necesidad.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En un aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 de la Fórmula V':

5

10

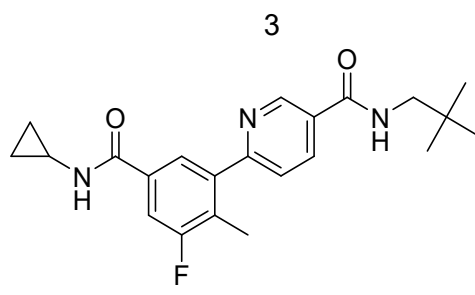
15

20

25

30

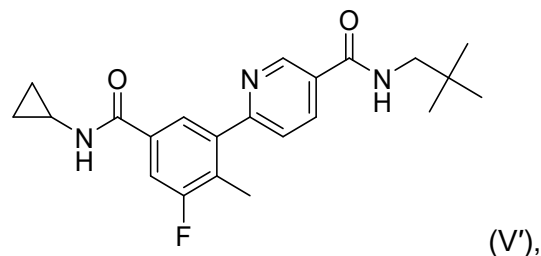
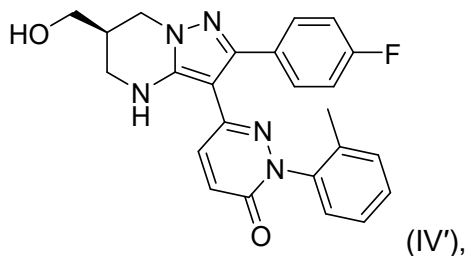
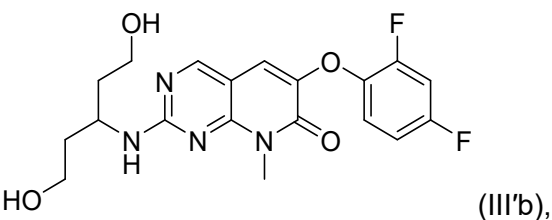
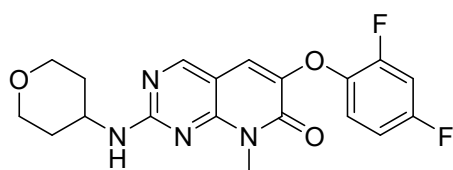
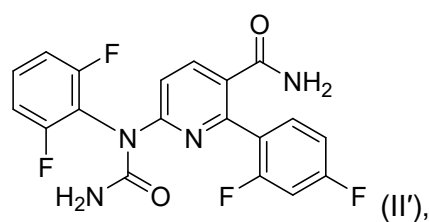
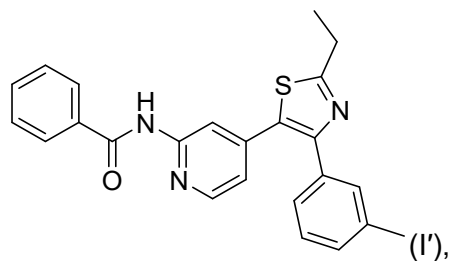
35



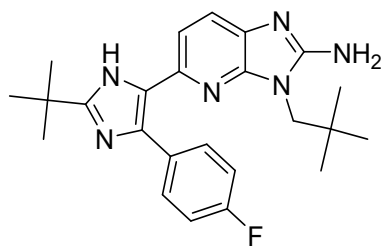
o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método incluye el tratamiento de trastornos asociados a la expresión del gen DUX4, donde la inhibición de la cinasa p38 con un inhibidor de la cinasa p38 puede reducir los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en células del sujeto.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD). El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 de la Fórmula V', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

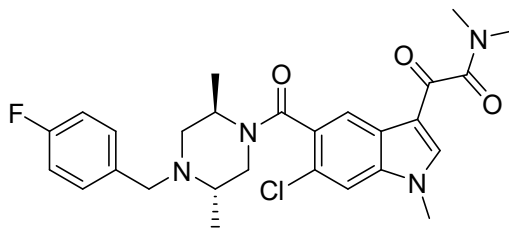
En un aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se selecciona de entre una o más de las siguientes Fórmulas I'-XXIX':



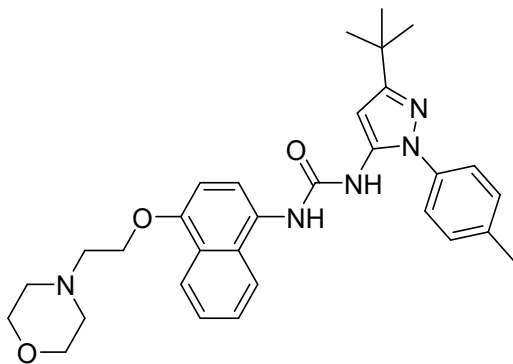
4



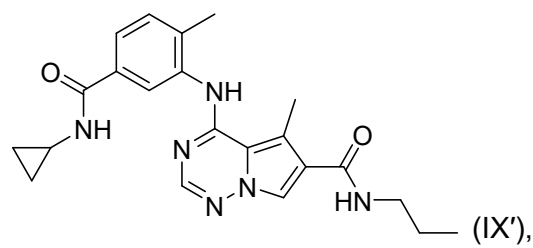
(VI'),



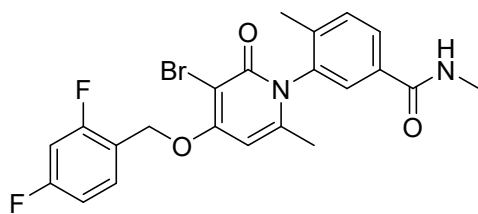
(VII'),



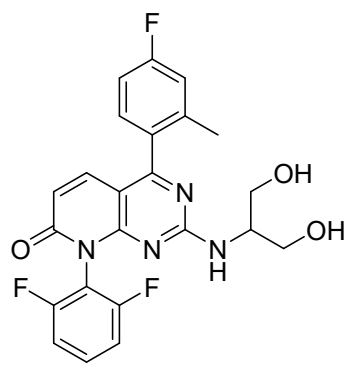
(VIII'),



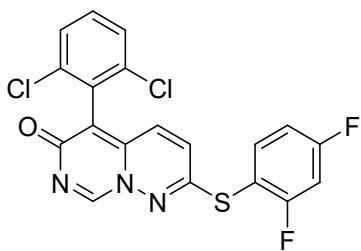
(IX'),



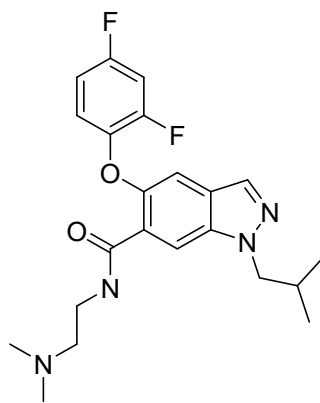
(X'),



(XI'),



(XII'),



(XIII'),

5

10

15

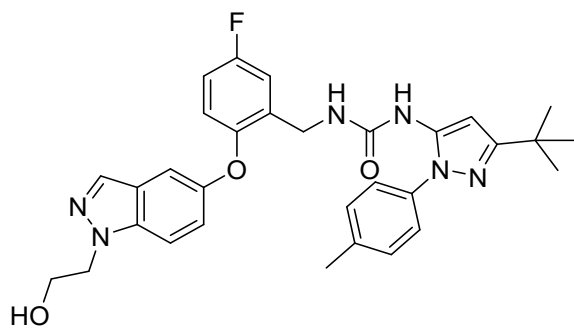
20

25

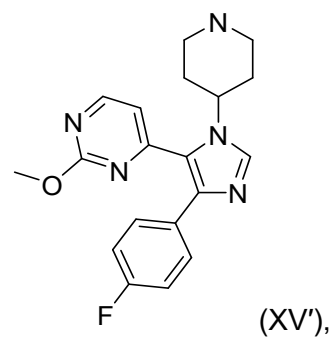
30

35

5

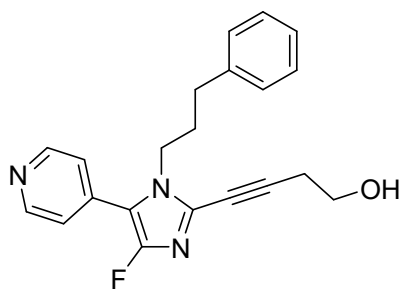


(XIV'),

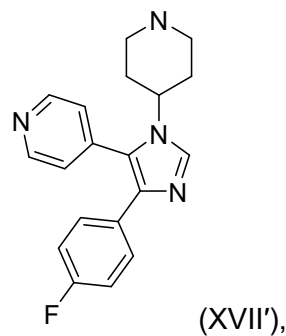


5

10

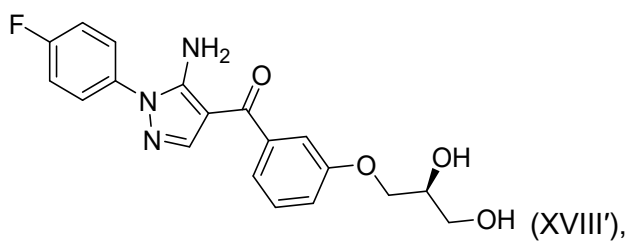


(XVI'),

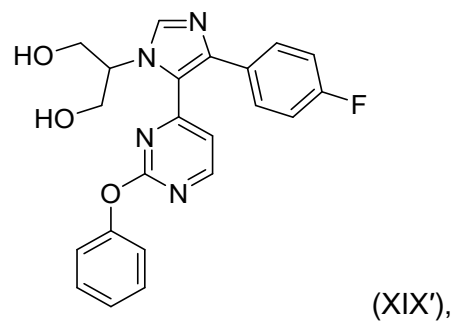


(XVII'),

15

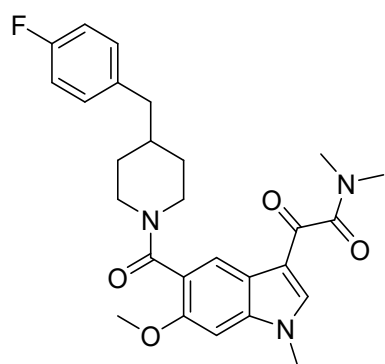


(XVIII'),

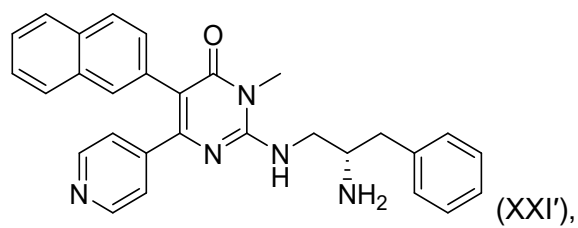


(XIX'),

20

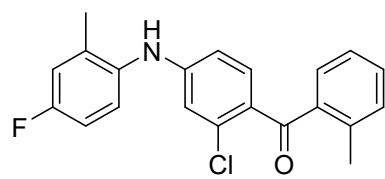


(XX'),

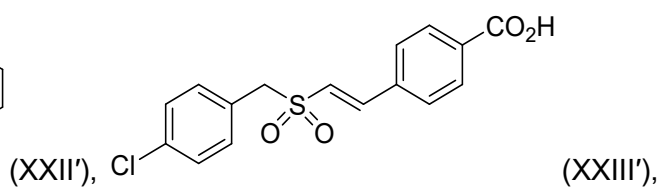


(XXI'),

25



(XXII'),

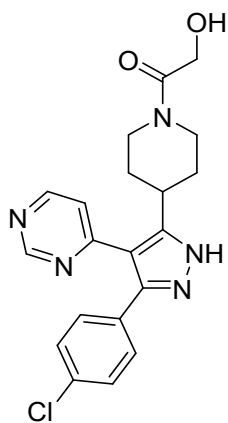


(XXIII'),

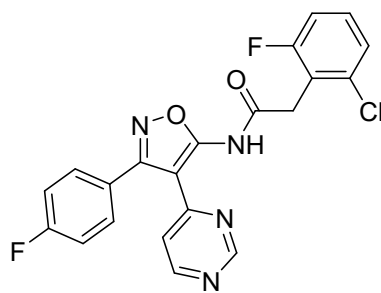
30

35

5

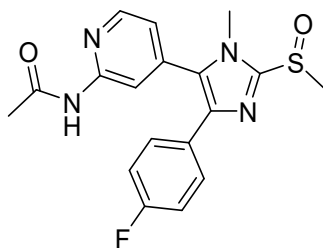


(XXIV'),

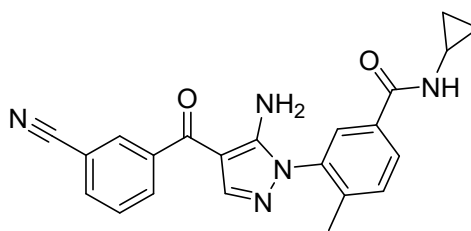


(XXV'),

10

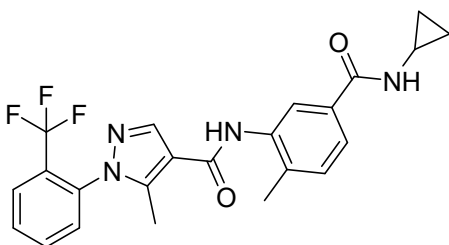


(XXVI'),

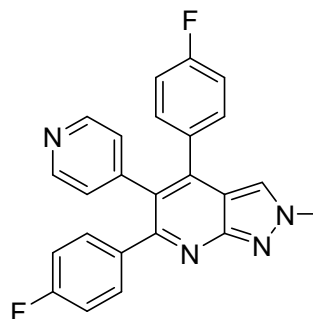


(XXVII'),

15



(XXVIII') y



(XXIX'),

20

25

o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método incluye el tratamiento de trastornos asociados a la expresión del gen DUX4, donde la inhibición de la cinasa p38 con un inhibidor de la cinasa p38 puede reducir los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en células del sujeto.

30

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD). El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se selecciona de entre una o más de las Fórmulas I'-XXIX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35

En un aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se selecciona de entre una o más de las Fórmulas I-XIII (de los

Géneros I-XIII que se describen en la presente), o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método incluye el tratamiento de trastornos asociados a la expresión del gen DUX4, donde la inhibición de la cinasa p38 con un inhibidor de la cinasa p38 puede reducir los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en células del sujeto.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD). El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se selecciona de entre una o más de las Fórmulas I-XIII (de los Géneros I-XIII que se describen en la presente), o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38, o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método incluye el tratamiento de trastornos asociados a la expresión del gen DUX4, donde la inhibición de la cinasa p38 con un inhibidor de la cinasa p38 puede reducir los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en células del sujeto.

En varias modalidades, se proporciona un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD). El método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se describe en la presente, o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1A y 1B muestran la expresión de la proteína DUX4 y el ARN en miotubos con FSHD.

La Figura 1A incluye micrográficas de miotubos con FSHD con tinción mediante el uso de un anticuerpo que se une a la proteína DUX4 y/o a DAPI (para detectar núcleos). Los miotubos maduros con FSHD mostraron estrías de actina en cultivo (no se muestran) y expresaron la proteína DUX4 en conjuntos distintos de núcleos contenidos dentro de un miotubo diferenciado (Figura 1A). La Figura 1B es una gráfica que muestra la expresión relativa de ARNm de DUX4 en miotubos con FSHD y miotubos de un control isogénico de tipo salvaje (saludable).

La Figura 2 es una gráfica que muestra la expresión de ARNm de los genes regulados por DUX4 indicados en miotubos de tipo salvaje tratados con DMSO o miotubos con FSHD tratados con FTX-2 o DMSO. Para cada gen indicado, las barras de izquierda a derecha se correlacionan con miotubos de tipo salvaje tratados con DMSO, miotubos con FSHD tratados con DMSO y miotubos con FSHD tratados con FTX-2 (ASO dirigido a *DUX4*).

Las Figuras 3A-3C muestran una reducción del ARNm de *MBD3L2* en miotubos con FSHD tratados con ASO dirigidos a DUX4. El ARNm de *MBD3L2* se normalizó con respecto al de *POLR2A* tal como se midió a través de qPCR. La Figura 3A es una gráfica que muestra datos agrupados de control de calidad de placas que comparan la expresión de *MBD3L2* en miotubos con FSHD tratados con control de DMSO o ASO dirigidos a DUX4 1 μ M, y miotubos isogénicos de tipo salvaje (WT, de tipo salvaje) normales saludables. La Figura 3B es una gráfica que muestra la reducción dependiente de la dosis de la expresión de ARNm de *MBD3L2* en miotubos con FSHD tratados con diluciones diferentes de ASO dirigido a DUX4 (FTX-2). La Figura 3C muestra estadísticas de ensayos basados en placas que comparan la señal de *MBD3L2* en miotubos con FSHD tratados con DMSO por un lado con los ASO dirigidos a DUX4 o miotubos de tipo salvaje tratados con DMSO por otro.

Las Figuras 4A-4D son gráficas que muestran los niveles de expresión de ARNm de *MBD3L2* y ARNm de *MYOG* en miotubos con FSHD tratados con los inhibidores de p38 α/β indicados con respecto al tratamiento con el control de DMSO. Los inhibidores de p38 α/β incluyeron SB 239063 (Figura 4A), VX-702 (Figura 4B), Pamapimod (Figura 4C) y TAK-715 (Figura 4D). También se proporcionan las estructuras de los inhibidores.

Las Figuras 5A y 5B muestran datos de los miotubos con FSHD tratados con Pamapimod. La Figura 5A es una gráfica que muestra la reducción dependiente de la dosis en ARNm de *DUX4-fl* (círculos rellenos) y ARNm de *MBD3L2* (círculos abiertos). La Figura 5B muestra micrográficas de miotubos con FSHD tratados con DMSO o Pamapimod.

Las Figuras 6A-6C son gráficas que muestran los niveles de ARNm de *MAPK14* (Figura 6A) y *MBD3L2* (Figura 6B y Figura 6C) en miotubos con FSHD tratados con ARNip dirigidos a p38a *MAPK14* (siMAPK14 85 y siMAPK14 86; Figura 6A y Figura 6B) o tratados con la cinasa p38a (*MAPK14* y DUX4 pLAM) Cas9/ARNgs RNP (Figura 6C), en comparación con el control no dirigido (NT CTRL). En la Figura 6C, para cada tratamiento, los resultados que se muestran de izquierda a derecha corresponden a *MBD3L2* y *MYOG*, respectivamente.

La Figura 7 es una gráfica que muestra los niveles de expresión de la proteína DUX4, el ARNm de *MBD3L2* y la proteína p-HSP27 en miotubos con FSHD después del tratamiento con dosis crecientes de FTX-1821 (se muestra la estructura), como porcentaje de los niveles de tratamiento con control de DMSO. Las barras representan la desviación estándar.

Las Figuras 8A y 8B muestran el efecto de FTX-1821 sobre la formación de miotubos. La Figura 8A proporciona imágenes representativas de la morfología de los miotubos con FSHD inmortalizados obtenidos después del tratamiento con vehículo (DMSO) o las concentraciones indicadas de FTX-1821, y tinción con anticuerpos contra MHC y DAPI (tinción nuclear). La Figura 8B es una gráfica que muestra la cuantificación de núcleos en los miotubos, tal como se define mediante la tinción del MHC, después del tratamiento con FTX-1821 en las concentraciones evaluadas. Las barras representan la desviación estándar de tres replicaciones.

Las Figuras 9A y 9B muestran los resultados de los ensayos de apoptosis en miotubos con FSHD in vitro. La Figura 9A proporciona micrográficas de miotubos con FSHD teñidos para la caspasa-3 activa (como marcador de la apoptosis) o DAPI. La apoptosis se detectó de manera esporádica en un subconjunto de miotubos en cultivo, tal como se muestra con los círculos blancos en el panel izquierdo y en la región ampliada a la derecha. La Figura 9B es una gráfica que muestra la cuantificación de la señal de caspasa-3 activa en miotubos con FSHD tratados con las concentraciones indicadas de FTX 1821.

Las Figuras 10A y 10B ilustran la identificación de genes regulados por disminución en miotubos con FSHD mediante FTX-1821. La Figura 10A es un mapa de calor, que ilustra genes expresados de manera diferencial identificados mediante el perfil de RNA-seq. Se analizaron mediante RNA-seq tres duplicados para cada afección y los genes se agruparon según la dirección y la intensidad del cambio, tal como se indica. La barra a color indica los cambios normalizados observados; p. ej., los genes que se vieron regulados por disminución con FTX-1821 se enriquecen en muestras tratadas solamente con DMSO. Los genes con regulación por disminución se enumeran en la Figura 10A. La Figura 10B es una gráfica que muestra las lecturas normalizadas de niveles de expresión de los genes DUX4 seleccionados como dianas que se regularon por disminución tras el tratamiento con FTX-1821 en células de tipo salvaje tratadas con el control de vehículo DMSO, células de FSHD tratadas con DMSO o células de FSHD tratadas con FTX-1821.

La Figura 11 es una gráfica que muestra los niveles de expresión de ARNm según qRT-PCR del gen DUX4 seleccionado como diana, *MBD3L2* (normalizados con respecto a *POLR2A*), en miotubos derivados de cuatro líneas distintas de mioblastos de pacientes con FSHD, FTCE-016, 020, 197, 196 y dos líneas de control de tipo salvaje (WT), después del tratamiento indicado con el control de vehículo DMSO, FTX-1821 o FTX-839.

Las Figuras 12A y 12B proporcionan información sobre diversos inhibidores de la cinasa p38. La Figura 12A es una tabla de datos que resume la farmacología para los inhibidores de p38 α y β indicados, lo cual incluye la IC₅₀ para reducir la expresión de *MBD3L2* en células de FSHD. Se muestran valores comparables de IC₅₀ de *MBD3L2*, lo que indica la inhibición de la expresión de genes posteriores de DUX4 en miotubos con FSHD a través de un amplio panel estructural de inhibidores de p38 α y β que, según se indicó, tienen potencias enzimáticas similares. Estos datos indican que la inhibición de p38 da como resultado valores de reducción de IC₅₀ del gen DUX4 seleccionado como diana, *MBD3L2*, dentro del intervalo de ~6-68 nM. La Figura 12B proporciona las estructuras del compuesto de los inhibidores de la cinasa p38 enumerados en la Figura 12A.

La Figura 13 es una tabla de diversas líneas celulares utilizadas en «ensayos clínicos en una placa», que muestra la diversidad de genotipos e incluye líneas primarias e inmortalizadas, así como líneas de pacientes con FSHD1 y FSHD2.

Las Figuras 14A y 14B son gráficas que muestran la expresión de ARNm de *MBD3L2* normalizada con respecto a *POLR2A* (mediante qRT-PCR) (Figura 14A) y la apoptosis tal como se mide mediante la caspasa-3 escindida (Figura 14D), según se determinó en nueve miotubos de nueve pacientes con FSHD1 y tres con FSHD2 (enumerados en la Tabla 2, Figura 14B contiene solo 2 líneas celulares de FSHD2) después del tratamiento con el control de vehículo DMSO, FTX-1821 o FTX-839.

La Figura 15 es una gráfica que muestra el cronograma de la exposición en plasma, la exposición en el músculo trapecio y la unión a la diana de p38 (relación p38 α fosforilada: p38 α total) en la rata después de la administración oral de FTX-1821 0.3 mg/kg.

La Figura 16 es una gráfica que muestra los niveles de ARNm de *MBD3L2* en los músculos TA con xenoinjertos de A4 y C6.

La Figura 17 es una gráfica que muestra la relación de MC2 fosfor./total en los músculos trapecio de ratón después del tratamiento con el control de vehículo o el inhibidor de la cinasa p38, FTX-2865.

La Figura 18 es una gráfica que muestra los niveles de ARNm de *MBD3L2* en los músculos TA con xenoinjertos de C6 después del tratamiento con el control de vehículo o el inhibidor de p38, FTX-2865.

5

10

15

20

25

30

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la inhibición de la cinasa p38, p. ej., p38- α , da como resultado una reducción de la expresión de DUX4 y los genes posteriores regulados por el DUX4. Por consiguiente, la invención incluye métodos y composiciones en relación con el uso de un inhibidor de p38, p. ej., p38- α (solo o en combinación con otro agente) para reducir los niveles de expresión y/o actividad de DUX4 y/o cualquiera de sus genes posteriores seleccionados como dianas, p. ej., en el tratamiento o la prevención de enfermedades que se asocian a la expresión anómala de DUX4, tales como la FSHD, un tipo de distrofia muscular.

Las distrofias musculares son un grupo diverso de enfermedades genéticas que provocan una debilidad progresiva de los músculos del cuerpo. Algunos tipos de distrofia muscular presentarán síntomas en la primera infancia, mientras que otros tipos aparecerán en la adultez. Diferentes grupos de músculos también pueden verse afectados en virtud del tipo de distrofia muscular. Véase, p. ej., Isin Dalkilic y Louis M Kunkel. Se conocen alrededor de 30 genes que dan lugar a diversas formas de distrofia muscular, que difieren en cuanto a la edad de aparición, la gravedad y los grupos de músculos afectados. La cantidad de genes identificados aumenta cada año, lo que colabora con nuestra comprensión y revela la complejidad general de la patogénesis de estas enfermedades.

Por ejemplo, dos distrofias musculares comunes (la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y la distrofia facioescapulohumeral (FSHD)) se consideran enfermedades únicas con algunas características compartidas. Las similitudes entre la DMD y la FSHD incluyen que ambas son enfermedades genéticas y los síntomas incluyen pérdida muscular con debilidad muscular que lleva a la discapacidad (por lo tanto, tanto la DMD como la FSHD se agrupan en la gran categoría de distrofias musculares, lo que significa degeneración muscular). Sin embargo, la DMD y la FSHD tienen una etiología y un diagnóstico de enfermedades muy diferentes (pérdida de distrofina en la DMD y expresión de la miotoxina de DUX4 en la FSHD). Por ejemplo, en la DMD, las mutaciones en el gen de la DMD (>2000 conocidas) dan como resultado una disfunción o ausencia de la distrofina. En la FSHD, la enfermedad se debe a la sobreexpresión del gen *DUX4* en el tejido muscular; no se debe a mutaciones puntuales en el gen (la proteína DUX4 se expresa cuando la cantidad de repeticiones de *D4Z4* en el gen *DUX4* se encuentra entre 1 y 8, o cuando se pierde la represión en el *D4Z4* mediante mutaciones en otra maquinaria de silenciamiento). Otras diferencias incluyen que en la FSHD solo está involucrado el músculo esquelético, mientras que en la DMD se ve afectado tanto el músculo esquelético como el cardíaco; el diafragma está involucrado en la DMD, pero no en la FSHD; por lo general, existe una aparición en la infancia de

la DMD, pero una aparición en la adultez/adolescencia de la FSHD; y una aparición con afectación ambulatoria en la DMD, pero una aparición en la cara y los hombros/brazos a nivel proximal en la FSHD. Otra distinción importante es que existe una respuesta a los esteroides en la DMD, pero no en la FSHD. Además, el tratamiento aprobado para la DMD (Exondys-51 en los EE. UU.; Ataluren en la UE) no tendrá ningún efecto sobre la FSHD. Por último, solo las personas de sexo masculino se ven afectadas por la DMD, mientras que existe una afectación de ambos sexos por igual en la FSHD.

La FSHD también tiene una patología inusual, y es única entre las distrofias musculares en cuanto a que su desarrollo requiere algunas condiciones genéticas y epigenéticas. La condición genética es la presencia de un gen *DUX4* completo. El gen *DUX4* es un retrogen expresado normalmente en la línea germinal y en las células embrionarias tempranas, pero se reprime mediante el silenciamiento inducido por la repetición de *D4Z4* en los tejidos adultos (Ehrlich y Lacey, 2012). Cada elemento de *D4Z4* contiene un promotor y el ORF de *DUX4*, pero carece de una señal de poliadenilación (PAS, por sus siglas en inglés), lo que da como resultado una rápida degradación del ARNm de *DUX4*. Por el contrario, las transcripciones iniciadas en la unidad distal de *D4Z4* en un alelo permisivo 4qA se extienden fuera de la matriz de repetición y alcanzan una PAS en la secuencia de pLAM flanqueante (esto se indica en Tawil et ál., 2014; Himeda et ál., 2015). La cola de poli-A resultante estabiliza los ARNm de *DUX4* y permite su traducción en una proteína que no se expresa normalmente en un músculo saludable y es tóxica para la función del músculo esquelético. Se ha descrito que dos potenciadores, el potenciador miogénico de *DUX4* 1 (DME1) y el DME2, que activan la expresión de *DUX4*-fl en miocitos esqueléticos, regulan la expresión de *DUX4*-fl en la FSHD (Himeda et ál., 2014).

Los estadios de FSHD1 y FSHD2 en el desarrollo temprano, así como los estadios de formación de la línea germinal, parecen otorgar una conformación permisiva de la transcripción a la cromatina del *D4Z4*. Esto queda de manifiesto mediante cambios en la modificación de la histona, la hipometilación parcial pero variable de *D4Z4* en FSHD1 y una hipometilación más amplia en la FSHD2 (Himeda et ál., 2015). Sin embargo, la hipometilación de *D4Z4* no es suficiente para la enfermedad, dado que existe una ausencia de síntomas de distrofia muscular en pacientes con ICF (inmunodeficiencia, inestabilidad de la región centromérica y anomalías faciales), una enfermedad poco frecuente y no relacionada, asociada a la hipometilación del ADN, en la que el *D4Z4* está muy hipometilado (entrada de OMIM - n.º 614069).

DUX4 es una proteína del factor de transcripción de homeobox, y la expresión de *DUX4* en el músculo induce un programa de transcripción que lleva a la expresión de genes posteriores y productos proteicos que no se expresan normalmente en el músculo esquelético. Por ejemplo, la expresión de *DUX4* da como resultado la inducción de varios genes de la línea germinal en los

músculos esqueléticos con FSHD y en las células transfectadas (Yao et ál., 2014; Ehrlich y Lacey, 2012). Muchas de estas transcripciones novedosas se expresan en las células musculares con FSHD, pero no en las células musculares de control (Yao et ál., 2014; Homma et ál., 2015; Shadle et ál., 2017; Bosnakovski et ál., 2014). Dado que algunos de los genes posteriores seleccionados como dianas del DUX4 codifican factores de transcripción, la activación patológica del DUX4 lleva a una gran cascada de desregulación de la expresión génica en el músculo, lo cual provoca la enfermedad (Yao et ál., 2014; Homma et ál., 2015; Shadle et ál., 2017; Bosnakovski et ál., 2014).

La expresión endógena (en la miofibra de la FSHD) y forzada de DUX4 en las células musculares es tóxica, lleva a apoptosis y estrés oxidativo, e interfiere con la miogénesis y la función sarcomérica (Rickard et ál., 2015; Homma et ál., 2015; Bosnakovski et ál., 2014; Tawil et ál., 2014; Himeda et ál., 2015). La heterogeneidad clínica tanto en la progresión de la enfermedad como en la edad de aparición puede explicarse, en parte, por la inestabilidad epigenética que lleva a cambios progresivos en la transcripción de DUX4. El papel de la hipometilación del ADN y la transcripción permisiva de DUX4 se ejemplifica mediante la gravedad clínica elevada observada en pacientes que heredaron defectos combinados de FSHD1 y 2 (esto se indica en Tawil et ál., 2014; van der Maarel et ál., 2007). La heterogeneidad clínica también se explica a través de diferencias en la gravedad del acortamiento de las repeticiones de *D4Z4*, con fenotipos más graves y una edad menor al momento de la aparición en pacientes con repeticiones más cortas (1-3) en comparación con pacientes con repeticiones acortadas de manera menos drástica (4-7).

Se reconoce ahora al DUX4 como la causa de la patología de la FSHD, dado que la activación de sus genes seleccionados como dianas es la firma molecular principal en el músculo con FSHD (reseñado en Tawil et ál., 2014; Himeda et ál., 2015). Los principales genes posteriores seleccionados como dianas pertenecen a familias de genes de gran homología que se agrupan de manera espacial en cromosomas, que incluyen las familias PRAMEF (expresadas preferentemente en los melanomas), TRIM (que contienen motivos tripartitos), MBDL (similar a la proteína de unión a metilo-CpG), ZSCAN (que contiene dominios de dedos de cinc y SCAN) y RFPL (similar a la proteína con dedos ret) (Geng et ál., 2012; Yao et ál., 2014; Shadle et ál., 2017; Ehrlich y Lacey, 2012; Tawil et ál., 2014; van der Maarel et ál., 2007). La discriminación entre la FSHD y el músculo esquelético de control puede realizarse mediante el uso de ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, ZNF280A, etc. (que se describe, de modo no taxativo, en Yao et ál., 2014, Shadle et ál., 2017; Ehrlich y Lacey, 2012).

Se analizaron sondas químicas anotadas para identificar dianas de fármacos de moléculas pequeñas que modifican enfermedades que reducen la expresión de DUX4 en miotubos con FSHD. Estos análisis identificaron múltiples supercóntigos químicos que inhiben la proteína cinasa

alfa activada por mitógenos p38 (MAPK14 o p38 β). Tal como se describe en los Ejemplos adjuntos, se ha demostrado que la atenuación del gen MAPK14 mediante el uso de la tecnología de ARN interferente pequeño (ARNip) o la edición genómica mediada por CRISPR con ARN guías (ARNg) específicos dirigidos de manera selectiva a la isoforma alfa de la cinasa p38 también reduce la expresión de DUX4 y de genes posteriores relacionados con DUX4 en miotubos con FSHD. También se descubrió que los inhibidores selectivos de la cinasa p38 α y β redujeron específicamente el DUX4 y sus genes posteriores en los miotubos con FSHD, lo cual afecta la fisiopatología básica del proceso de la enfermedad de la FSHD (los datos se ejemplifican en la presente). Los mismos experimentos revelaron que los inhibidores de la cinasa p38 α y β no afectan a la miogenina ni a la expresión de otros factores miogénicos, ni tampoco afectan a la proliferación de mioblastos ni a la diferenciación de mioblastos manifestada por la fusión miogénica en miotubos con FSHD. Estas moléculas pequeñas inhibidoras de la cinasa p38 reducen la expresión de DUX4 y genes posteriores relacionados, lo cual afecta la fisiopatología del proceso de la enfermedad de la FSHD, lo cual incluye la reducción de la muerte celular apoptótica. Se esperaba que la reducción de DUX4 mediada por p38 afectara los procesos inflamatorios, de infiltración grasa y fibróticos posteriores en la FSHD.

Los miembros de la familia p38 MAPK, compuesta por las isoformas α , β , γ y δ , son codificados por genes separados que desempeñan un papel fundamental en las respuestas celulares necesarias para la adaptación al estrés y la supervivencia (esto se indica en Whitmarsh 2010; Martin et ál., 2014; Krementsov et ál., 2013). En muchas enfermedades inflamatorias, incluidas las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas, estas mismas señales inducidas por el estrés de p38 MAPK pueden desencadenar respuestas no adaptativas que agraven la enfermedad, en lugar de aliviarla (esto se indica en Whitmarsh 2010; Martin et ál., 2014). De hecho, en el músculo esquelético, se ha demostrado que una variedad de tensiones celulares, que incluyen el ejercicio crónico, la exposición a la insulina y los estados endócrinos alterados, la diferenciación de mioblastos en miocitos, las especies de oxígeno reactivo, así como la apoptosis, inducen la vía de la cinasa p38 (Keren, et ál., 2006; Zarubin et ál., 2006). De hecho, la vía de la cinasa p38 puede activarse mediante una cantidad de estímulos externos, que incluyen citocinas proinflamatorias y el estrés celular, lo que lleva a la activación de las cinasas de MAPK de especificidad doble MKK3 y MKK6. La activación de MKK3 y MKK6, que a su vez fosforila p38 en su bucle de activación, desencadena instancias de fosforilación posteriores. Estos incluyen la fosforilación de HSP27, MAPKAPK2 (MK2) y una variedad de factores de transcripción que culminan en cambios de transcripción en el núcleo. Se ha identificado una cantidad moderada de transcripciones reguladas por p38 y una gran cantidad de efectores posteriores de la cinasa p38 (descritos en Cuenda et ál., 2007 y Kyriakis et ál., 2001, Viemann et ál., 2004).

Varios compuestos de diferentes supercóntigos químicos que inhiben la vía de señalización de p38 α MAPK han entrado en ensayos clínicos en diversas indicaciones (no neuromusculares), que incluyen artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dolor, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Se ha demostrado que la inhibición de p38 α y β en ensayos clínicos es segura, aunque no eficaz, en muchas de estas indicaciones. La farmacología in vitro e in vivo apunta a que la unión a la diana de p38 α en estos estudios clínicos fue potente, tal como lo demuestra la medición de la reducción de la fosforilación de HSP27 (una diana indirecta) y pMK2 (una diana directa).

Se sabe que p38 α MAPK desempeña papeles fundamentales en la biología de los músculos esqueléticos, específicamente en la anulación de la proliferación de los hasta la diferenciación y, posteriormente, la fusión para formar miotubos multinucleados. El tratamiento de los pacientes con distrofia muscular que se someten constitutivamente a procesos de degeneración y regeneración con inhibidores de p38 α no sería obvio. La inactivación completa (KO) de p38 α es letal a nivel embrionario. El rescate embrionario permite la supervivencia de las crías hasta unos días después del nacimiento y el aislamiento de las células satélite para estudiar precursores miogénicos que carecen de p38 α . Los mioblastos que carecen completamente de p38 α expresan genes de diferenciación significativamente menos fundamentales y muestran déficits graves en la fusión. La histología de las crías P2 muestra un aumento significativo del ciclo de las células satélite y una distribución de fibras desplazada hacia la izquierda (Perdiguero et ál., 2007). Es importante destacar que la KO de p38 α en el músculo maduro (cre impulsado por el promotor Myl1) no muestra ninguna deficiencia en los primeros puntos temporales; sin embargo, los ratones con deficiencia de p38 α a los 6 meses de edad muestran un grado significativamente mayor de regeneración y fibras tipo I, así como una distribución de fibras menor en comparación con los controles (Wissing et ál., 2014). Estos datos apuntan a que la inhibición de p38 α desencadenaría la regeneración del músculo esquelético en enfermedades con deficiencia de regeneración además de FSHD a través de un mecanismo independiente de la regulación de la expresión de DUX4.

En el músculo esquelético, se ha demostrado que p38 regula la expresión génica durante la miogénesis. Se ha demostrado que se necesita la p38 γ para la miogénesis mediante el uso de abordajes específicos de inactivación génica e inactivación condicional (Cuenda et ál., 2007; Kerin et ál., 2006; Aouadi et ál., 2006). En el adulto, los inhibidores selectivos de p38 α y β evitan el impacto en la miogénesis relacionado con p38 γ .

En la presente descripción, se descubre que la p38 se activa durante la miogénesis, y que la inhibición de p38 α y β a través de moléculas ejemplificadas en la presente, que incluyen FTX-839, FTX-1821, etc., reduce profundamente la expresión de DUX4 y su programa de genes posteriores

en miotubos con FSHD (se ejemplifican datos en la presente). Sin intención de imponer limitaciones teóricas, la p38 α parece regular directamente la expresión de DUX4 al afectar la actividad de los potenciadores miogénicos fundamentales necesarios para la expresión patológica de DUX4 a nivel del locus de *D4Z4* mutado con repeticiones más cortas (FSHD1) o mutaciones de SMCHD1 (FSHD2) o cuando se pierde la represión mediante otros mecanismos en los músculos de pacientes con FSHD. Se trata de un mecanismo diferenciado de los estudios clínicos anteriores, que se dirigió a las funciones de p38 en el citoplasma y no mostró ninguna eficacia en numerosas enfermedades, que incluyen artritis reumatoide, dolor, depresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad cardiovascular. Los inhibidores de la p38 nunca se han explorado clínicamente para la FSHD.

Definiciones

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «uno» «el» y «la» incluyen referencias al plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término «y/o» se usa en la presente descripción para indicar «y» u «o», a menos que se indique lo contrario.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que el contexto exija lo contrario, se comprenderá que la palabra «comprender», o variaciones tales como «comprende» o «que comprende», implican la inclusión de un elemento o un número entero, o un grupo de elementos o números enteros, indicados, pero no la exclusión de ningún otro elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros.

Tal como se usa en la presente solicitud, las expresiones «alrededor de» y «aproximadamente» se usan como equivalentes. Se pretende que los números utilizados en la presente solicitud con o sin «alrededor de/aproximadamente» abarquen cualquier fluctuación normal percibida por el experto en la técnica pertinente. En determinadas modalidades, la expresión «aproximadamente» o «alrededor de» hace referencia a un intervalo de valores de 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos en cualquier dirección (mayor o menor) con respecto al valor de referencia indicado, a menos que se indique lo contrario, o resulte evidente lo contrario a partir del contexto (salvo que ese número supere el 100 % de un valor posible).

«Administración» hace referencia en la presente a la introducción de un agente o una composición en un sujeto o el contacto de un agente o composición con una célula y/o un tejido.

«Tratar» o «tratamiento de» una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir,

provocar que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que pueda estar expuesto a la enfermedad o predispuesto a tenerla, pero que todavía no haya experimentado o mostrado síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Una «cantidad con eficacia terapéutica» hace referencia a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar el tratamiento de la enfermedad. La «cantidad con eficacia terapéutica» variará en virtud del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del mamífero que se haya de tratar.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas (p. ej., pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden presentar un isomerismo cis-trans). Algunos compuestos pueden incluir más de un átomo de carbono asimétrico. Un «estereoisómero» hace referencia a un compuesto que difiere en cuanto a su orientación (R/S) con respecto a uno o más átomos de carbono asimétricos, o difiere en cuanto a su orientación (cis:trans) con respecto a un enlace doble. El término «estereoisómero» también puede abarcar atropisómeros, que surgen de la rotación obstaculizada alrededor de un enlace simple, p. ej., en compuestos que tienen un resto bifenilo sustituido. Un «enantiómero» es un compuesto que es una imagen especular de otro compuesto, es decir, todos los átomos de carbono asimétricos de un enantiómero existen en orientación opuesta (R/S) con respecto al otro compuesto. Un «diastereómero» es un compuesto que no es una imagen especular de otro compuesto, sino que incluye uno o más átomos de carbono asimétricos existentes en orientación opuesta (R/S) con respecto al otro compuesto. Las modalidades de la presente invención pueden incluir mezclas de estereoisómeros, o pueden incluir un único estereoisómero. Se pueden preparar enantiómeros simples o diastereómeros a partir de reactivos quirales o mediante técnicas sintéticas estereoselectivas o estereoespecíficas. De manera alternativa, se pueden aislar enantiómeros simples o diastereómeros a partir de mezclas mediante técnicas de cristalización o cromatográficas quirales convencionales.

«Con enriquecimiento isotópico» hace referencia a un compuesto donde uno o más átomos están enriquecidos con un isótopo más allá de su abundancia natural. Por ejemplo, la abundancia natural de deuterio es del 0.015 %. Un experto en la técnica reconoce que, en todos los compuestos químicos con un átomo de H, el átomo de H representa en realidad una mezcla de H y D, donde alrededor de 0.015 % es D. Un compuesto con enriquecimiento isotópico puede tener uno o más sitios químicos específicos donde la relación H/D es de más de 0.015 %. Se puede hacer referencia a un compuesto con enriquecimiento isotópico como «con etiquetado isotópico».

«Solvato» hace referencia a una agrupación de compuesto con una o más moléculas de solvente - un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y el solvente. Esos disolventes a los efectos de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Algunos ejemplos de solventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Todos esos solvatos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, el solvente en cualquier solvato que se describe en la presente puede incluir agua.

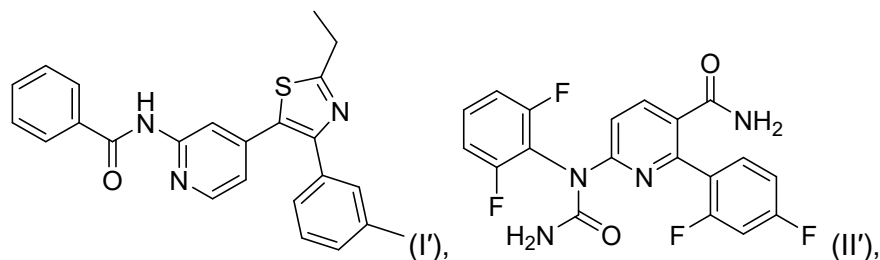
«Profármaco» hace referencia a un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal farmacéuticamente aceptable de ese compuesto.

Una «sal farmacéuticamente aceptable» es una sal que conserva la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son inconvenientes desde el punto de vista biológico o por otro motivo. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido y/o uno suficientemente básico, y reaccionar por consiguiente con cualquiera de una cantidad de bases orgánicas o inorgánicas, y ácidos orgánicos o inorgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral o una base inorgánica. Por ejemplo, las sales de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenfosfatos, dihidrogenfosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Por ejemplo, las sales de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio,

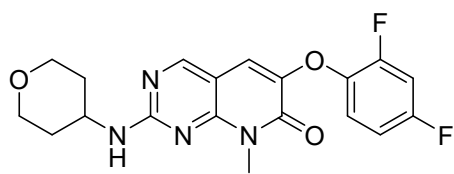
estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro, trimetilamonio y valerato. Por ejemplo, las sales de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: clorhídrica, sulfúrica, fosfórica, difosfórica, bromhídrica y nítrica, o sales de ácidos orgánicos tales como el ácido fórmico, cítrico, málico, maleico, fumárico, tartárico, succínico, acético, láctico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, salicílico y esteárico. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Por ejemplo, las sales de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: sales de metales alcalinos; sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos: sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Como ejemplo adecuado de una sal con una base orgánica, por ejemplo, hay sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilenodiamina y similares. Como ejemplo adecuado de una sal con un ácido inorgánico, por ejemplo, hay sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Como ejemplo adecuado de una sal con un ácido orgánico, por ejemplo, hay sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Como ejemplo adecuado de una sal con un aminoácido básico, por ejemplo, hay sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Como ejemplo adecuado de una sal con un aminoácido ácido, por ejemplo, hay sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Métodos de uso

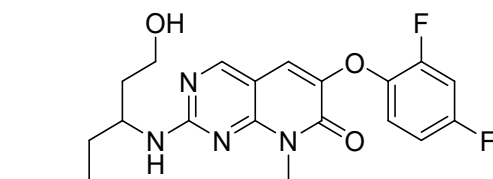
En varias modalidades, se proporciona un método para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38. El método puede incluir administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se selecciona de entre una o más de las siguientes Fórmulas I'-XXIX':



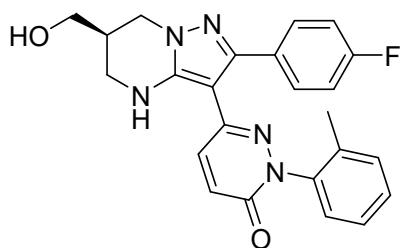
20



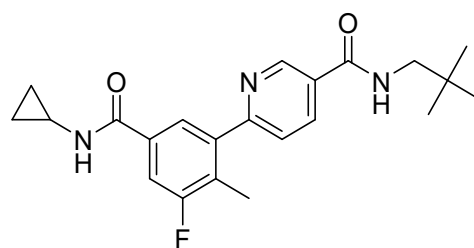
(III'a),



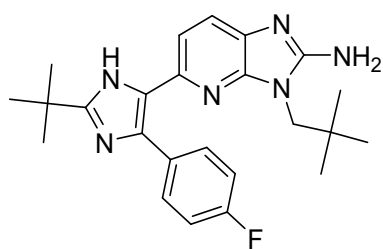
(III'b),



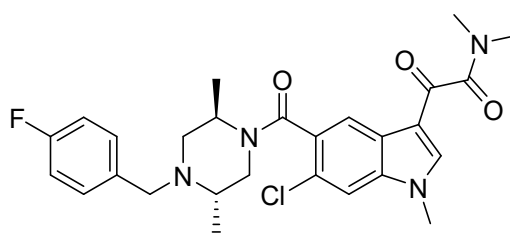
(IV'),



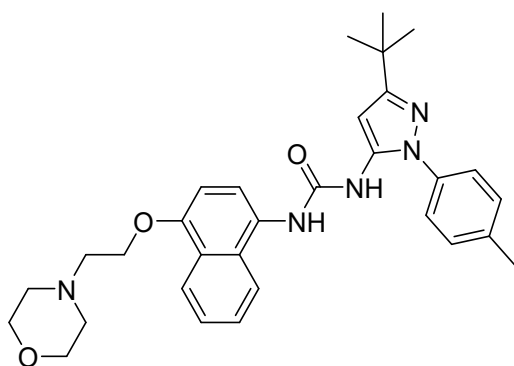
(V'),



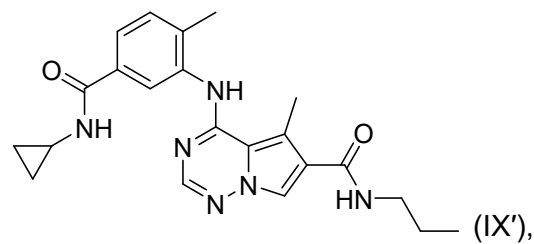
(VI'),



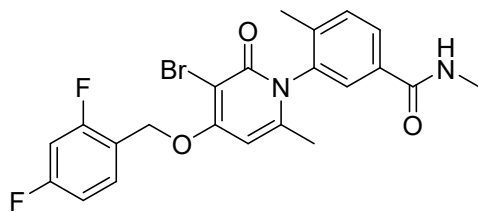
(VII'),



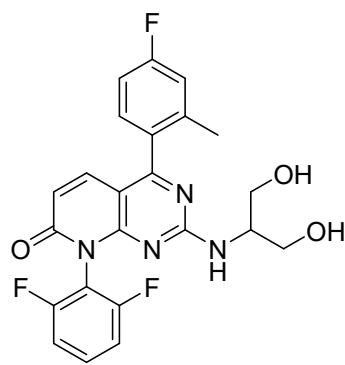
(VIII'),



(IX'),



(X'),



(XI'),

5

10

15

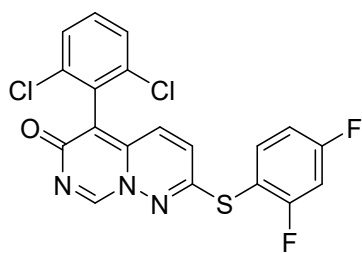
20

25

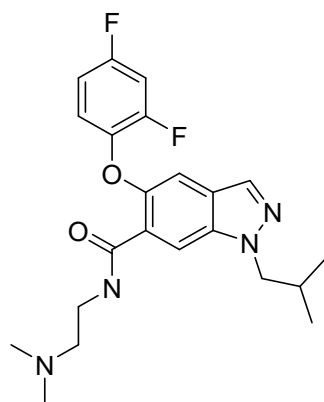
30

35

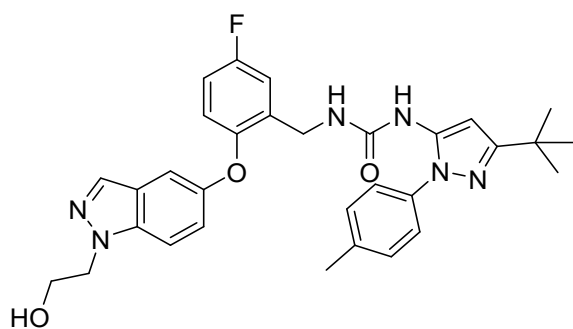
21



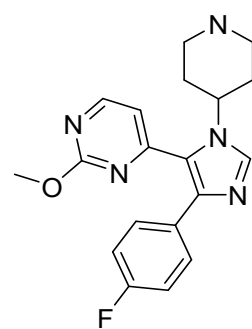
(XII'),



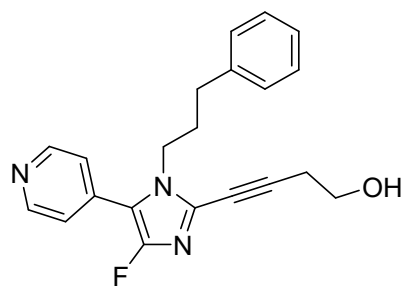
(XIII'),



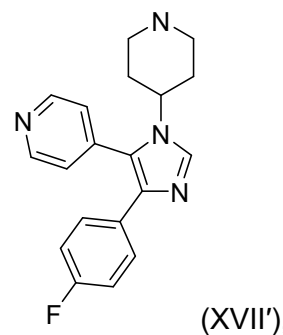
(XIV'),



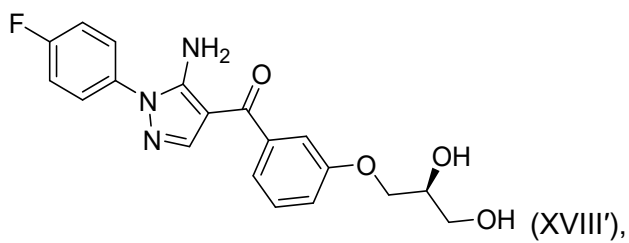
(XV'),



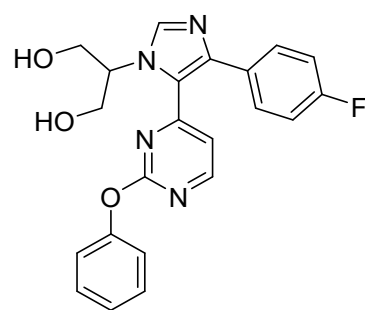
(XVI'),



(XVII'),

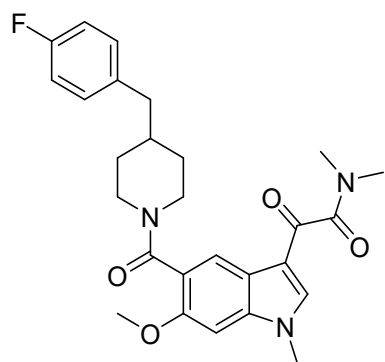


(XVIII'),

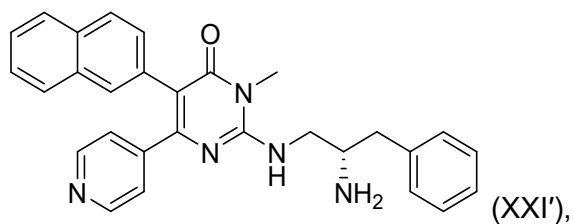


(XIX'),

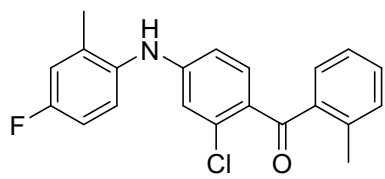
22



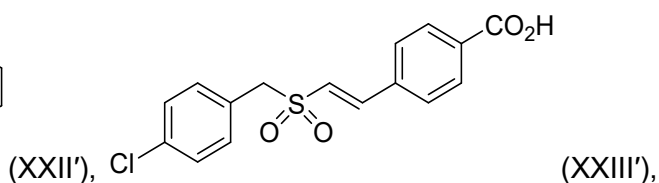
(XX'),



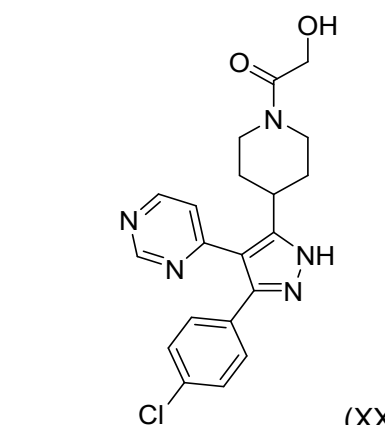
(XXI'),



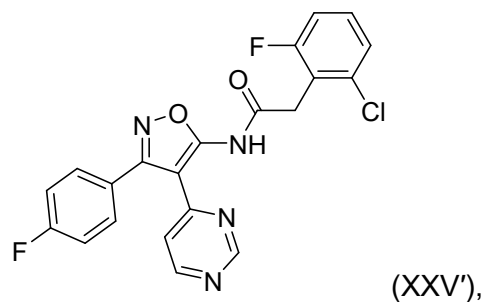
(XXII'),



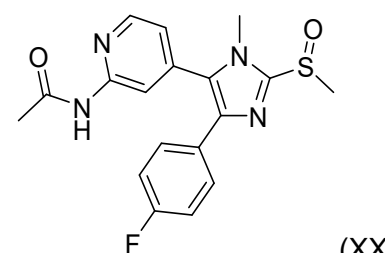
(XXIII'),



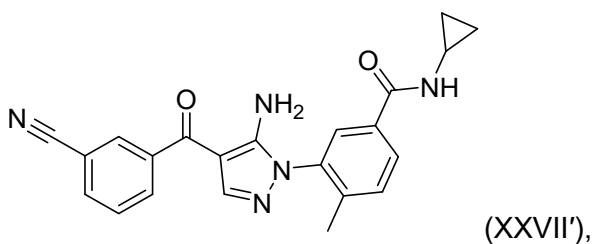
(XXIV'),



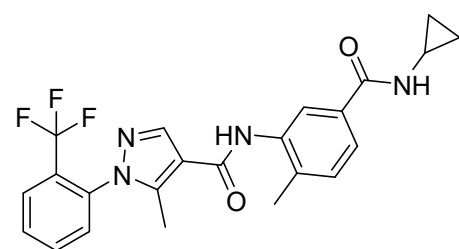
(XXV'),



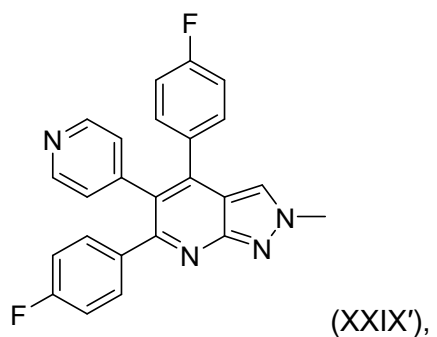
(XXVI'),



(XXVII'),



(XXVIII') y



(XXIX'),

o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o

una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método incluye el tratamiento de trastornos asociados a la expresión del gen DUX4, donde la inhibición de la cinasa p38 con un inhibidor de la cinasa p38 puede reducir los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en células del sujeto.

5 En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto que se selecciona de entre las Fórmulas I'-XXIX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre las Fórmulas I', II', III'a, III'b y IV'-XIV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estas.

En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre las Fórmulas I', II', IV'-VIII' y X'-XIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estas.

15 En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula I', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula II', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula IIIa', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula IIIb', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula IV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula V', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula VI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula VII', o un

estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula VIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula IX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula X', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XIV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XVI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XVII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XVIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XIX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXIV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXVI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXVII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXVIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es un compuesto de la Fórmula XXIX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En muchas modalidades, las células son células musculares. En algunas modalidades, las células son células musculares de diferenciación terminal.

35

En algunas modalidades, las células incluyen una o más mutaciones en un gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de los cromosomas (SMCHD1). En algunas modalidades, las células pueden incluir al menos un alelo 4qA no eliminado.

En muchas modalidades, las células pueden incluir un mayor nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas en una célula de control.

En muchas modalidades, el DUX4 es un DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).

En algunas modalidades, las células pueden estar asociadas a la FSHD.

En algunas modalidades, el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4.

En algunas modalidades, el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4 y esta expresión del gen DUX4 puede ser el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En algunas modalidades, las células pueden incluir una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En otras modalidades, las células pueden incluir menos de 7 repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

En algunas modalidades, las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38. En una modalidad, las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada que incluya menos de 11 unidades de repetición. En algunas modalidades, la matriz de *D4Z4* desregulada puede incluir menos de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 unidades de repetición.

En algunas modalidades, las células son células musculares y las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38. En una modalidad, las células musculares pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada que incluya menos de 11 unidades de repetición. En algunas modalidades, la matriz de *D4Z4* desregulada puede incluir menos de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 unidades de repetición.

En algunas modalidades, el trastorno es una FSHD. La FSHD puede incluir la FSHD1 y/o la FSHD2. En una modalidad, el trastorno es una FSHD1. En otra modalidad, el trastorno es una FSHD2. En una modalidad, el trastorno es FSHD1 y FSHD2.

En una modalidad, el trastorno es ICF (inmunodeficiencia, inestabilidad de la región centromérica y anomalías faciales).

En una modalidad, el trastorno es una esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés).

En una modalidad, el trastorno es una miopatía por cuerpos de inclusión (IBM, por sus siglas en inglés).

En una modalidad, el trastorno es un cáncer. El cáncer puede seleccionarse de entre sarcoma de

Ewing, sarcoma de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B en adultos y niños.

En algunas modalidades, el trastorno puede seleccionarse de entre uno o más de los siguientes: FSHD1, FSHD2, ICF, ALS, IBM, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B en adultos y niños.

En una modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de uno o más genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el músculo. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de niveles de expresión de uno o más genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A con respecto a un control saludable. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción o la presencia de genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

En otra modalidad, el método puede incluir medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el sujeto antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir además determinar que el sujeto necesita tratamiento si el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A es elevado con respecto a un control saludable.

En otra modalidad, el método puede incluir medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en las células del sujeto antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir comparar el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el sujeto antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir determinar la eficacia del tratamiento mediante la comparación del nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1,

PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa p38, donde una disminución en el o los niveles de expresión indica la eficacia del tratamiento.

En algunas modalidades, el inhibidor de cinasa p38 reduce uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el MBD3L2.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el ZSCAN4.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el LEUTX.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el PRAMEF2.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el TRIM43.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el KHDC1L.

En una modalidad, un modulador de la transcripción de DUX4 y los genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A es inhibido por la cinasa p38.

En algunas modalidades, la administración puede combinarse con la gestión clínica que involucra la terapia física, el ejercicio aeróbico, la terapia de función respiratoria e intervenciones ortopédicas.

En algunas modalidades, la administración incluye la administración del inhibidor de la cinasa p38 con otro agente farmacéutico.

En algunas modalidades, la administración incluye la administración del inhibidor de la cinasa p38 con otro agente farmacéutico para el tratamiento de la FSHD.

En algunas modalidades, la administración provoca una disminución de la degeneración muscular.

En algunas modalidades, la administración provoca una reducción de la apoptosis de las células musculares en el sujeto. En una modalidad, las células musculares tienen una diferenciación terminal.

En varias modalidades, se proporciona un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD). El método puede incluir administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se selecciona de entre una o más de las Fórmulas I'-XXIX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre las Fórmulas I'-XXIX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estas.

En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre las Fórmulas I', II',

III'a, III'b y IV'-XIV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estas.

En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre las Fórmulas I', II', IV'-VIII' y X'-XIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estas.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula I', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula II', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula IIIa', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula IIIb', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula IV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula V', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula VI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula VII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula VIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula IX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula X', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XIV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XVI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XVII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XVIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XIX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una

35

sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXIV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXV', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXVI', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

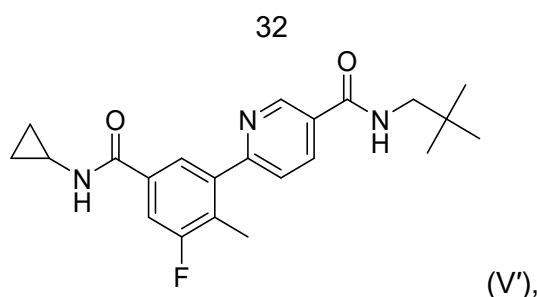
En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXVII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXVIII', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede incluir un compuesto de la Fórmula XXIX', o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el trastorno es una FSHD. La FSHD puede incluir la FSHD1 y/o la FSHD2. En una modalidad, el trastorno es una FSHD1. En otra modalidad, el trastorno es una FSHD2. En una modalidad, el trastorno es FSHD1 y FSHD2.

30 En varias modalidades, se proporciona un método para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38. El método puede incluir administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 de la Fórmula V':



o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método incluye el tratamiento de trastornos asociados a la expresión del gen DUX4, donde la inhibición de la cinasa p38 con un inhibidor de la cinasa p38 puede reducir los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en células del sujeto.

En muchas modalidades, las células son células musculares. En algunas modalidades, las células son células musculares de diferenciación terminal.

En algunas modalidades, las células incluyen una o más mutaciones en un gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de los cromosomas (SMCHD1). En algunas modalidades, las células pueden incluir al menos un alelo 4qA no eliminado.

En muchas modalidades, las células pueden incluir un mayor nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas en una célula de control.

En muchas modalidades, el DUX4 es un DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).

En algunas modalidades, las células pueden estar asociadas a la FSHD.

En algunas modalidades, el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4.

En algunas modalidades, el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4 y esta expresión del gen DUX4 puede ser el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En algunas modalidades, las células pueden incluir una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En otras modalidades, las células pueden incluir menos de 7 repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

En algunas modalidades, las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38. En una modalidad, las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada que incluya menos de 11 unidades de repetición. En algunas modalidades, la matriz de *D4Z4* desregulada puede incluir menos de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 unidades de repetición.

En algunas modalidades, las células son células musculares y las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa

p38. En una modalidad, las células musculares pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada que incluya menos de 11 unidades de repetición. En algunas modalidades, la matriz de *D4Z4* desregulada puede incluir menos de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 unidades de repetición.

En algunas modalidades, el trastorno es una FSHD. La FSHD puede incluir la FSHD1 y/o la FSHD2. En una modalidad, el trastorno es una FSHD1. En otra modalidad, el trastorno es una FSHD2. En una modalidad, el trastorno es FSHD1 y FSHD2.

En una modalidad, el trastorno es ICF.

En una modalidad, el trastorno es ALS.

En una modalidad, el trastorno es IBM.

En una modalidad, el trastorno es un cáncer. El cáncer puede seleccionarse de entre sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B en adultos y niños.

En algunas modalidades, el trastorno puede seleccionarse de entre uno o más de los siguientes: FSHD1, FSHD2, ICF, ALS, IBM, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B en adultos y niños.

En una modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de uno o más genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el músculo. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de niveles de expresión de uno o más genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A con respecto a un control saludable. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción y la presencia de uno o más genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A.

En otra modalidad, el método puede incluir medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el sujeto antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir además determinar que el sujeto necesita tratamiento si el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A es elevado con respecto a un control saludable.

En otra modalidad, el método puede incluir medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en las células del sujeto antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir comparar el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el sujeto antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir determinar la eficacia del tratamiento mediante la comparación del nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa p38, donde una disminución en el o los niveles de expresión indica la eficacia del tratamiento.

En algunas modalidades, el inhibidor de cinasa p38 reduce uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el *MBD3L2*.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el ZSCAN4.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el LEUTX.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el PRAMEF2.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el TRIM43.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el KHDC1L.

En una modalidad, un modulador de la transcripción de DUX4 y los genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A es inhibido por la cinasa p38.

En algunas modalidades, la administración puede combinarse con la gestión clínica que involucra la terapia física, el ejercicio aeróbico, la terapia de función respiratoria e intervenciones ortopédicas.

En algunas modalidades, la administración incluye la administración del inhibidor de la cinasa p38 con otro agente farmacéutico.

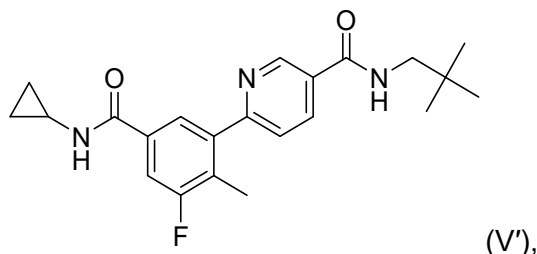
En algunas modalidades, la administración incluye la administración del inhibidor de la cinasa p38 con otro agente farmacéutico para el tratamiento de la FSHD.

En algunas modalidades, la administración provoca una disminución de la degeneración muscular.

En algunas modalidades, la administración provoca una reducción de la apoptosis de las células musculares en el sujeto. En una modalidad, las células musculares tienen una diferenciación

terminal.

En varias modalidades, se proporciona un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD). El método puede incluir administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 de la Fórmula V':



o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el trastorno es una FSHD. La FSHD puede incluir la FSHD1 y/o la FSHD2. En una modalidad, el trastorno es una FSHD1. En otra modalidad, el trastorno es una FSHD2. En una modalidad, el trastorno es FSHD1 y FSHD2.

En varias modalidades, se proporciona un método para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38. El método puede incluir administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se selecciona de entre una o más de las Fórmulas I-XIII (de los Géneros I-XIII que se describirán más adelante), o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método incluye el tratamiento de trastornos asociados a la expresión del gen DUX4, donde la inhibición de la cinasa p38 con un inhibidor de la cinasa p38 puede reducir los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en células del sujeto.

En muchas modalidades, las células son células musculares. En algunas modalidades, las células son células musculares de diferenciación terminal.

En algunas modalidades, las células incluyen una o más mutaciones en un gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de los cromosomas (SMCHD1). En algunas modalidades, las células pueden incluir al menos un alelo 4qA no eliminado.

En muchas modalidades, las células pueden incluir un mayor nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas en una célula de control.

En muchas modalidades, el DUX4 es un DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).

En algunas modalidades, las células pueden estar asociadas a la FSHD.

En algunas modalidades, el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4.

En algunas modalidades, el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4 y esta expresión del gen DUX4 puede ser el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En algunas modalidades, las células pueden incluir una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En otras modalidades, las células pueden incluir menos de 7 repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

En algunas modalidades, las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38. En una modalidad, las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada que incluya menos de 11 unidades de repetición. En algunas modalidades, la matriz de *D4Z4* desregulada puede incluir menos de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 unidades de repetición.

En algunas modalidades, las células son células musculares y las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38. En una modalidad, las células musculares pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada que incluya menos de 11 unidades de repetición. En algunas modalidades, la matriz de *D4Z4* desregulada puede incluir menos de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 unidades de repetición.

En algunas modalidades, el trastorno es una FSHD. La FSHD puede incluir la FSHD1 y/o la FSHD2. En una modalidad, el trastorno es una FSHD1. En otra modalidad, el trastorno es una FSHD2. En una modalidad, el trastorno es FSHD1 y FSHD2.

En una modalidad, el trastorno es ICF.

En una modalidad, el trastorno es ALS.

En una modalidad, el trastorno es IBM.

En una modalidad, el trastorno es un cáncer. El cáncer puede seleccionarse de entre sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B en adultos y niños.

En algunas modalidades, el trastorno puede seleccionarse de entre uno o más de los siguientes: FSHD1, FSHD2, ICF, ALS, IBM, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B en adultos y niños.

En una modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de uno o más genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el músculo. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de niveles de expresión de uno o más genes posteriores

ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A con respecto a un control saludable. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción y la presencia de uno o más genes posteriores

5 ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A.

En otra modalidad, el método puede incluir medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el

10 sujeto antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir además determinar que el sujeto necesita tratamiento si el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A es elevado con respecto a un control saludable.

En otra modalidad, el método puede incluir medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en las

15 células del sujeto antes y después de la administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir comparar el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el sujeto antes y después de la

20 administración del inhibidor de la cinasa p38. El método puede incluir determinar la eficacia del tratamiento mediante la comparación del nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A antes y después de la

25 administración del inhibidor de la cinasa p38, donde una disminución en el o los niveles de expresión indica la eficacia del tratamiento.

En algunas modalidades, el inhibidor de cinasa p38 reduce uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A.

30

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el *MBD3L2*.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el *ZSCAN4*.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el *LEUTX*.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el *PRAMEF2*.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el *TRIM43*.

35

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 reduce el KHDC1L.

En una modalidad, un modulador de la transcripción de DUX4 y los genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A es inhibido por la cinasa p38.

5 En algunas modalidades, la administración puede combinarse con la gestión clínica que involucra la terapia física, el ejercicio aeróbico, la terapia de función respiratoria e intervenciones ortopédicas.

En algunas modalidades, la administración incluye la administración del inhibidor de la cinasa p38 con otro agente farmacéutico.

10 En algunas modalidades, la administración incluye la administración del inhibidor de la cinasa p38 con otro agente farmacéutico para el tratamiento de la FSHD.

En algunas modalidades, la administración provoca una disminución de la degeneración muscular.

En algunas modalidades, la administración provoca una reducción de la apoptosis de las células musculares en el sujeto. En una modalidad, las células musculares tienen una diferenciación terminal.

15 En varias modalidades, se proporciona un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD). El método puede incluir administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38 que se selecciona de entre una o más de las Fórmulas I-XIII (de los Géneros I-XIII que se describirán más adelante), o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre uno o más de los Géneros I-XIII caracterizados por las Fórmulas I-XIII. Cada identificador químico, p. ej., R¹, R², X, Z y similares, es particular para el Género al que se hace referencia. Asimismo, cada definición de cualquiera de esos identificadores químicos o términos de nomenclatura química, p. ej., arilo, heteroarilo, alquinilo y similares, son particulares para el Género al que se hace referencia. Si cualquiera de esos términos de nomenclatura química no se define específicamente para un Género particular, se interpretará que el término involucrará la definición comprendida por el experto en la técnica.

25 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre el Género I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII, o cualquier combinación de estos. Por ejemplo, el inhibidor de la cinasa p38 puede seleccionarse de entre el Género I, II y III. Por ejemplo, el inhibidor de la cinasa p38 puede seleccionarse de entre el Género III y V.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género I.

35 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género II.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género II.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género IV.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género V.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género VI.

5 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género VII.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género VIII.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género IX.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género X.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género XI.

10 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género XII

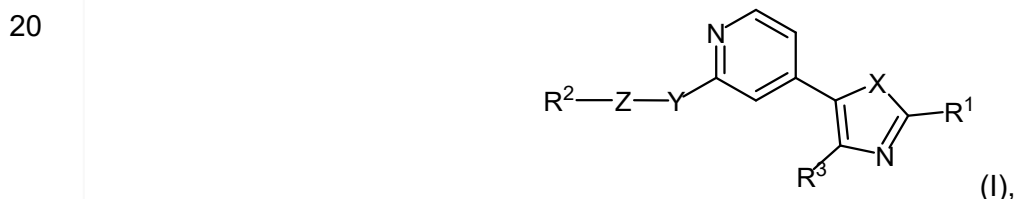
En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona del Género XIII

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre el Género I, II, III, V, VI, VII, VIII, X, XI, XII y XIII.

15 Descripción del Género I

Los compuestos del Género I pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 7,276,527, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género I está caracterizado por compuestos opcionalmente N-oxidados de la Fórmula (I):



25 o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R¹ se selecciona de entre:

(i) hidrógeno,

30 (ii) un grupo que se selecciona de entre un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ y aralquilo C₇₋₁₆,

donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro de un Grupo de sustituyentes A,

(iii) -(C=O)-R⁵, -(C=O)-OR⁵, -(C=O)-NR⁵R⁶, -(C=S)-NHR⁵, o -SO²-R⁷,

35 donde:

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆,

donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A,

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R⁷ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, un arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆,

donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

(iv) un grupo amino opcionalmente sustituido con sustituyentes que se seleccionan de entre:

(a) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆, donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ y un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A,

(b) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$, y

(c) alquilideno C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A

R² es un arilo C₆₋₁₄ monocíclico o policíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A;

R³ es hidrógeno o arilo C₆₋₁₄, donde el arilo C₆₋₁₄ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A;

X es $-S-$, $S(O)-$ o $S(O)_2-$;

Y es un enlace, $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, $S(O)_2-$ o NR^4 ,

donde R⁴ es:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆, donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ y aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

(c) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$;

Z es un enlace, alquileno C₁₋₁₅, alquenileno C₂₋₁₆ o alquinileno C₂₋₁₆,

donde el alquileno C₁₋₁₅, alquenileno C₂₋₁₆ o alquinileno C₂₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

un sustituyente del Grupo de sustituyentes A se selecciona de entre: oxo, halógeno, alquilendioxi C₁₋₃, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente halogenado, carboxi alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente halogenado, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente halogenado, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente halogenado, alcoxi C₁₋₆-carbonilo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, mercapto, alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado, ariltio C₆₋₁₄, aralquiltio C₇₋₁₆, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, mono-arilamino C₆₋₁₄, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₄, formilo, carboxi, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, arilo C₆₋₁₄-carbonilo, aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, arilo C₆₋₁₄-carbamoilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₄, alquilsulfinilo C₁₋₆, arilsulfinilo C₆₋₁₄, formilamino, alquilo C₁₋₆-carbonilamino, arilo C₆₋₁₄-carbonilamino, alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino C₆₋₁₄, alquilo C₁₋₆-carboniloxi, arilo C₆₋₁₄-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, mono-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, di-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, arilo C₆₋₁₄-carbamoiloxi, sulfo, sulfamoilo, sulfinamoilo y sulfenamoilo.

En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 del Género I se selecciona de entre los siguientes:

(F) N-[5-[2-benzoilamino-4-piridil]-4-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida;
 N-[5-(2-bencilamino-4-piridil)-4-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida;
 N-[4-[4-(4-metoxifenil)-2-metil-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]fenilacetamida;
 N-[4-[2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]fenilacetamida;
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-propil-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]fenilacetamida;
 N-[4-[2-butil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]fenilacetamida;
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metiltiofenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]fenilacetamida;
 N-[4-[2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-[2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-3-fenilpropionamida;
 N-[4-[2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-3-(4-metoxifenil)propionamida;
 N-[4-[2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-4-fenilbutiramida;
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-propil-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-propil-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-3-fenilpropionamida;
 N-[4-[2-butil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-[2-butil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-3-fenilpropionamida;
 N-[4-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-[2-(4-fluorofenil)-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-3-fenilpropionamida;

- 5 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metiltiofenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metiltiofenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-3-fenilpropionamida;
 N-bencil-N-[4-[2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]amina;
 N-[4-[2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-N-(2-feniletil)amina;
 N-[4-[2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-N-(3-fenilpropil)amina;
 N-bencil-N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-propil-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]amina;
 N-[4-(4-(3-metilfenil)-2-propil-1,3-tiazol-5-il)-2-piridil]-N-(2-feniletil)amina;
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-propil-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-N-(3-fenilpropil)amina;
 N-bencil-N-[4-[2-butil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]amina;
 10 N-(4-[2-butil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil)-N-(2-feniletil)amina;
 N-[4-[2-butil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-N-(3-fenilpropil)amina;
 N-bencil-N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metiltiofenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]amina;
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metiltiofenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-N-(2-feniletil)amina
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metiltiofenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-N-(3-fenilpropil)amina;
 15 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]fenilacetamida
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-3-fenilpropionamida
 N-bencil-N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]amina;
 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-N-(3-fenilpropil)amina;
 20 N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]-N-(2-feniletil)amina;
 N-(4-fluorobencil)-N-[4-[4-(3-metilfenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]amina;
 (E) [4-(3,5-dimetilfenil)-5-(2-fenilmetiloxi-4-piridil)-1,3-tiazol-2-il]amina;
 N-[4-[2-benzoilamino-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-(4-metoxifenil)-5-[2-[(3-piridilcarbonilamino)]-4-piridil]-1,3-tiazol-2-il]nicotinamida;
 25 N-[4-[2-amino-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-[2-amino-4-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida;
 N-[4-[2-amino-4-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]bencilamina;
 N-[4-[2-amino-4-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]benzamida; clorhidrato;
 diclorhidrato de N-[4-[2-amino-4-(3,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-5-il]-2-piridil]bencilamina; y
 30 N-(4-(2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il)-2-piridil]benzamida («TAK-715»), Fórmula (I').
 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es N-(4-(2-etil-4-(3-metilfenil)-1,3-tiazol-5-il)-2-piridil]benzamida («TAK-715»), Fórmula (I').

Definiciones del Género I

En la Fórmula mencionada anteriormente, R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes, un grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes, un grupo amino opcionalmente con sustituyentes o un grupo acilo.

Como «grupo acilo» representado por R^1 , por ejemplo, hay un grupo acilo representado por la Fórmula: $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$ o $-SO_2-R^7$ (donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes o un grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes, R^6 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-6} , R^7 representa un grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes o un grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes) y similares.

En la Fórmula mencionada anteriormente, como «grupo hidrocarburo» de un «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes», por ejemplo, hay un grupo hidrocarburo acíclico o cíclico (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo y similares) y similares. Entre ellos, los grupos hidrocarburo acíclicos o cíclicos con una cantidad de carbonos de 1 a 16 son preferibles.

Como «alquilo», por ejemplo, se prefiere alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares) y, en particular, alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo) y similares.

Como «alquenilo», por ejemplo, se prefiere alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo y similares) y similares.

Como «alquinilo», por ejemplo, se prefiere alquinilo C_{2-6} (por ejemplo, etinilo, propargilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-hexinilo y similares) y similares.

Como «cicloalquilo», por ejemplo, se prefiere cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares) y similares.

Como «arilo», por ejemplo, se prefiere arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares) y similares.

Como «aralquilo», por ejemplo, se prefiere aralquilo C_{7-16} (por ejemplo, bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo y similares) y similares.

Como «sustituyentes» de un «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» representado por R^5 , por ejemplo, están: oxo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares), alquilendioxi C_{1-3} (por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi y similares), nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, carboxi alquenilo C_{2-6} (por ejemplo, 2-carboxietenilo, 2-carboxi-2-metietenilo y similares), alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-

naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares), alcoxi C_{1-8} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} -carbonilo-alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, etoxicarbonilmetiloxi y similares), hidroxilo, ariloxi C_{6-14} (por ejemplo, feniloxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi y similares), aralquilo C_{7-16} (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi y similares), mercapto, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, ariltio C_{6-14} (por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio y similares), aralquiltio C_{7-16} (por ejemplo, benciltio, fenetiltio y similares), amino, mono-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilamino, etilamino y similares), mono-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino y similares), di-alquilamino C_{1-6} (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino y similares), di-arilamino C_{6-14} (por ejemplo, difenilamino y similares), formilo, carboxi, alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), cicloalquilo C_{3-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares), alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y similares), arilo C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares), aralquilo C_{7-16} -carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo y similares), ariloxi C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo y similares), aralquilo C_{7-16} -carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo y similares), carbonilo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo, furoilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo y similares), carbamoilo, tiocarbamoilo, mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo y similares), di-alquilo C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo y similares), arilo C_{6-14} -carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo y similares), carbanoilo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo y similares), alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares), arilsulfonilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares), alquilsulfinilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo y similares), arilsulfinilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo y similares), formilamino, alquilo C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, acetilamino y similares), arilo C_{6-14} -carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino y similares), alcoxi C_{1-6} -carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino y similares), alquilsulfonilamino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y similares), arilsulfonilamino C_{6-14} (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino y similares), alquilo C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi y similares), arilo C_{6-14} -carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi y similares), alcoxi C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi y similares), mono-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi y similares), di-

alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi y similares), arilo C₆₋₁₄-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi y similares), nicotinoiloxi, amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente con sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo y similares), sulfo, sulfamoilo, sulfinamoilo, sulfenamoilo y similares.

El «grupo hidrocarburo» puede tener de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, sustituyentes mencionados anteriormente en una posición sustituible y, cuando la cantidad de sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como el «alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado» mencionado anteriormente, por ejemplo, está el alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares) y similares opcionalmente con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares). Algunos ejemplos de este incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo, 6,6,6-trifluorohexilo y similares.

Como el «alquenilo C₂₋₆ opcionalmente halogenado» mencionado anteriormente, por ejemplo, está el alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo) y similares opcionalmente con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares).

Como el «alquinilo C₂₋₆ opcionalmente halogenado» mencionado anteriormente, está el alquinilo C₂₋₆ (por ejemplo, 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo y similares) y similares opcionalmente con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares).

Como el «cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente halogenado» mencionado anteriormente, por ejemplo, está el cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares) y similares opcionalmente con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares). Algunos ejemplos de este incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-diclorociclohexilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclopentilo, 4-clorociclohexilo y similares.

Como el «alcoxilo C₁₋₈ opcionalmente halogenado» mencionado anteriormente, por ejemplo, está el alcoxi C₁₋₈ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi,

hexiloxi y similares) y similares opcionalmente con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares). Algunos ejemplos de este incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

5 Como el «alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado» mencionado anteriormente, por ejemplo, está el alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio y similares) y similares opcionalmente con de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares). Algunos ejemplos de este incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

10 Como «amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros» del «amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente con sustituyentes» mencionado anteriormente, está el amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de un átomo de nitrógeno y átomos de carbono y ejemplos de estos son pirolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo y similares.

15 Como «sustituyentes» del «amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente con sustituyentes», por ejemplo, está el alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares), arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifeniloilo, 3-bifeniloilo, 4-bifeniloilo, 2-antrilo y similares), alquilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo y similares), un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo y similares), oxo y similares.

20 Como «grupo heterocíclico» del «grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes» representado por R⁵, por ejemplo, hay un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de manera arbitraria de un heterociclo (monocíclico, bicíclico o tricíclico) de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o más clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de los átomos de carbono, preferentemente (i) un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros, de manera particularmente preferente de 5 a 6 miembros), (ii) un heterociclo no aromático de 5 a 10 miembros (preferentemente de 5 a 6 miembros) o (iii) un heterocíclico con puente de 7 a 10 miembros.

35 Como el «heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros)»

5 mencionado anteriormente, hay un heterociclo aromático tal como tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzo[b]furano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, isoxazol, furazano, fenoxazina y similares, y un anillo formado mediante la fusión de estos anillos (preferentemente monocíclico) con 1 o múltiples (preferentemente de 1 a 2) anillos aromáticos (por ejemplo, anillo benceno y similares).

10 Como el «heterociclo no aromático de 5 a 10 miembros» mencionado anteriormente, por ejemplo, está la pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, dioxazol, oxadiazolina, tiadiazolina, triazolina, tiadiazol, ditiazol y similares.

Como el «heterociclo con puente de 7 a 10 miembros», por ejemplo, está la quinuclidina, el 7-azabicyclo[2.2.1]heptano y similares.

15 El «grupo heterocíclico» preferentemente es un grupo heterocíclico (monocíclico o bicíclico) de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros) que contiene preferentemente de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono. Más particularmente, algunos ejemplos de este incluyen un grupo heterocíclico aromático tal como 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo y similares, y un grupo heterocíclico no aromático tal como 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 2-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y similares.

20 Entre estos, por ejemplo, se prefiere de manera adicional un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contenga de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono. Más particularmente, algunos ejemplos de este incluyen 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furilo, 3-furilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 2-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y similares.

35 Como «sustituyentes» del «grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes», por ejemplo, están los mismos «sustituyentes» que los sustituyentes del «grupo hidrocarburo opcionalmente

con sustituyentes» representado por R⁵.

El «grupo heterocíclico» puede tener de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, sustituyentes mencionados anteriormente en una posición sustituible y, cuando la cantidad de sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5 Como el «alquilo C₁₋₆» representado por R⁶, por ejemplo, está metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

10 Como «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» y el «grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes» representado por R⁷, por ejemplo, está como se mencionó anteriormente el «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» y el «grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes» representado por R⁵, respectivamente.

Como «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» y el «grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes» representado por R¹, por ejemplo, está como se mencionó anteriormente el «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» y el «grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes» representado por R⁵, respectivamente.

15 Como «grupo amino opcionalmente con sustituyentes» representado por R¹, por ejemplo, hay (1) un grupo amino opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes y (2) un grupo amino cíclico opcionalmente con sustituyentes y similares.

20 Como «sustituyentes» del «grupo amino opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes» del (1) mencionado anteriormente, por ejemplo, hay un grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes, un grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes, un grupo acilo, un grupo alquilideno opcionalmente con sustituyentes y similares. Como este «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» y «grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes», están el mismo «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» y «grupo heterocíclico opcionalmente con sustituyentes» que los representados por R⁵ tal como se describió anteriormente, respectivamente. Como el «grupo acilo», está el mismo «grupo acilo» que el representado por R¹ tal como se describió anteriormente.

25 Como «grupo alquilideno» del «grupo alquilideno opcionalmente con sustituyentes», por ejemplo, hay un grupo alquilideno C₁₋₆ (por ejemplo, metilideno, etilideno, propilideno y similares) y similares. Como «sustituyentes» del «grupo alquilideno opcionalmente con sustituyentes», hay de 30 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, sustituyentes iguales que los «sustituyentes» del «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» representado por R⁵.

Cuando la cantidad de los «sustituyentes» mencionados anteriormente del «grupo amino opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes» es de 2, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

35 Como «grupo amino cíclico» del «grupo amino cíclico opcionalmente con sustituyentes» del (2)

5 mencionado anteriormente, hay un grupo amino cíclico no aromático de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de un átomo de nitrógeno y átomos de carbono. Más particularmente, algunos ejemplos de este incluyen pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, tetrahidro-1(2H)-pirimidinilo, 3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinilo, 3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinilo y similares. Como «sustituyentes» del «amino cíclico opcionalmente con sustituyentes», hay de 1 a 3 iguales que los «sustituyentes» del «grupo amino cíclico saturado de 5 a 6 miembros» que se describieron en detalle como «sustituyentes» del «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» representado por R⁵.

10 Como ejemplos del grupo amino cíclico no aromático de 5 a 7 miembros con 1 oxo, está el 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2-oxotetrahidro-1(2H)-pirimidinilo, 2-oxo-3,6-dihidro-1(2H)-pirimidinilo, 2-oxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidino, 2-oxopiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 2-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidroazepin-1-ilo y similares.

15 Como R¹, un grupo amino opcionalmente con sustituyentes, un grupo arilo opcionalmente con sustituyentes y un grupo alquilo opcionalmente con sustituyentes y similares son preferibles.

20 Como ejemplo preferible de manera adicional del «grupo amino opcionalmente con sustituyentes» es un grupo amino opcionalmente con 1 o 2 acilos representado por la Fórmula: —(C=O)—R⁵, —(C=O)—OR⁵, —(C=O)—NR⁵R⁶, —(C=S)—NHR⁵ o —SO₂—R⁷ [donde los respectivos símbolos representan los mismos significados tal como se describió anteriormente]. Un ejemplo particularmente preferible es un grupo amino opcionalmente con 1 o 2 acilos representado por la Fórmula: —C(C=O)—R⁵ o —(C=O)—NR⁵R⁶ [donde los respectivos símbolos representan los mismos significados tal como se describió anteriormente].

25 Como el «grupo arilo opcionalmente con sustituyentes», por ejemplo, hay preferentemente un grupo arilo C₆₋₁₄ (preferentemente un grupo fenilo y similares) opcionalmente con de 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de entre alquiltio C₁₋₆, ariltio C₆₋₁₄, alquilsulfinilo C₁₋₆, arilsulfinilo C₆₋₁₄, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₄ y carboxi.

30 Como el «grupo alquilo opcionalmente con sustituyentes», por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y similares) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de entre un átomo de halógeno, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, carboxi y alcoxi C₁₋₆-carbonilo y similares es preferible, y particularmente un grupo alquilo C₁₋₃ tal como metilo, etilo y similares es preferible.

35 Entre estos, como R¹, (i) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, grupo alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, butilo), (ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con

sustituyentes que se seleccionan de entre alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo) y un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor) o (iii) un grupo amino opcionalmente con 1 o 2 acilos representado por la Fórmula: —(C=O)—R^{5'} (donde R^{5'} representa {círculo alrededor de (1)} un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₃ tal como metilo), {círculo alrededor de (2)} un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo) o {círculo alrededor de (3)} un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono (por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono tal como un grupo piridilo) son preferibles. Como R^{5'} y R^{5''}, un grupo fenilo o un grupo piridilo es adecuado.

En la Fórmula mencionada anteriormente, R² representa un grupo aromático opcionalmente con sustituyentes.

Como «grupo aromático» del «grupo aromático opcionalmente con sustituyentes» representado por R², por ejemplo, hay un grupo hidrocarburo aromático, un grupo heterocíclico aromático y similares.

Como el «grupo hidrocarburo aromático», algunos ejemplos de este incluyen un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico fusionado (bicíclico o tricíclico) C₆₋₁₄, etc. Como ejemplos, hay un grupo arilo C₆₋₁₄ y similares tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares y, preferentemente de manera adicional, un grupo arilo C₆₋₁₀ y similares (por ejemplo, fenilo, 1-naftio, 2-naftilo y similares, preferentemente fenilo y similares).

Como el «grupo heterocíclico aromático», hay un grupo monovalente obtenido mediante la remoción de un átomo de hidrógeno arbitrario de un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de los átomos de carbono.

Como el «heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros)» mencionado anteriormente, por ejemplo, hay un heterociclo aromático tal como tiofeno, benzo[b]tiofeno, benzo[b]furano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, 4H-quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, isoxazol, furazano, fenoxazina y similares, y un anillo formado mediante la fusión de estos anillos (preferentemente monociclo) con 1 o múltiples (preferentemente 1 o 2) anillos

aromáticos (por ejemplo, anillo benceno y similares).

Como el «grupo heterocíclico aromático», hay preferentemente un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferentemente de 5 a 10 miembros) que contiene preferentemente de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono y similares y, más particularmente, hay un grupo heterocíclico aromático tal como 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, pirazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 3-piridazinilo, 3-isotiazolilo, 3-isoxazolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo y similares.

Como «sustituyentes» del «grupo aromático opcionalmente con sustituyentes», hay de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, sustituyentes iguales que los «sustituyentes» del «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» representado por R^5 . Cuando la cantidad de sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como R^2 , (1) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente con sustituyentes y (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono son preferibles y, entre ellos, (1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, grupo fenilo, grupo naftilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor) o alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi), (2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono tal como un grupo piridilo o grupo tienilo) y similares son preferibles y, en particular, un grupo fenilo, un grupo piridilo y similares son adecuados.

En la Fórmula mencionada anteriormente, R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo piridilo opcionalmente con sustituyentes o un grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes.

Como «sustituyentes» del «grupo piridilo opcionalmente con sustituyentes» representado por R^3 , están los mismos sustituyentes que los «sustituyentes» del «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» representado por R^5 .

El «grupo piridilo» puede, por ejemplo, tener de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3, sustituyentes mencionados anteriormente en posiciones sustituibles y, cuando la cantidad de sustituyentes es de 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, un átomo de

nitrógeno intracíclico puede estar N-oxidado.

Como «grupo hidrocarburo aromático» del «grupo hidrocarburo aromático opcionalmente con sustituyentes», representado por R^3 , está el mismo grupo hidrocarburo aromático que el «grupo hidrocarburo aromático» del «grupo hidrocarburo aromático opcionalmente con sustituyentes» representado por R^2 y, preferentemente, hay un grupo arilo C_{6-14} y similares tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares y, preferentemente de manera adicional, un grupo arilo C_{6-10} y similares (por ejemplo, fenilo, 1-naftio, 2-naftilo y similares, preferentemente fenilo y similares) y similares. Como «sustituyentes» del «grupo hidrocarburo aromático opcionalmente con sustituyentes» representado por R^3 , están los mismos sustituyentes que los «sustituyentes» del «grupo aromático opcionalmente con sustituyentes» representado por R^2 .

Como R^3 , un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente con sustituyentes es preferible y, en particular, un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo y similares) o alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi y similares) es preferible y, en particular, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, 3-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo y similares) es adecuado.

En la Fórmula mencionada anteriormente, X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre opcionalmente oxidado.

Como «átomo de azufre opcionalmente oxidado» representado por X, hay S, SO y SO_2 .

Como X, hay preferentemente un átomo de azufre opcionalmente oxidado. Preferentemente de manera adicional, es S.

En la Fórmula mencionada anteriormente, Y representa un enlace, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre opcionalmente oxidado o la Fórmula NR^4 (donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes o un grupo acilo).

Como «átomo de azufre opcionalmente oxidado» representado por Y, hay S, SO y SO_2 .

Como «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» representado por R^4 , por ejemplo, está el mismo grupo que el «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» representado por R^5 . En particular, un grupo alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo y similares y, en particular, un grupo alquilo C_{1-3} tal como metilo y similares es preferible.

Como «grupo acilo» representado por R^4 , está el mismo grupo que el «grupo acilo» representado por R^1 .

Como Y, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, un grupo representado por la Fórmula NR^4 (donde R^4 representa el mismo significado que se describió anteriormente) y similares son preferibles y, entre ellos, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, un grupo representado por la Fórmula $NR^{4'}$ ($R^{4'}$ representa un grupo hidrógeno o un

grupo alquilo C_{1-6}) y similares son preferibles y, de manera adicional, un átomo de oxígeno, S, SO_2 , NH, $N(CH_3)$ y similares son preferibles y, en particular, O o NH son adecuados.

En la Fórmula mencionada anteriormente, Z representa un enlace o un grupo hidrocarburo acíclico divalente opcionalmente con sustituyentes.

Como «grupo hidrocarburo acíclico divalente» de «grupo hidrocarburo acíclico divalente opcionalmente con sustituyentes», por ejemplo, hay un grupo alquileo C_{1-15} (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno y similares, preferentemente un grupo alquileo C_{1-6} y similares), un grupo alquilenilo C_{2-16} (por ejemplo, vinileno, propileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 1-pentenileno, 2-pentenileno, 3-pentenileno y similares), un grupo alquinileno C_{2-16} (etinileno, propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, 1-pentinileno, 2-pentinileno, 3-pentinileno y similares) y similares, preferentemente, un grupo alquileo C_{1-15} , de manera particularmente preferente, un grupo alquileo C_{1-6} y similares. Como «sustituyentes» del «grupo hidrocarburo acíclico divalente opcionalmente con sustituyentes» representado por Z, por ejemplo, están los mismos sustituyentes que los «sustituyentes» del «grupo hidrocarburo opcionalmente con sustituyentes» representado por R^5 .

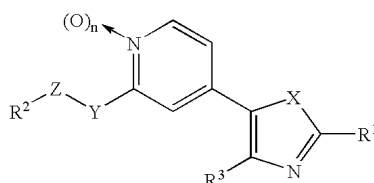
Como Z, un grupo alquileo inferior opcionalmente con alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo), oxo y similares (por ejemplo, un grupo alquileo C_{1-6} tal como metileno, etileno, propileno y similares, en particular, un grupo alquileo C_{1-3}) es preferible y, en particular, un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente con oxo (por ejemplo, un grupo alquileo C_{1-3} tal como metileno, etileno, propileno, en particular, metileno) es adecuado.

Más particularmente, como Z, se usa $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CO-$, $-CH_2CO-$, $-(CH_2)_2CO-$, $-CH(CH_3)-$ y similares y, en particular, $-CH_2-$, $-CO-$ y similares son adecuados.

Un átomo de nitrógeno en la Fórmula (I) puede estar N-oxidado. Por ejemplo, un átomo de nitrógeno que es un átomo constituyente de un grupo 4-piridilo tal como un sustituyente en la posición 5 de un anillo representado por la Fórmula:



donde un símbolo en la Fórmula representa el mismo significado que se describió anteriormente, puede estar N-oxidado. Como la Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto representado por la Fórmula::



donde n representa 0 o 1, y otros símbolos representan los mismos significados que se describieron anteriormente, o sales de este, son preferibles.

Como la Fórmula (I), se usan preferentemente compuestos que se presentan de (A) a (F) a continuación.

- 5 (A) Fórmula (I) donde R¹ es un grupo amino opcionalmente con sustituyentes, R² es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente con sustituyentes, R³ es un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente con sustituyentes, X es un átomo de azufre, Y es un átomo de oxígeno o un grupo representado por la Fórmula NR⁴ (donde R⁴ representa el mismo significado que se describió anteriormente) o (y) Z es un grupo alquileo inferior opcionalmente con sustituyentes.
- 10 (B) Fórmula (I) donde R¹ es (i) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄ tal como metilo, etilo, propilo, butilo y similares),
- (ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con sustituyentes que se seleccionan de entre alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo) y un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor), o
- 15 (iii) un grupo amino opcionalmente con 1 o 2 acilos representado por la Fórmula: —(C=O)—R^{5'} [donde R^{5'} representa {círculo alrededor de (1)} un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₃ tal como metilo y similares), {círculo alrededor de (2)} un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo) o {círculo alrededor de (3)} un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un
- 20 átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono (por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono tal como un grupo piridilo);
- R² es un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo) opcionalmente sustituyentes con un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de flúor) o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi), o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan
- 25 de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono tal como un grupo piridilo, un grupo tienilo y similares);
- R³ es un grupo arilo C₆₋₁₄ (particularmente, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi);
- 30 X es un átomo de azufre;
- 35 Y es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente oxidado o un grupo representado

por la Fórmula $NR^{4'}$ ($R^{4'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}) (en particular, un átomo de oxígeno, S, SO_2 , NH, $N(CH_3)$ y similares);

Z es un grupo alquileo C_{1-6} (en particular, un grupo alquileo C_{1-3}) opcionalmente con oxo o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-3} tal como metilo) o un enlace.

(C) Fórmula (I) donde R1 es un grupo amino opcionalmente con 1 o 2 acilos representado por la Fórmula $-(C=O)-R5''$ [donde $R5''$ representa {círculo alrededor de (1)} un grupo arilo $C1-14$ (por ejemplo, un grupo fenilo) o {círculo alrededor de (2)} un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono (por ejemplo, un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono tal como un grupo piridilo);

R2 es un grupo arilo $C6-14$ (por ejemplo, un grupo fenilo) o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de una o dos clases que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno además de átomos de carbono tal como un grupo piridilo);

R3 es un grupo arilo $C6-14$ (en particular, un grupo fenilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilos $C1-6$ (por ejemplo, metilo) o alcoxi $C1-6$ (por ejemplo, metoxi);

X es un átomo de azufre;

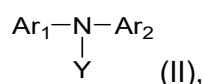
Y es O, NH o S;

Z es un enlace o un grupo alquileo $C1-6$ (en particular, un grupo alquileo $C1-3$ opcionalmente con oxo, tal como metileno, etileno y similares) opcionalmente con oxo.

Descripción del Género II

Los compuestos del Género II pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 7,115,746, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género II está caracterizado por compuestos de la Fórmula (II):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales

farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

Ar₁ y Ar₂ son cada uno de manera independiente arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado con un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado con 0-4 heteroátomos, siempre y cuando Ar₁ o Ar₂ sea heteroarilo;

donde el arilo o heteroarilo opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con

-N(R')₂,
-OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂,
-N=CH-N(R')₂ o -OPO₃H₂; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -N(R')₂, -OR',
-CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂,
-N=CH-N(R')₂ o -OPO₃H₂; -Ar₃; -CF₃; -OCF₃; -OR'; -SR'; -SO₂N(R')₂; -OSO₂R';
-SCF₃; -NO₂; -CN; -N(R')₂; -CO₂R'; -CO₂N(R')₂; -C(O)N(R')₂; -NR'C(O)R';
-NR'CO₂R'; -NR'C(O)C(O)R'; -NR'SO₂R'; -OC(O)R'; -NR'C(O)R²; -NR'CO₂R²;
-NR'C(O)C(O)R²; -NR'C(O)N(R')₂; -OC(O)N(R')₂; -NR'SO₂R²; -NR'R²; -N(R')₂,
-OC(O)R²; -OPO₃H₂; y -N=CH-N(R')₂;

R' se selecciona de entre hidrógeno; alifático C₁-C₆; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, amino, hidroxilo y alifático C₁-C₆;

R² es un alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂ o -SO₂N(R')₂; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂ o -SO₂N(R')₂;

Ar₃ es un sistema de anillo arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado con un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado con 0-4 heteroátomos,

donde Ar₃ opcionalmente se sustituye en uno o más átomos del anillo con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con

-N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=C-N(R')₂ o -OPO₃H₂; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con
-N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -SO₂N(R')₂, -NR'CO₂R',
-NR'C(O)R', -N=C-N(R')₂ o -OPO₃H₂; -CF₃; -OCF₃; -OR'; -SR'; -SO₂N(R')₂;
-OSO₂R'; -SCF₃; -NO₂; -CN; -N(R')₂; -CO₂R'; -CO₂N(R')₂; -C(O)N(R')₂;
-NR'C(O)R'; -NR'CO₂R'; -NR'C(O)C(O)R'; -NR'SO₂R'; -OC(O)R'; -NR'C(O)R²;
-NR'CO₂R²; -NR'C(O)C(O)R²; -NR'C(O)N(R')₂; -OC(O)N(R')₂; -NR'SO₂R²;

$-\text{NR}'\text{R}^2$; $-\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{OPO}_3\text{H}_2$; y $-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$; y

Y es $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es 2-(2,4-difluorofenil)-6-(1-(2,6-difluorofenil)ureido)nicotinamida («VX.702»), Fórmula II'.

5

Definiciones del Género II

10

Se aplicarán las definiciones que siguen tal como se usan en la presente, a menos que se indique lo contrario. La expresión «opcionalmente sustituido» se usa de manera intercambiable con la expresión «sustituido o no sustituido». Asimismo, solo se permiten combinaciones de sustituyentes si esas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Además, a menos que se indique lo contrario, los radicales de grupos funcionales se seleccionan de manera independiente.

15

El término «alifático», tal como se usa en la presente, hace referencia a un hidrocarburo C_1-C_{12} de cadena recta o ramificado, que se encuentra completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación. El término «alifático» también incluye un hidrocarburo C_3-C_8 monocíclico o hidrocarburo C_8-C_{12} bicíclico completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también se hace referencia en la presente a dichas cadenas de hidrocarburo cíclico como «carbociclo» o «cicloalquilo»), que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen, de modo no taxativo, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados e híbridos de estos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

20

25

Los términos «alquilo», «alcoxi», «hidroxialquilo», «alcoxialquilo» y «alcoxycarbonilo», usados solos o como parte de un resto más grande, incluyen cadenas rectas y ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono. Los términos «alquenilo» y «alquinilo» usados solos o como parte de un resto más grande incluirán cadenas rectas y ramificadas que contengan de dos a doce átomos de carbono, donde un alquenilo comprende al menos un enlace doble y un alquinilo comprende al menos un enlace triple.

30

La expresión «con estabilidad química» o «con viabilidad y estabilidad química», tal como se usa en la presente, hace referencia a una estructura de compuesto que estabiliza lo suficiente el compuesto como para permitir la fabricación y administración a un mamífero mediante métodos conocidos en la técnica. Normalmente, esos compuestos son estables a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones de reactividad química, durante al menos una semana.

35

El término «haloalquilo», «haloalquenilo», «haloalifático» y «haloalcoxi» hace referencia a alquilo,

alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término «halógeno» hace referencia a F, Cl, Br o I.

El término «heteroátomo» hace referencia a N, O o S e incluirá cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

5 El término «amina» o «amino» usados solos o como parte de un resto más grande, hace referencia a un nitrógeno trivalente, que puede ser primario o que puede sustituirse con 1-2 grupos alifáticos.

10 El término «arilo» utilizado solo o como parte de un resto más grande como en «aralquilo», «aralcoxi» o «ariloxialquilo», hace referencia a sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos con un total de cinco a catorce miembros, donde al menos un anillo en el sistema es aromático y donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 8 miembros del anillo. El término «arilo» puede usarse de manera intercambiable con la expresión «anillo arilo».

15 El término «heterociclo», «heterociclo» o «heterocíclico», tal como se usa en la presente, hace referencia a sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos con de cinco a catorce miembros uno o más de los cuales es un heteroátomo, donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

20 El experto en la técnica reconocerá que la cantidad máxima de heteroátomos en un anillo heterocíclico o heteroaromático estable y con viabilidad química se determina según el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico o heteroaromático puede tener de uno a cuatro heteroátomos, siempre y cuando el anillo heterocíclico o heteroaromático tenga viabilidad y estabilidad química.

25 El término «heteroarilo», usado solo o como parte de un resto más grande como en «heteroaralquilo» o «heteroarilalcoxi», hace referencia a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos con un total de cinco a catorce miembros del anillo, y donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término «heteroarilo» puede usarse de manera intercambiable con la expresión «anillo heteroarilo» o el término «heteroaromático».

30 Un grupo arilo (lo cual incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (lo cual incluye heteroaralquilo y heteroaralcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo se seleccionan de entre halógeno; haloalqui; $-\text{CF}_3$; $-\text{R}^4$; $-\text{OR}^4$; $-\text{SR}^4$; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; OH protegido (tal como aciloxi); fenilo (Ph); Ph sustituido con R^4 ; $-\text{OPh}$; $-\text{OPh}$ sustituido con R^4 ; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{CH}_2\text{Ph}$ sustituido con R^4 ; $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ sustituido con R^4 ; $-\text{NO}_2$; CN; $\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$; $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$; $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^4$;

35

$\text{—NR}^4\text{NRC(O)R}^4$; $\text{—NR}^4\text{C(O)N(R}^4)_2$; $\text{—NR}^4\text{NR}^4\text{C(O)R}^4$; $\text{—NR}^4\text{NR}^4\text{C(O)N(R}^4)_2$; $\text{—NR}^4\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^4$; $\text{—C(O)C(O)R}^4\text{—C(O)CH}_2\text{C(O)R}'$; $\text{—CO}_2\text{R}'$; $\text{—C(O)R}'$; $\text{—C(O)N(R}^4)_2$; $\text{—OC(O)N(R}^4)_2$; $\text{—SO}_2\text{R}'$; $\text{—SO}_2\text{N(R}^4)_2$; —S(O)R^4 ; $\text{—NR}^4\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$; $\text{—NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$; $\text{—C(=S)N(R}^4)_2$; $\text{—C(=NH)—N(R}^4)_2$; $\text{—(CH}_2)_y\text{NHC(O)R}^4$; $\text{—(CH}_2)_y\text{R}^4$; $\text{—(CH}_2)_y\text{NHC(O)NHR}^4$; $\text{—(CH}_2)_y\text{NHC(O)OR}^4$; $\text{—(CH}_2)_y\text{NHS(O)R}^4$; $\text{—(CH}_2)_y\text{NHSO}_2\text{R}^4$; o $\text{—(CH}_2)_y\text{NHC(O)CH(V—R}^4)_2$; donde cada R^4 se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido, fenilo (Ph), —O—Ph , $\text{—CH}_2(\text{Ph})$; donde y es 0-6; y V es un grupo enlazador. Cuando R^4 es alifático C_{1-6} , puede sustituirse con uno o más sustituyentes que se seleccionan de entre —NH_2 , $\text{—NH(alifático C}_{1-4})$, $\text{—N(alifático C}_{1-4})_2$, $\text{—S(O) (alifático C}_{1-4})$, $\text{—SO}_2(\text{alifático C}_{1-4})$, halógeno, $\text{—(alifático C}_{1-4})$, —OH , $\text{—O—(alifático C}_{1-4})$, —NO_2 , —CN , $\text{—CO}_2\text{H}$, $\text{—CO}_2(\text{alifático C}_{1-4})$, $\text{—O-(halo alifático C}_{1-4})$ o $\text{—halo(alifático C}_{1-4})$; donde cada alifático C_{1-4} no está sustituido.

La expresión «grupo enlazador» o «enlazador» hace referencia a un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores están conformados por —O— , —S— , $\text{—NR}^*\text{—}$, $\text{—C(R}^*)_2\text{—}$, —C(O) o una cadena de alquilideno. La cadena de alquilideno es una cadena de carbono C_{1-6} recta o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente sustituida, y donde hasta dos carbonos saturados no adyacentes de la cadena opcionalmente se remplazan por —C(O)— , —C(O)C(O)— , $\text{—C(O)NR}^*\text{—}$, $\text{—C(O)NR}^*\text{NR}^*\text{—}$, $\text{NR}^*\text{NR}^*\text{—}$, $\text{—NR}^*\text{C(O)—}$, —S— , —SO— , $\text{—SO}_2\text{—}$, $\text{—NR}^*\text{—}$, $\text{—SO}_2\text{NR}^*\text{—}$ o $\text{—NR}^*\text{SO}_2\text{—}$; donde R^* se selecciona de entre hidrógeno o alifático. Los sustituyentes opcionales en la cadena de alquilideno son tal como se describirán más adelante para un grupo alifático.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado del grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de entre los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: =O , =S , =NNHR^5 , $\text{=NN(R}^5)_2$, =NR^5 , —OR^5 , =NNHC(O)R^5 , $\text{=NNHCO}_2\text{R}^5$, $\text{=NNHSO}_2\text{R}^5$ o =NR^5 , donde cada R^5 se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. Cuando R^5 es alifático C_{1-6} , puede sustituirse con uno o más sustituyentes que se seleccionan de entre —NH_2 , $\text{—NH(alifático C}_{1-4})$, $\text{—N(alifático C}_{1-4})_2$, halógeno, —OH , $\text{—O—(alifático C}_{1-4})$, —NO_2 , —CN , $\text{—CO}_2\text{H}$, $\text{—CO}_2(\text{alifático C}_{1-4})$, $\text{—O-(halo alifático C}_{1-4})$ o $\text{(halo alifático C}_{1-4})$; donde cada alifático C_{1-4} no está sustituido.

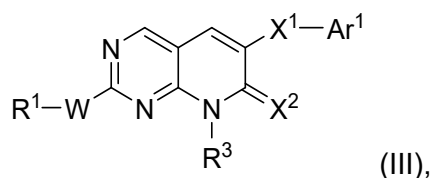
Los sustituyentes en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de entre —R^6 , $\text{—N(R}^6)_2$, —C(O)R^6 , $\text{—CO}_2\text{R}^6$, —C(O)C(O)R^6 , $\text{—C(O)CH}_2\text{C(O)R}^6$, $\text{—SO}_2\text{R}^6$, $\text{—SO}_2\text{N(R}^6)_2$, $\text{—C(=S)N(R}^6)_2$, $\text{—C(=NH)—N(R}^6)_2$ o $\text{—NRSO}_2\text{R}$; donde cada R^6 se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo (Ph)

opcionalmente sustituido, —O—Ph opcionalmente sustituido, —CH₂(Ph) opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido. Cuando R⁶ es un alifático C₁₋₆ o un anillo fenilo, puede sustituirse con uno o más sustituyentes que se seleccionan de entre —NH₂, —NH(alifático C₁₋₄), —N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, —(alifático C₁₋₄), —OH, —O—(alifático C₁₋₄), —NO₂, —CN, —CO₂H, —CO₂(alifático C₁₋₄), —O-halo(alifático C₁₋₄) o (halo alifático C₁₋₄); donde cada alifático C₁₋₄ no está sustituido.

Descripción del Género III

Los compuestos del Género III pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 6,696,566, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género III está caracterizado por compuestos de la Fórmula III:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilsustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, R¹²—SO₂-heterocicloamino, —Y¹—C(O)—Y²—R¹¹, (heterocicilil)(cicloalquil)alquilo, o (heterocicilil)(heteroaril)alquilo;

donde:

R¹² es haloalquilo, arilo, arialquilo, heteroarilo o heteroaralquilo,

Y¹ e Y² cada uno de manera independiente se encuentra ausente o es un grupo alquileno,

y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino,

W es NR²;

X¹ es O, NR⁴, S o CR⁵R⁶, o C=O,

donde:

R⁴ es hidrógeno o alquilo, y

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo;

X² es O o NR⁷,

donde R⁷ es hidrógeno o alquilo;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquilóxicarbonilo o —R²¹—R²²,

donde:

R²¹ es alquileo o —C(=O)—, y

R²² es alquilo o alcoxi;

R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileo-C(O)—R³¹, amino, monoalquilamino, dialquilamino o NR³²—Y³—R³³,

donde:

R³¹ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino, y

Y³ es —C(O)—, —C(O)O—, —C(O)N(R³⁴)—, —S(O)₂—, o —S(O)₂N(R³⁵)—,

donde:

R³⁴ es hidrógeno o alquilo, y

R³⁵ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo (opcionalmente sustituido) o acilo.

En algunas modalidades, el inhibidor de la cinasa p38 del Género III se selecciona de entre los siguientes:

2-amino-6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(fenoxi)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(3-fluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorobencil)-8-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-[(4-fluorofenil)tiol]-2-[4-hidroxiciclohexil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(4-fluorofenoxi)-2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorobencil)-2-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-2-[(4-metoxiciclohexil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-{[1-(metil sulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-8-(4-fluorofenil)-2-{[1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

8-ciclopropil-6-(2-fluorofenoxi)-2-{[1-(metilsulfonil)(piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(4-clorofenoxi)-8-metil-2-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-(ciclopropilamino)-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

- 2-(ciclopentilamino)-6-(4-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 2-(ciclopentilamino)-6-(3-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 2-(butilamino)-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(2-hidroxietil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 5 6-(2-fluorofenoxi)-2-(isobutilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(1S)-1-(hidroxi metil)-2-metilpropil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 2-[(2,3-dihidroxipropil)amino]-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(2-piperidin-1-iletel)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 10 2-[(ciclohexilmetil)amino]-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 2-[(ciclopropilmetil)amino]-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(2-metoxietil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 15 N-(2-[[6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-7-dioxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]etil)acetamida;
- 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(2-piridin-3-iletel)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- N-[6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-β-alaninato de etilo;
- 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(3-metoxipropil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(4-clorofenoxi)-2-[[1S)-2-(hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 20 6-(2,4-difluorofenoxi)-2-[[1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2-fluorobencil)-2-[[1S)-2-hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 25 2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-[(1-óxido tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 30 2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2,6-difluorofenoxi)-2-[[1-(hidroxi metil)butil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2,6-difluorofenoxi)-2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 6-(2-fluorofenoxi)-2-[[1-(hidroximetil) ciclopentil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- 35 6-(2-fluorofenoxi)-2-[[1-(hidroximetil)-3-(metiltio)propil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

ona;

2-(bencilamino)-6-(4-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-(bencilamino)-6-(4-fluorobencil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(1-fenil propil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

5 6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-2-[(3-furilmetil) amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

8-metil-6-fenoxi-2-[(2-feniletil) amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-[(2-fenil etil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

10 4-[[6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;

8-metil-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-6-fenoxipirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-clorofenoxi)-8-metil-2-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-anilino-6-(4-fluorobencil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(4-fluorofenoxi)-2-[(4-fluorofenil) amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

15 6-(2,6-diclorofenoxi)-2-[(4-fluorofenil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(4-fluorobencil)-2-[(4-fluorofenil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-[[4-(2-hidroxietil)fenil]amino]-8-metil-6-fenoxipirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-clorofenoxi)-2-[[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-[[4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil]amino]-6-(4-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

20 6-(2-fluorofenoxi)-2-[(3-hidroxipiridin-2-il)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(5-metilpiridin-2-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-(benciltio)-6-(4-fluorofenoxi)pirido[2,3-d]pirimidin-7-amina;

6-(2,4-difluorofenoxi)-2-(benciltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

1-terc-butil-3-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-urea;

25 N-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-(tetrahidro--piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7-il]-

metanosulfonamida;

6-(2,4-difluorofenoxi)-2-[[[(1S)-2-fluoro-1,2-dimetilpropil]amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

30 6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-[[[(1S)-2-(hidroxi-1,2-dimetilpropil]amino]-8-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]piridin-7(8H)-ona;

8-amino-6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-(tetrahidro--piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-isopropilamino-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

35 6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-[N-metil-(N-3-metil-butil)-amino]-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-

pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-N,N-dimetilamino-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

6-(2,4-difluoro-fenilamino)-2-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

6-[(2,4-difluoro-fenil)-metil-amino]-8-metil-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

6-(2,4-difluorofenoxi)-8-etil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2,4-difluorofenoxi)-8-etil-2-(3-hidoxi-tetrahidro-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

6-(2,4-difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(R),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(3-hidoxi-tetrahidro-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-2-[(5-hidroxipirazol-3-il)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-2-[(piridin-2-il-metil)amino]-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}-6-(2-fluorofenoxi)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-fluorofenoxi)-2-[(3-metil-isoxazol-5-il)metil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-[(1-hidroximetil)ciclohexil]amino}-6-(2-metilbencil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

2-[(1-(hidroximetil)ciclopentil]amino}-6-(2-metilbencil)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-bencil-2-[(1-(hidroximetil)ciclopentil]amino}-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

N-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-8-metil-7-oxo-4a,7,8,8a-tetrahidro-pirido[2,3d]pirimidin-2-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;

4-[[6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]piperidin-1-carboxilato de etilo;

6-(2-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(1-(bencilsulfonil)piperidin-4-il)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2-metil-4-fluorofenoxi)-8-metil-2-[(1-bencilsulfonil)piperidin-4-il]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(N1-metilsulfonil)-1,3-diaminopentano]pirido[2,3-d]piridin-7(8H)-ona;

6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona («R1487»), Fórmula III'a; y

6-(2,4-difluorofenoxi)-2-((1,5-dihidroxipentan-3-il)amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

(«Pamapimod»), Fórmula III'b.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona («R1487»), Fórmula III'a.

En una modalidad, el inhibidores de la cinasa p38 es 6-(2,4-difluorofenoxi)-2-((1,5-dihidroxipentan-3-il)amino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona («Pamapimod»), Fórmula III'b.

Definiciones del Género III:

«Acilo» hace referencia a un radical —C(O)R , donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y fenilalquilo son tal como se define en la presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

«Acilamino» hace referencia a un radical —NR'C(O)R , donde R' es hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y fenilalquilo son tal como se define en la presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino, benzoilamino, bencilcarbonilamino y similares.

«Alcoxi» hace referencia a un radical —OR donde R es un alquilo tal como se define en la presente, p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

«Alquilo» hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, p. ej., metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo y similares.

«Alquilenos» hace referencia a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

«Alquiltio» significa un radical —SR donde R es un alquilo tal como se definió anteriormente, p. ej., metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

«Ariilo» hace referencia a un radical hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan preferentemente dentro del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, Y—C(O)—R (donde Y está ausente o es un grupo alquilenos) y R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o

dialquilamino), heteroalquilo, heteroalquiloxi, heteroalquilamino, halo, nitro, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilamino, heteroalquilsulfonilamino, sulfonamido, metilendioxi, etilendioxi, heterociclilo o heterociclilalquilo. Más específicamente, el término «arilo» incluye, de modo no taxativo, fenilo, clorofenilo, metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y sus derivados.

«Ariloxi» hace referencia a un radical —OR , donde R es un arilo tal como se define en la presente, p. ej., fenoxi.

«Ariloxicarbonilo» hace referencia a un radical R—C(=O)— donde R es ariloxi, p. ej., fenoxicarbonilo.

«Cicloalquilo» hace referencia a un radical hidrocarburo cíclico monovalente saturado de tres a siete carbonos de anillo, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo y similares.

«Cicloalquilalquilo» hace referencia a un radical $\text{—R}^a\text{R}^b$ donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo cicloalquilo tal como se define en la presente, p. ej., ciclohexilmetilo y similares.

«Cicloalquilo sustituido» hace referencia a un radical cicloalquilo tal como se define en la presente con uno, dos o tres (preferentemente uno) átomos de hidrógeno de anillo remplazados de manera independiente por ciano o —Y—C(O)R (donde Y está ausente o es un grupo alquileo y R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o fenilo opcionalmente sustituido).

«Dialquilamino» hace referencia a un radical $\text{—NRR}'$, donde R y R' representan de manera independiente un grupo alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo tal como se define en la presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, dimetilamino, metiletilamino, di(1-metiletil)amino, (metil)(hidroximetil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino, (ciclohexilmetil)(metil)amino, (ciclohexilmetil)(etil)amino y similares.

«Halo» significa fluoro, cloro, bromo o yodo, preferentemente fluoro y cloro.

«Haloalquilo» hace referencia a alquilo sustituido con uno o más átomos iguales o diferentes, p. ej., $\text{—CH}_2\text{Cl}$, —CF_3 , $\text{—CH}_2\text{CF}_3$, $\text{—CH}_2\text{CCl}_3$ y similares.

«Heteroalquilo» hace referencia a un radical alquilo tal como se define en la presente donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han remplazado con un sustituyente que se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en —OR^a , $\text{—N(O)}_n\text{R}^b\text{R}^c$ (donde n es 0 o 1 si R^b y R^c son ambos de manera independiente alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y 0 en caso contrario) y $\text{—S(O)}_n\text{R}^d$ (donde n es un número entero de 0 a 2), en el entendido de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, donde R^a es hidrógeno, acilo, alcóxicarbonilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son de manera independiente entre sí hidrógeno, acilo, alcóxicarbonilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilsulfonilo,

aminosulfonilo, mono o di-alquilaminosulfonilo, aminoalquilo, mono o di-alquilaminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilsulfonilo o alcoxialquilsulfonilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Algunos ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonietilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

«Heteroalquilcarbonilo» hace referencia al grupo $R_a-C(=O)-$, donde R_a es un grupo heteroalquilo. Algunos ejemplos representativos incluyen acetiloximetilcarbonilo, aminometilcarbonilo, 4-acetiloxi-2,2-dimetil-butan-2-ol, 2-amino-4-metil-pentan-2-ol y similares.

«Heteroalquiloxi» hace referencia al grupo R_aO- , donde R_a es un grupo heteroalquilo. Algunos ejemplos representativos incluyen $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-)$ y similares.

«Heteroalquiloxicarbonilo» hace referencia al grupo $R_a-C(=O)-$, donde R_a es un grupo heteroalquilo. Algunos ejemplos representativos incluyen 1-acetiloxi-metoxycarbonilo $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-C(=O)-)$ y similares.

«Heteroarilo» hace referencia a un radical monocíclico o bicíclico monovalente de 5 a 12 átomos del anillo con al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos del anillo que se seleccionan de entre N, O o S, donde los átomos del anillo restantes son C, en el entendido de que el punto de unión del radical heteroarilo se encontrará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo opcionalmente se sustituye de manera independiente con uno o más sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes, que se seleccionan de entre alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, halo, nitro o ciano. Más específicamente, el término «heteroarilo» incluye, de modo no taxativo, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo o benzotienilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, y sus derivados.

«Heteroaralquilo» hace referencia a un radical $-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquilenilo y R^b es un grupo heteroarilo tal como se define en la presente, p. ej., piridin-3-ilmetilo, imidazoliletilo, piridiniletilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo, y similares.

«Cicloalquilo heteroalquilsustituido» hace referencia a un radical cicloalquilo tal como se define en la presente donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo se han remplazado con un grupo heteroalquilo en el entendido de que el radical heteroalquilo se une al

radical cicloalquilo a través de un enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, 1-hidroximetilciclopentilo, 2-hidroximetilciclohexilo y similares.

«Cicloalquilo heterosustituido» hace referencia a un radical cicloalquilo tal como se define en la presente donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo se han remplazado con un sustituyente que se selecciona dentro del grupo que consiste en hidroxil, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, oxo ($C=O$), imino, hidroximino ($=NOH$), $NR'SO_2R^d$ (donde R' es hidrógeno o alquilo y R^d es alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), $-X-Y-C(O)R$ (donde X es O o NR' , Y es alquilenos o está ausente, R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o fenilo opcionalmente sustituido, y R' es H o alquilo) o $-S(O)_nR$ (donde n es un número entero de 0 a 2) de forma tal que, cuando n sea 0, R sea hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo opcionalmente sustituido o tienilo y, cuando n sea 1 o 2, R sea alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, tienilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Algunos ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, 2-, 3- o 4-hidroxiciclohexilo, 2-, 3- o 4-aminociclohexilo, 2-, 3- o 4-metanosulfonamido-ciclohexilo y similares, preferentemente 4-hidroxiciclohexilo, 2-aminociclohexilo o 4-metanosulfonamido-ciclohexilo.

«Cicloalquil-alquilo heterosustituido» hace referencia a un radical R^aR^b- donde R^a es un radical cicloalquilo heterosustituido y R^b es un radical alquilenos.

«Heterocicloamino» hace referencia a un grupo cíclico monovalente saturado de 4 a 8 átomos de anillo, donde un átomo de anillo es N y los átomos de anillo restantes son C . Algunos ejemplos representativos incluyen piperidina y pirrolidina.

«Heterociclilo» hace referencia a un radical cíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de anillo donde uno o dos átomos de anillo son heteroátomos que se seleccionan de entre N , O o $S(O)_n$ (donde n es un número entero de 0 a 2), los átomos de anillo restantes son C , donde uno o dos átomos de C puede remplazarse opcionalmente por un grupo carbonilo. El anillo heterociclilo opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de entre alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, nitro, ciano, cianoalquilo, hidroxil, alcoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, aralquilo, $-(X)_n-C(O)R$ (donde X es O o NR' , n es 0 o 1, R es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxil (cuando n es 0), alcoxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino o fenilo opcionalmente sustituido, y R' es H o alquilo), $-alquilenos-C(O)R^a$ (donde R^a es alquilo, OR o $NR'R''$ y R es hidrógeno, alquilo o haloalquilo, y R' y R'' son de manera independiente hidrógeno o alquilo), o $-S(O)_nR$ (donde n es un número entero de 0 a 2) de forma tal que, cuando n sea 0, R sea hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo y, cuando n sea 1 o 2, R sea alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino o heteroalquilo. Más específicamente, el término

«heterociclilo» incluye, de modo no taxativo, tetrahidropiraniilo, piperidino, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, 4-(1,1-dioxo-tetrahydro-2H-tiopiraniilo), pirrolinilo, imidazolinilo, N-metanosulfonilo-piperidin-4-ilo y sus derivados.

«Heterocicloalquilo» hace referencia a un radical $\text{—R}^a\text{R}^b$ donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo heterociclilo tal como se definió anteriormente, p. ej., tetrahidropiran-2-ilmetilo, 2- o 3-piperidinilmetilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propilo y similares.

«(Heterocicliil)(cicloalquil)alquilo» hace referencia a un radical alquilo donde dos átomos de hidrógeno se han remplazado con un grupo heterociclilo y un grupo cicloalquilo.

«(Heterocicliil)(heteroaril)alquilo» hace referencia a un radical alquilo donde dos átomos de hidrógeno se han remplazado con un grupo heterociclilo y un grupo heteroarilo. «Heterociclilo espiro cicloalquilo» hace referencia a un radical espiro que consiste en un anillo cicloalquilo y un anillo heterocíclico, donde cada anillo tiene de 5 a 8 átomos de anillo y los dos anillos tienen solamente un átomo de carbono en común, en el entendido de que el punto de unión del radical heterociclilo espiro cicloalquilo es a través del anillo cicloalquilo. El radical espiro se forma cuando dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono del radical cicloalquilo se remplazan con un grupo heterociclilo tal como se define en la presente, y opcionalmente puede hacerse una sustitución con alquilo, hidroxil, hidroxialquilo u oxo. Algunos ejemplos incluyen, de modo no taxativo, por ejemplo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ilo, 1,3-diazaespiro[4.5]decan-8-ilo, 2,4-diona-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-8-ilo, 1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-9-ilo, (3-hidroximetil-3-metilo)-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-9-ilo, y similares.

«Hidroxialquilo» hace referencia a un radical alquilo tal como se define en la presente, sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxil, siempre y cuando el mismo átomo de carbono no tenga más de un grupo hidroxil. Algunos ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetilo)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferentemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo. Por consiguiente, tal como se usa en la presente, el término «hidroxialquilo» se usa para definir un subconjunto de grupos heteroalquilo.

«Monoalquilamino» hace referencia a un radical —NHR donde R es un grupo alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo tal como se definió anteriormente, p. ej., metilamino, (1-metiletil)amino, hidroximetilamino, ciclohexilamino, ciclohexilmetilamino, ciclohexiletilamino y similares.

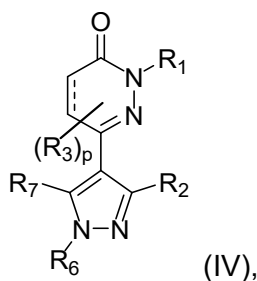
«Fenilo opcionalmente sustituido» hace referencia a un anillo fenilo opcionalmente sustituido de

manera independiente con uno o más sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes que se seleccionan dentro del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, halo, nitro, ciano, amino, metilendioxi, etilendioxi y acilo.

Descripción del Género IV:

Los compuestos del Género IV pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 2009/0042856, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género IV está caracterizado por compuestos de la Fórmula IV:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R^1 se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

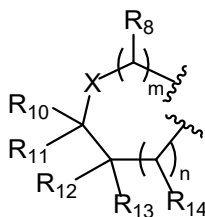
R^2 se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^3 es alquilo inferior;

p es 0, 1 o 2;

$\equiv$ es un enlace simple o doble; y

R^6 y R^7 se toman juntos para formar un grupo de la Fórmula:



donde:

R^8 es hidrógeno, y

X es oxígeno o $N-R^9$, donde R^9 es hidrógeno, alcanoilo inferior sustituido o no sustituido o alquilo inferior sustituido o no sustituido; o

R^8 y R^9 pueden tomarse juntos para formar un enlace; y

m y n son cada uno de manera independiente 0, 1 o 2;

R¹⁰ y R¹² se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, formilo, ciano, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido y aciloxi sustituido o no sustituido, o

R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar alquileo inferior o un enlace; y

R¹¹, R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno de manera independiente entre sí dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxi y alcoxycarbonilo inferior sustituido o no sustituido, o

R¹⁰ y R¹¹ o R¹² y R¹³ se toman juntos para formar oxo, hidroxilimino, alquileo inferior sustituido o no sustituido donde uno o más carbonos pueden remplazarse por uno o más heteroátomos, o alquilideno inferior sustituido o no sustituido, o

R¹¹ y R¹² o R¹³ y R¹⁴ pueden tomarse juntos para formar un enlace; y

siempre y cuando n=1 y R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ sean de manera simultánea hidrógeno, R⁹ es alquilo inferior sustituido o no sustituido o alcanilo inferior sustituido o no sustituido.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género IV se selecciona de entre los siguientes:

6-{2-(2,4-difluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)-3(2H)-piridazinona;

6-{2-(2,4-difluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)-3(2H)-piridazinona;

6-[1-etil-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-7-il]-2-(2-metilfenil)-3(2H)-piridazinona;

6-[2-(4-fluorofenil)-6,6-bis(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;

6-[2-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;

diclorhidrato de 6-{2-(4-fluorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;

6-{2-(2,4-difluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona;

N-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida;

6-[6,6-difluoro-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-

	3(2H)-ona;
	6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
5	6-[1-acetil-2'-(4-fluorofenil)-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	6-[(5S)-2-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	6-[(5S)-2-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
10	3-(4-fluorofenil)-2-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-3-oxopropanoato de etilo;
	6-(5-isopropil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	6-[2-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)-3(2H)-piridazinona;
15	6-[2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)-3(2H)-piridazinona;
	6-[2-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	6-[2'-(4-fluorofenil)-2,3,4',5,5',6-hexahidroespiro[piran-4,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
20	6-[2'-(4-fluorofenil)-4',5'-dihidroespiro[1,3-dioxolano-2,6'-pirazolo[1,5-a]pirimidin]-3'-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	6-[(6R)-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
25	6-[(5S)-2-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	6-[(5S)-2-(4-fluorofenil)-5-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	6-[2-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
30	(+)-6-[2-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(-)-6-[2-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
35	(+)-6-{2-(4-fluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;

- (-)-6-{2-(4-fluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-6-{2-(3-metilfenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 5 (-)-6-{2-(3-metilfenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-6-{2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 10 (-)-6-{2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-6-{2,5-difluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{2-(2,5-difluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 15 (+)-6-{2-(2,4-difluorofenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{2-(2,4-difluorofenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 20 (-)-6-{2-(4-fluorofenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{2-(4-fluorofenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-6-{2-(3-metilfenil)-6-[(dimetilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 25 (-)-6-{2-(3-metilfenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-6-{2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 30 (+)-6-{2,5-difluorofenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{2-(2,5-difluorofenil)-6-[(dietilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 35 (+)-6-{2-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-

	metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(-)-6-[2-(2,4-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
5	(+)-6-[2-(3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(-)-6-[2-(3-metilfenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(+)-6-[2-(2,5-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
10	(-)-6-[2-(2,5-difluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(+)-6-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(-)-6-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
15	(+)-6-[2-(4-fluorofenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(-)-6-[2-(4-fluorofenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
20	(+)-6-[2-(2,4-difluorofenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(-)-6-[2-(2,4-difluorofenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(+)-6-[2-(2,5-difluorofenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
25	(-)-6-[2-(2,5-difluorofenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(+)-6-[2-(3-metilfenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
30	(-)-6-[2-(3-metilfenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(+)-6-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
	(-)-6-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-[(metilamino)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
35	

- (+)-6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 5 (+)-6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(2,4-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 10 (+)-6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(2,5-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(2,5-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(3-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 15 (-)-6-{6-[(terc-butilamino)metil]-2-(3-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-6-{2-(4-fluorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{2-(4-fluorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 20 (+)-6-{2-(2,4-difluorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{2-(2,4-difluorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 25 (+)-6-{2-(2,5-difluorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (-)-6-{2-(2,5-difluorofenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-6-{2-(3-metilfenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- 30 (-)-6-{2-(3-metilfenil)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-2-(2-metilfenil)piridazin-3(2H)-ona;
- (+)-2-(4-fluorofenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo;
- 35 (-)-2-(4-fluorofenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-

a]pirimidin-6-carbonitrilo;

(+)-2-(2,4-difluorofenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo;

(-)-2-(2,4-difluorofenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo;

(+)-2-(2,5-difluorofenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

(-)-2-(2,5-difluorofenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo;

(+)-2-(3-metilfenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo;

(-)-2-(3-metilfenil)-3-[1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo; y

(R)-6-(2-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(o-tolil)piridazin-3(2H)-ona («AS1940477»), Fórmula IV'.

En una modalidad, el inhibidores de la cinasa p38 es (R)-6-(2-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(o-tolil)piridazin-3(2H)-ona («AS1940477»), Fórmula IV'.

Definiciones del Género IV

A continuación, se explicarán en detalle los símbolos de la Fórmula (IV). A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se pretende que el término «inferior» signifique de 1 a 6 átomos de carbono a menos que se indique lo contrario.

(Definición de R¹)

En la Fórmula (I), R¹ se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo sustituido o no sustituido» para R¹ pueden incluir alquilo(C₁₋₆) recto o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc., donde se puede preferir alquilo(C₁₋₄) y puede ser más preferible metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R¹ pueden incluir hidroxí, hidroxícicloalquilo(C₅₋₈), cicloalquilo(C₅₋₈), nitro, nitro cicloalquilo(C₅₋₈), amido, amidocicloalquilo(C₅₋₈), sulfonamido, sulfonamidocicloalquilo(C₅₋₈), ureido, ureido cicloalquilo(C₅₋₈), etc. La cantidad de sustituyentes puede ser de uno, dos o más. Cuando la cantidad de

sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos del «arilo» del «arilo sustituido o no sustituido» para R¹ pueden incluir arilo(C₆₋₁₄) tal como fenilo, naftilo, indenilo, antrilo, etc., donde se puede preferir arilo(C₆₋₁₀) y puede ser más preferible fenilo, etc.

- 5 Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «arilo sustituido» para R¹ pueden incluir alquilo inferior [p. ej., alquilo(C₁₋₄) (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), etc.], alquilaminosulfonilo (inferior) [p. ej., alquilaminosulfonilo(C₁₋₄) (p. ej., metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, etc.), etc.], ariloxi (p. ej., ariloxi(C₆₋₁₄), etc.), haloalquilo (inferior) (p. ej., clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentacloroetilo, etc.), hidroxialquilo (inferior) (p. ej., hidroxialquilo(C₁₋₄), etc.), alcanoilo inferior (p. ej., alquilo(C₁₋₄)-carbonilo, etc.), halógeno (p. ej., fluoro, cloro, bromo, yodo, etc.), alcoxi inferior (p. ej., alcoxi(C₁₋₄), etc.), carboxi, alcoxicarbamoilo inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, etc. La cantidad de sustituyentes puede ser de uno o dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- 10
- 15 Algunos ejemplos adecuados de R¹ pueden incluir hidrógeno, metilfenilo, (terc-butilamino)sulfonilfenilo, etilfenilo, metoxifenilo, aminosulfonilfenilo, etc.

(Definición de R²)

En la Fórmula (I), R² se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «arilo» del «arilo sustituido o no sustituido» para R² pueden incluir un arilo similar a los ejemplificados anteriormente para R¹, donde se puede preferir arilo(C₆₋₁₀) y puede ser más preferible fenilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «arilo sustituido» para R² pueden incluir halógeno (p. ej., fluoro, cloro, bromo, yodo, etc.), alquilo inferior [p. ej., alquilo(C₁₋₄) (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, etc.), etc.], alcoxi inferior [p. ej., alcoxi(C₁₋₄) (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc.), etc.], haloalquilo (inferior) (p. ej., clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentacloroetilo, etc.), hidroxialquilo (inferior), etc. La cantidad de sustituyentes puede ser uno, dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos del «heteroarilo» del «heteroarilo sustituido o no sustituido» para R² pueden incluir heteroarilo de 5 a 14 miembros, tal como furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, etc., donde se puede preferir heteroarilo de 5 o 6 miembros y puede ser más preferible tienilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «heteroarilo sustituido» para R² pueden incluir sustituyentes similares a los sustituyentes ejemplificados anteriormente para el «arilo sustituido»

para R^2 . La cantidad de sustituyentes puede ser de uno o dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos adecuados de R^2 pueden incluir fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofluorofenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, metoxifenilo, metil(fluoro)fenilo, etc.

(Definición de R^3)

En la Fórmula (I), R^3 es alquilo inferior.

Algunos ejemplos de «alquilo inferior» para R^3 pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R^1 , donde se puede preferir alquilo(C_{1-4}).

Algunos ejemplos adecuados de R^3 pueden incluir metilo, etilo, etc.

(Definición de p)

En la Fórmula (I), p es 0, 1 o 2.

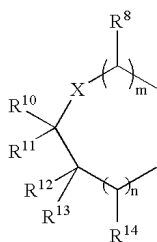
Un ejemplo adecuado de p es 0.

(Definiciones de R^4 y R^5)

En la Fórmula (I), R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno o se toman juntos para formar un enlace.

(Definiciones de R^6 y R^7)

En la Fórmula (I), R^6 y R^7 se toman juntos para formar un grupo de la Fórmula:



(Definición de R^8)

R^8 es hidrógeno.

(Definición de X)

X es oxígeno o $N-R^9$, donde R^9 es hidrógeno, alcanilo inferior sustituido o no sustituido o alquilo inferior sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^9 pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R^1 .

Algunos ejemplos de sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R^9 pueden incluir los

ejemplificados como sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R^{18} y R^{19} tal como se mencionó anteriormente, donde se prefiere carboxi, hidroxí, alcóxicarbonilo(C_{1-6}), morfolino, morfolinocarbonilo o alquilsulfonilo(C_{1-6}).

Algunos ejemplos del «alcanoilo inferior» del «alcanoilo inferior sustituido o no sustituido» para R^9 pueden incluir alcanoilo(C_{2-7}) [p. ej., alquilo(C_{1-6})-carbonilo (p. ej. acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, butilcarbonilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc.), etc.].

Algunos ejemplos de sustituyentes para el «alcanoilo inferior sustituido» para R^9 pueden incluir los ejemplificados como sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R^{18} y R^{19} tal como se mencionó anteriormente.

Algunos ejemplos preferidos de R^9 pueden incluir hidrógeno; alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por carboxi, hidroxí, alcóxicarbonilo(C_{1-6}), morfolino, morfolinocarbonilo o alquilsulfonilo(C_{1-6}); alcanoilo(C_{2-7}), etc.

De manera alternativa, R^6 y R^9 pueden tomarse juntos para formar un enlace.

(Definiciones de m y n)

m y n son cada uno 0, 1 o 2.

(Definiciones de R^{10} y R^{11})

En la Fórmula (IV), R^{10} se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxí, formilo, ciano, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxi y alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido.

Específicamente, R^{10} es hidrógeno o alquilo inferior sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» para el «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^{10} pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R^1 , donde se puede preferir alquilo(C_{1-6}) y puede ser más preferible metilo, etilo, isopropilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R^{10} pueden incluir:

(1) hidroxí;

(2) arilalcoxi [p. ej., arilo(C_{6-14})alcoxi(C_{1-6}) tal como benciloxi, fenetilo, etc.];

(3) diarilo(C_{6-14})alquilo(C_{1-6}) (p. ej., metildifenilsililo, terc-butildifenilsililo, etc.), etc.

Algunos ejemplos preferidos de R^{10} pueden incluir hidrógeno, alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por arilo(C_{1-14})alcoxi(C_{1-6}), diarilo(C_{6-14})alquilsililo(C_{1-6}) o hidroxí, etc.

Algunos ejemplos del «amino sustituido o no sustituido», «alcoxi inferior sustituido o no sustituido», «amino cíclico saturado», «carbamoilo sustituido o no sustituido» y «alcóxicarbonilo inferior» para R^{10} pueden ser similares al «amino sustituido o no sustituido», «alcoxi inferior sustituido o no

sustituido», «amino cíclico saturado», «carbamoilo sustituido o no sustituido» y «alcoxycarbonilo inferior» ejemplificados anteriormente como los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R¹² que se mencionará más adelante.

De manera alternativa, R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse juntos para formar un alquileo inferior (p. ej., alquileo(C₂₋₆) tal como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, etc.), donde se puede preferir propileno, etc.

R¹¹ se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxi y alcoxycarbonilo inferior sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «halógeno» para R¹¹ pueden incluir cloro, fluoro, bromo, yodo, etc.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» para el «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R¹¹ pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R¹, y algunos ejemplos del «alcoxycarbonilo inferior» para el «alcoxycarbonilo inferior sustituido o no sustituido» para R¹¹ pueden incluir los ejemplificados anteriormente como el sustituyente (8) para el «alquilo inferior sustituido» para R¹² que se mencionará más adelante. Algunos ejemplos de sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» y «alcoxycarbonilo inferior sustituido» para R¹¹ pueden incluir los ejemplificados como sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R¹.

Específicamente, R¹¹ es hidrógeno o alquilo inferior.

Algunos ejemplos del alquilo inferior para R¹¹ pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R¹, donde se puede preferir alquilo(C₁₋₄) y puede ser más preferible metilo, etilo, isopropilo, etc.

De manera alternativa, R¹⁰ y R¹¹ pueden tomarse juntos para formar

(1) alquileo inferior sustituido o no sustituido [p. ej., alquileo(C₂₋₆) (p. ej., etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, etc., donde se puede preferir etileno, propileno, butileno, etc.)];

(2) alquilideno inferior sustituido o no sustituido [p. ej., alquilideno(C₁₋₆) tal como metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, etc., donde se puede preferir metilideno, etilideno, propan-2-ilideno, etc.)];

(3) oxo, o

(4) hidroxiiimino, etc.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquileo inferior» en la expresión «alquileo inferior sustituido» formado por R¹⁰ y R¹¹ también puede incluir un grupo alquileo tal como se definió anteriormente donde uno o más átomos de carbono se remplazan por uno o más heteroátomos que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y algunos ejemplos de alquileo inferior formado por R¹⁰ y R¹¹ pueden incluir los siguientes grupos tales como, de modo no taxativo, —(CH₂)₂—O—(CH₂)₂—, —(CH₂)₂—N—(CH₂)₂—, etc.

Algunos ejemplos de sustituyentes para el «alquileo inferior sustituido» mencionado anteriormente formado por R^{10} y R^{11} pueden incluir:

- (1) arilalcoxicarbonilo [p. ej., arilo(C_{6-14})alcoxicarbonilo(C_{1-6}) tal como benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo, etc.];
- (2) acilo [p. ej., alcanilo(C_{1-7}) tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, etc., acilo(C_{6-14}) tal como benzoilo, etc.], etc.

Algunos ejemplos preferidos del «alquileo inferior sustituido o no sustituido» formado por R^{10} y R^{11} pueden incluir alquileo(C_{2-6}), donde uno o más átomos de carbono pueden remplazarse con uno o más heteroátomos seleccionados de entre un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, que opcionalmente se sustituye por arilo(C_{6-14})alcoxicarbonilo(C_{1-6}) o alcanilo(C_{1-7}).

De manera alternativa, R^9 y R^{10} pueden tomarse juntos para formar alquileo inferior o un enlace.

Algunos ejemplos del «alquileo inferior» formado por R^9 y R^n pueden incluir alquileo (C_{2-6}), donde se prefiere propileno, etc.

(Definiciones de R^{12} , R^{13} y R^{14})

En la Fórmula (I) mencionada anteriormente, R^{12} se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, formilo, ciano, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, carbamilo sustituido o no sustituido, carboxi y alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, aciloxi sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos de «halógeno» para R^{12} pueden incluir cloro, fluoro, bromo, yodo, etc., donde se puede preferir fluoro, etc.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^{12} pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R^1 , donde se puede preferir alquilo(C_{1-4}) y puede ser más preferible metilo, etilo, isopropilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R^{12} pueden incluir:

- (1) hidroxilo, hidroxilamino o alquilsililoxi (inferior);
- (2) halógeno (p. ej., cloro, fluoro, bromo, yodo, etc.);
- (3) amino sustituido o no sustituido [p. ej., amino, mono o di-(alquilo inferior sustituido o no sustituido)amino (p. ej., mono-alquilamino(C_{1-6}) donde dicho alquilo(C_{1-6}) puede sustituirse por arilo(C_{6-14}), cicloalquilcarbonilo(C_{3-8}) o hidroxilo (p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, hidroximetilamino, hidroxietilamino, ciclopropanocarbonilamino, etc.), di-alquilamino(C_{1-4}) donde uno o ambos de dichos alquilos(C_{1-4}) pueden sustituirse por arilo(C_{6-14}) (p. ej.,

dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etc.), 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino, (2-hidroxietil)etilamino, (2-metoxietil)etilamino, bencilmetilamino, terc-butilbencilamino, dibencilamino, etc.), mono-alcanoilamino (C_{2-7}) (p. ej., acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, etc.), cicloalquilamino(C_{3-8}) (p. ej., ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etc.), etc.];

(4) alcoxi inferior sustituido o no sustituido (p. ej., alcoxi(C_{1-6}) (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, neopentiloxi, etc.), arilo(C_{6-14})alcoxi(C_{1-6}) (p. ej., benciloxi, etc.), 2-hidroxietiloxi, 2-hidroxi-1,1-dimetiletiloxi, 2-metoxietiloxi, 2-(dimetilamino)etiloxi, etc.);

(5) amino cíclico saturado [p. ej., amino cíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que pueden tener además uno o más heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y/u oxo además del amino nitrógeno y pueden tener uno o más sustituyentes, tales como azetidino (p. ej., 3-hidroxi-1-azetidino, 3-amino-1-azetidino, 3-metilamino-1-azetidino, etc.), pirrolidino (p. ej., 1-pirrolidino, 3-hidroxi-1-pirrolidino, 3-amino-1-pirrolidino, 3-metilamino-1-pirrolidino, etc.), morfolino (p. ej., morfolino, etc.), 4-alquilo(inferior)-1-piperazino (p. ej., 4-metil-1-piperazino, 4-isopropil-1-piperazino, etc.), 4-(mono o di-alquilamino(inferior))-1-piperidino (p. ej., 4-(dimetilamino)-1-piperidino, etc.), oxopirrolidino (p. ej., 2-oxo-1-pirrolidino, etc.), etc.];

(6) carbamoilo sustituido o no sustituido [p. ej., carbamoilo, alquilcarbamoilo (inferior) (p. ej., alquilcarbamoilo(C_{1-4}) tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, etc.), cicloalquilcarbamoilo(C_{3-8}) (p. ej., ciclopropilcarbamoilo, etc.), etc.];

(7) carboxi;

(8) alcóxicarbonilo inferior [p. ej., alcóxicarbonilo(C_{1-6}) (p. ej., metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propilóxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentilóxicarbonilo, hexilóxicarbonilo, etc.), etc.];

(9) alquilureido inferior [p. ej., alquilureido(C_{1-6}) (p. ej., metilureido, etilureido, etc.)]

(10) aciloxi inferior [p. ej., alcanoiloxi(C_{1-7}) (p. ej., formiloxi, acetiloxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, etc.), etc.

La cantidad de sustituyentes puede ser de uno, dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos del «amino sustituido o no sustituido», «amino cíclico saturado», «alcoxi inferior sustituido o no sustituido», «carbamoilo sustituido o no sustituido» y «alcóxicarbonilo inferior» para

R¹² pueden ser similares al «amino sustituido o no sustituido», «amino cíclico saturado», «alcoxi inferior sustituido o no sustituido», «carbamoilo sustituido o no sustituido» y «alcoxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido» ejemplificados anteriormente como los sustituyentes del «alquilo inferior sustituido» para R¹².

5 Algunos ejemplos del «aciloxi» para el «aciloxi sustituido o no sustituido» para R¹² pueden incluir aciloxi inferior similar a los ejemplificados anteriormente como sustituyente (10) para el «alquilo inferior sustituido» para R¹² tal como se mencionó anteriormente.

Algunos ejemplos de sustituyentes para el «aciloxi sustituido» para R¹² pueden ser similares a los ejemplificados como sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R¹².

10 Algunos ejemplos preferibles para R¹² pueden incluir hidrógeno; halógeno; hidroxil; carboxil; formil; ciano; hidroxiciano; alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por hidroxil, hidroxilimino, halógeno, alcoxi(C₁₋₆), alcanoiloxil(C₁₋₇), amino, mono o di-alquilamino(C₁₋₆) (donde uno o ambos de dichos alquilo(C₁₋₆) opcionalmente se sustituyen por hidroxil, alcoxi(C₁₋₆), arilo(C₆₋₁₄) o cicloalquilo(C₃₋₆)-carbonilo), (C₁₋₆)alquilureido, morfolino, alcanoiloxil(C₁₋₇) o amino cíclico de 4 a 6 miembros
15 opcionalmente sustituido por hidroxil, alquilo(C₁₋₆) o dialquilamino(C₁₋₆); mono o di-alquilamino(C₁₋₇); amino cíclico de 4 a 6 miembros; alcoxi(C₁₋₆) opcionalmente sustituido por arilo(C₆₋₁₄); carbamoilo opcionalmente sustituido por cicloalquilo(C₃₋₆) o hidroxialquilo(C₁₋₆); alcoxicarbonilo(C₁₋₆); alcoxicarboniloxil(C₁₋₆), etc.

Entre los sustituyentes mencionados anteriormente, algunos ejemplos adecuados de R¹² pueden
20 incluir hidrógeno, fluoro, hidroxil, formil, ciano, metilo, aminometilo, terc-butilaminometilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, dibencilaminometilo, bencilmetilaminometilo, bencil(terc-butil)aminometilo, metoxycarbonilmetilo, 3-hidroxiazetilmetilo, 4-metilpiperazinilmetilo, pirrolidinilmetilo, hidroximetilo, hidroxietilaminometilo, metoxietilaminometilo, yodometilo, metilaminometilo, morfolinometilo, (2-hidroxietil)metilaminometilo, acetiloximetilo, 4-(dimetilamino)-
25 1-piperidinilmetilo, etoxycarbonilmetilo, ciclopropilcarbamoilmetilo, etilureidometilo, hidroxiliminometilo, dimetilamino, isopropilamino, 3-hidroxi-1-azetidino, piperidino, morfolino, benciloxil, neopentiloxil, carboxil, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, carbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, etc.

R¹³ se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxil y alcoxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «halógeno» y «alcoxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido» para R¹³ pueden ser similares a los ejemplificados para R¹¹.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R¹³ pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R¹, donde se
35 puede preferir alquilo(C₁₋₄) y puede ser más preferible metilo, etilo, isopropilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R^{13} pueden incluir

- (1) hidroxil;
- (2) halógeno (p. ej., cloro, fluoro, bromo, yodo, etc.);
- (3) amino sustituido o no sustituido [p. ej., amino, mono o di-(alquilo inferior sustituido o no sustituido)amino (p. ej., mono-alquilamino(C_{1-6}) (p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, etc.), di-alquilamino(C_{1-4}) (p. ej., dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etc.), 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino, (2-hidroxietil)metilamino, (2-metoxietil)metilamino, etc.), mono-alcanoilamino (C_{2-7}) (p. ej., acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino, hexilcarbonilamino, etc.), cicloalquilamino(C_{3-8}) (p. ej., ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etc.), etc.];
- (4) alcoxi inferior sustituido o no sustituido [p. ej., alcoxi(C_{1-4}) (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.), 2-hidroxietiloxi, 2-hidroxi-1,1-dimetiletiloxi, 2-metoxietiloxi, 2-(dimetilamino)etiloxi, etc.];
- (5) alcanoiloxi inferior [p. ej., alcanoiloxi(C_{1-7}) (p. ej., formiloxi, acetiloxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, etc.); etc.

La cantidad de sustituyentes puede ser de uno, dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos adecuados de R^{13} pueden incluir hidrógeno, halógeno (p. ej., fluoro, etc.), alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por hidroxil, fluoro, halógeno, alcoxi(C_{1-6}) o alcanoilo(C_{1-7}) (p. ej., metilo, hidroximetilo, fluorometilo, metoximetilo, acetiloximetilo, etc.), donde se prefiere hidrógeno, halógeno o alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por hidroxil o alcanoiloxi(C_{1-7}) (p. ej., hidroximetilo, acetiloximetilo, etc.), etc.

R^{14} se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxi y alcóxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido.

El «halógeno», «alquilo inferior sustituido o no sustituido» y «alcóxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido» para R^{14} pueden ser similares a los ejemplificados para R^{11} .

Preferentemente, R^{14} es hidrógeno.

De manera alternativa, R^{12} y R^{13} pueden tomarse juntos para formar (1) alquilenos inferior sustituido o no sustituido [p. ej., alquilenos(C_{2-6}) (p. ej., etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, etc., donde se puede preferir etileno, propileno, butileno, etc.)];

- (2) alquilideno inferior sustituido o no sustituido (p. ej., alquilideno(C_{1-6}) tal como metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, etc., donde se puede preferir

metilideno, etilideno, propan-2-ilideno, etc.));

(3) oxo, o

(4) hidroxiiimino.

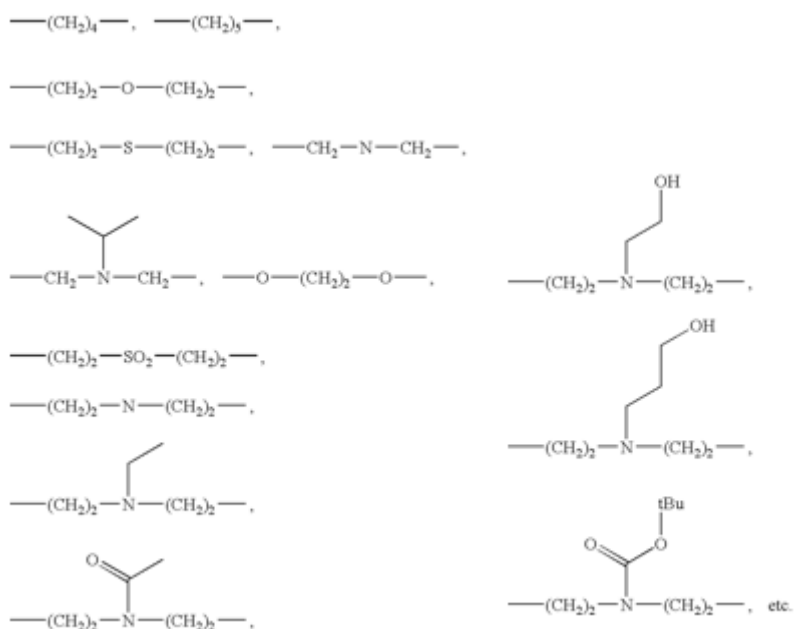
La expresión «alquileo inferior» en la expresión «alquileo inferior sustituido o no sustituido» para R^{12} y R^{13} hace referencia a un grupo alquileo tal como se definió anteriormente donde uno o más átomos de carbono se remplazan por uno o más heteroátomos que se seleccionan de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

Algunos ejemplos de sustituyentes para el «alquileo inferior sustituido» mencionado anteriormente formado por R^{12} y R^{13} pueden incluir:

(1) sustituyentes para «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^{12} ; y

(2) alquilo inferior sustituido o no sustituido [p. ej., alquilo(C_{1-6}) sustituido o no sustituido (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), algunos ejemplos del sustituyente pueden incluir los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^{12}].

Algunos ejemplos adecuados del «alquileo inferior sustituido o no sustituido» formado por R^{12} y R^{13} pueden incluir los siguientes grupos tales como, de modo no taxativo:

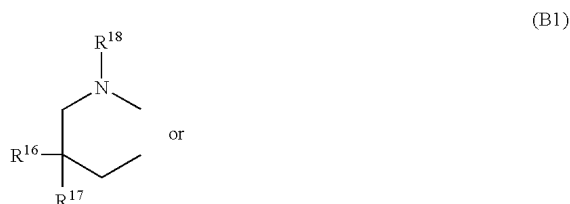


Algunos ejemplos de sustituyentes para el «alquilideno inferior sustituido» mencionado anteriormente formado por R^{12} y R^{13} pueden ser similares a los ejemplificados para el «alquileo sustituido o no sustituido» formado por R^{12} y R^{13} .

Algunos ejemplos adecuados del «alquilideno inferior sustituido o no sustituido» formado por R^{12} y R^{13} pueden incluir alquilideno(C_{1-6}) opcionalmente sustituido por hidroxilo, tal como los siguientes grupos, de modo no taxativo: $-\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, etc.

De manera alternativa, R^{11} y R^{12} o R^{13} y R^{14} pueden tomarse juntos para formar un enlace.

En una modalidad de la presente invención, R^6 y R^7 se toman juntos para formar la siguiente estructura (A), (B1) o (B2).



(Definición de R^{15})

En la Fórmula (A) mencionada anteriormente, R^{15} se selecciona dentro del grupo que consiste en hidroxil, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, carbamoilo sustituido o no sustituido inferior, carboxil y alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^{15} pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R^1 , donde se puede preferir alquilo(C_{1-4}) y puede ser más preferible metilo, etilo, isopropilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R^{15} pueden incluir:

(1) hidroxil;

(2) amino sustituido o no sustituido [p. ej., amino, mono o di-(alquilo inferior sustituido o no sustituido)amino (p. ej., mono-alquilamino(C_{1-6}) tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, etc.; di-alquilamino(C_{1-4}) tal como dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etc.; 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-hidroxil-1,1-dimetiletilamino, 2-hidroxil-1-(hidroximetil)etilamino, (2-hidroxietil)metilamino, (2-metoxietil)metilamino, etc.), mono-alcanoilamino (C_{2-5}) (p. ej., acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, etc.), cicloalquilamino(C_{3-6}) (p. ej., ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etc.), etc.);

(3) alcoxi inferior sustituido o no sustituido [p. ej., alcoxi(C₁₋₄) (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.), 2-hidroxietiloxi, 2-hidroxi-1,1-dimetiletiloxi, 2-metoxietiloxi, 2-(dimetilamino)etiloxi, etc.];

(4) amino cíclico saturado [p. ej., amino cíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que pueden tener además uno o más heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y/u oxo además del amino nitrógeno y pueden tener uno o más sustituyentes, tales como azetidínico (p. ej., 3-hidroxi-1-azetidínico, 3-amino-1-azetidínico, etc.), pirrolidínico (p. ej., 1-pirrolidínico, etc.), morfolínico (p. ej., morfolino, etc.), 4-alquilo(inferior)-1-piperazínico (p. ej., 4-metil-1-piperazínico, 4-isopropil-1-piperazínico, etc.), oxopirrolidínico (p. ej., 2-oxo-1-pirrolidínico, etc.), etc.];

(5) carbamoilo sustituido o no sustituido [p. ej., carbamoilo, alquilcarbamoilo (inferior) (p. ej., alquilcarbamoilo(C₁₋₄) tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, etc.), etc.],

(6) carboxi;

(7) alcoxicarbonilo inferior [p. ej., alcoxicarbonilo(C₁₋₆) (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo), etc.], etc. La cantidad de sustituyentes puede ser de uno, dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos del «amino sustituido o no sustituido», «alcoxi inferior sustituido o no sustituido», «amino cíclico saturado», «carbamoilo sustituido o no sustituido» y «alcoxicarbonilo inferior» para R¹⁵ pueden ser similares al «amino sustituido o no sustituido», «alcoxi inferior sustituido o no sustituido», «amino cíclico saturado», «carbamoilo sustituido o no sustituido» y «alcoxicarbonilo inferior» ejemplificados anteriormente como los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R¹⁵.

Algunos ejemplos adecuados de R¹⁵ pueden incluir dimetilaminometilo, metilaminometilo, hidroximetilo, morfolino, 3-hidroxil-azetidínico, etc.

(Definiciones de R¹⁶ y R¹⁷)

En la Fórmula (B1) mencionada anteriormente, R¹⁶ se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxi y alcoxicarbonilo inferior.

Algunos ejemplos de «halógeno» para R¹⁶ pueden incluir cloro, fluoro, bromo, yodo, etc., donde se puede preferir fluoro, etc.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R¹⁶ pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R¹, donde se puede preferir alquilo(C₁₋₄) y puede ser más preferible metilo, etilo, isopropilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R¹⁶ pueden incluir:

- 5 (1) hidroxilo o trialkilsililo (inferior);
- (2) halógeno (p. ej., cloro, fluoro, bromo, yodo, etc.);
- (3) amino sustituido o no sustituido [p. ej., amino, mono o di-(alquilo inferior sustituido o no sustituido)amino (p. ej., mono-alquilamino(C₁₋₆) (p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, etc.), di-
- 10 alquilamino(C₁₋₄) (p. ej., dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etc.), 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino, (2-hidroxietil)metilamino, (2-metoxietil)metilamino, etc.), mono-alcanoilamino (C₂₋₅) (p. ej., acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, etc.),
- 15 cicloalquilamino(C₃₋₈) (p. ej., ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etc.), etc.];
- (4) alcoxi inferior sustituido o no sustituido (p. ej., alcoxi(C₁₋₄) (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.), 2-hidroxietiloxi, 2-hidroxi-1,1-dimetiletiloxi, 2-metoxietiloxi, 2-(dimetilamino)etiloxi, etc.);
- 20 (5) amino cíclico saturado [p. ej., amino cíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que pueden tener además uno o más heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y/u oxo además del amino nitrógeno y pueden tener uno o más sustituyentes, tales como azetidino (p. ej., 3-hidroxi-1-azetidino, 3-amino-1-azetidino, 3-metilamino-1-azetidino, etc.), pirrolidino (p. ej., 1-
- 25 pirrolidino, 3-hidroxi-1-pirrolidino, 3-amino-1-pirrolidino, 3-metilamino-1-pirrolidino, etc.), morfolino (p. ej., morfolino, etc.), 4-alquilo(inferior)-1-piperazino (p. ej., 4-metil-1-piperazino, 4-isopropil-1-piperazino, etc.), 4-(mono o di-alquilamino(inferior))-1-piperidino (p. ej., 4-(dimetilamino)-1-piperidino, etc.), oxopirrolidino (p. ej., 2-oxo-1-pirrolidino, etc.), etc.];
- 30 (6) carbamoilo sustituido o no sustituido [p. ej., carbamoilo, alquilcarbamoilo (inferior) (p. ej., alquilcarbamoilo(C₁₋₄) tal como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, etc.), etc.];
- (7) carboxi;
- (8) alcoxicarbonilo inferior [p. ej., alcoxicarbonilo(C₁₋₄) (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, etc.), etc. La cantidad de sustituyentes puede ser
- 35

de uno o dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos del «amino sustituido o no sustituido», «amino cíclico saturado», «alcoxi inferior sustituido o no sustituido», «carbamoilo sustituido o no sustituido» y «alcoxicarbonilo inferior» para R^{16} pueden ser similares al «amino sustituido o no sustituido», «amino cíclico saturado», «alcoxi inferior sustituido o no sustituido», «carbamoilo sustituido o no sustituido» y «alcoxicarbonilo inferior» ejemplificados como los sustituyentes del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^7 .

Algunos ejemplos adecuados de R^{16} pueden incluir hidrógeno, fluoro, hidroxilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, yodometilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidinilmetilo, dimetilamino, piperidino, isopropilamino, metilaminometilo, morfolinometilo, (2-hidroxietil)metilaminometilo, morfolino, carboxi, metoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 3-hidroxio-1-azetidino, etc.

En la Fórmula (B1) mencionada anteriormente, R^{17} se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxi y alcoxicarbonilo inferior.

Algunos ejemplos de «halógeno» para R^{17} pueden incluir cloro, fluoro, bromo, yodo, etc., donde se puede preferir fluoro, etc.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^{17} pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R^1 , donde se puede preferir alquilo(C_{1-4}) y puede ser más preferible metilo, etilo, isopropilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior» para R^{17} pueden incluir

(1) hidroxilo;

(2) halógeno (p. ej., cloro, fluoro, bromo, yodo, etc.);

(3) amino sustituido o no sustituido [p. ej., amino, mono o di-(alquilo inferior sustituido o no sustituido)amino (p. ej., mono-alquilamino(C_{1-6}) (p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, t-butilamino, neopentilamino, etc.), di-alquilamino(C_{1-4}) (p. ej., dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etc.), 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-hidroxio-1,1-dimetiletilamino, 2-hidroxio-1-(hidroximetil)etilamino, (2-hidroxietil)metilamino, (2-metoxietil)metilamino, etc.), mono-alcanoilamino (C_{2-5}) (p. ej., acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, etc.), cicloalquilamino(C_{3-8}) (p. ej., ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etc.), etc.];

(4) alcoxi inferior sustituido o no sustituido [p. ej., alcoxi(C_{1-4}) (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.), 2-hidroxietiloxi, 2-hidroxio-1,1-dimetiletiloxi, 2-metoxietiloxi, 2-(dimetilamino)etiloxi, etc.], etc. La cantidad de sustituyentes puede ser de uno o dos o

más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos adecuados de R^{17} pueden incluir hidrógeno, metilo, hidroximetilo, fluoro, fluorometilo, metoximetilo, etc.

De manera alternativa, R^{16} y R^{17} pueden tomarse juntos para formar alquileo inferior o alquilideno inferior.

Algunos ejemplos del «alquileo inferior» para R^{16} y R^{17} pueden incluir alquileo(C_{2-6}) tal como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, etc., donde se puede preferir etileno, propileno, butileno, etc.

Algunos ejemplos del «alquilideno inferior» para R^{16} y R^{17} pueden incluir alquilideno(C^{1-6}) tal como metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, etc., donde se puede preferir metilideno, etilideno, propan-2-ilideno, etc.

(Definición de R^{18})

En la Fórmula Formula (B1) mencionada anteriormente, R^{18} es hidrógeno o alquilo inferior sustituido o no sustituido; siempre y cuando R^{16} y R^{17} sean de manera simultánea hidrógeno, R^1 es alquilo inferior sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R^{18} pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R^1 , donde se puede preferir alquilo(C_{1-4}) y puede ser más preferible etilo, propilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R^{18} pueden incluir

(1) hidroxil;

(2) carboxil;

(3) halógeno (cloro, fluoro, bromo, yodo);

(4) alcóxicarbonilo (inferior) [p. ej., alcóxicarbonilo(C_{1-6}) (p. ej., metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, butóxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentilóxicarbonilo, hexilóxicarbonilo, etc.), etc.];

(5) amino sustituido o no sustituido (p. ej., amino, mono o di-(alquilo inferior sustituido o no sustituido)amino (p. ej., mono-alquilamino(C_{1-6}) (p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, etc.), di-alquilamino(C_{1-4}) (p. ej., dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etc.), 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino, (2-hidroxietil)metilamino, (2-metoxietil)metilamino, etc.), mono-alcanoilamino (C_{2-5}) (p. ej., acetilamino,

etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, etc.), cicloalquilamino(C₃₋₉) (p. ej., ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etc.), etc.];

(6) alcoxi inferior sustituido o no sustituido [p. ej., alcoxi(C₁₋₄) (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.), 2-hidroxietiloxi, 2-hidroxi-1,1-dimetiletiloxi, 2-metoxietiloxi, 2-(dimetilamino)etiloxi, etc.];

(7) amino cíclico saturado [p. ej., amino cíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que pueden tener además uno o más heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y/u oxo además del amino nitrógeno y pueden tener uno o más sustituyentes, tales como azetidino (p. ej., 3-hidroxi-1-azetidino, 3-amino-1-azetidino, 3-metilamino-1-azetidino, etc.), pirrolidino (p. ej., 1-pirrolidino, 3-hidroxi-1-pirrolidino, 3-amino-1-pirrolidino, 3-metilamino-1-pirrolidino, etc.), morfolino (p. ej., morfolino, etc.), 4-alquilo(inferior)-1-piperazino (p. ej., 4-metil-1-piperazino, 4-isopropil-1-piperazino, etc.), 4-(mono o di-alquilamino(inferior))-1-piperidino (p. ej., 4-(dimetilamino)-1-piperidino, etc.), oxopirrolidino (p. ej., 2-oxo-1-pirrolidino, etc.), etc.];

(8) alquilsulfonilo inferior [p. ej., alquilsulfonilo(C₁₋₆) (p. ej., metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, etc.), etc.];

(9) arilsulfonilo sustituido o no sustituido (p. ej., p-toluenosulfonilo, bencenosulfonilo, mesitilenosulfonilo, etc.), etc. La cantidad de sustituyentes puede ser de uno o dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos adecuados de R¹⁸ pueden incluir hidrógeno, metilo, etilo, terc-butoxicarboniletilo, carboxietilo, hidroxipropilo, metoxietilo, hidroxietilo, dimetilaminopropilo, etc.

(Definición de R¹⁹)

En la Fórmula (B2) mencionada anteriormente, R¹⁹ es hidrógeno o alquilo inferior sustituido o no sustituido.

Algunos ejemplos del «alquilo inferior» del «alquilo inferior sustituido o no sustituido» para R¹⁹ pueden incluir un alquilo inferior similar a los ejemplificados anteriormente para R¹, donde se puede preferir alquilo(C₁₋₁₄) y puede ser más preferible etilo, propilo, etc.

Algunos ejemplos de los sustituyentes para el «alquilo inferior sustituido» para R¹⁹ pueden incluir

(1) hidroxilo;

(2) carboxilo;

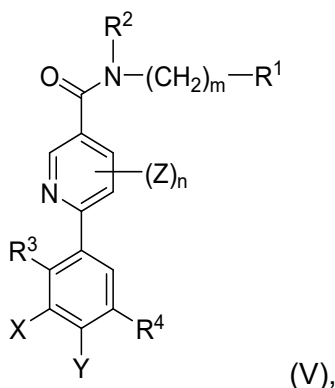
- (3) alcóxicarbonilo (inferior) [p. ej., alcóxicarbonilo(C₁₋₆) (p. ej., metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, butóxicarbonilo, pentilóxicarbonilo, hexilóxicarbonilo, etc.), etc.];
- (4) amino cíclico saturado [p. ej., amino cíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que pueden tener además uno o más heteroátomos seleccionados de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y/u oxo además del amino nitrógeno y pueden tener uno o más sustituyentes, tales como azetidínilo (p. ej., 3-hidroxi-1-azetidínilo, 3-amino-1-azetidínilo, etc.), morfolínilo (p. ej., morfolino, etc.), etc.];
- (5) (amino cíclico saturado)carbonilo [p. ej., un grupo en el que el amino cíclico saturado tal como se ejemplificó anteriormente en (4) se une a un grupo carbonilo (p. ej., morfolinocarbonilo, etc.), etc.];
- (6) alquilsulfoniloxi (inferior) [p. ej., alquilsulfoniloxi(C₁₋₆) (p. ej., metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi, propilsulfoniloxi, butilsulfoniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, etc.), etc.];
- (7) amino sustituido o no sustituido [p. ej., amino, mono o di-(alquilo inferior sustituido o no sustituido)amino (p. ej., mono-alquilamino(C₁₋₆) (p. ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, etc.), di-alquilamino(C₁₋₄) (p. ej., dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, etc.), 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, 2-(dimetilamino)etilamino, 2-hidroxi-1,1-dimetiletilamino, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilamino, (2-hidroxietil)metilamino, (2-metoxietil)metilamino, etc.), mono-alcanoilamino (C₂₋₅) (p. ej., acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, etc.), cicloalquilamino(C₃₋₈) (p. ej., ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, etc.), etc.);
- (8) arilsulfoniloxi sustituido o no sustituido (p. ej., p-toluenosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, mesitilenosulfoniloxi, etc.);
- (9) halógeno (p. ej., cloro, fluoro, bromo, yodo, etc.), etc. La cantidad de sustituyentes puede ser de uno o dos o más. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Algunos ejemplos de R¹⁹ pueden incluir, metilo, etilo, propilo, metoxietilo, metoxipropilo, hidroxietilo, etóxicarboniletilo, carboxietilo, hidroxipropilo, morfolinocarboniletilo, metilsulfoniloxipropilo, morfolinopropilo, metilaminopropilo, dimetilaminopropilo, etc.

Descripción del Género V

Los compuestos del Género V pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 7,125,898, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género V está caracterizado por compuestos de la Fórmula V:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R¹ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por hasta tres grupos que se seleccionan de entre alcoxi C₁₋₆, halógeno e hidroxi, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos que se seleccionan de entre R⁵ y R⁶, y heteroarilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos que se seleccionan de entre R⁵ y R⁶,

R² se seleccionan de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y –(CH₂)_q–cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, o

$-(CH_2)_mR^1$ y R^2 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por hasta tres grupos alquilo C_{1-6} ;

R³ es cloro o metilo;

$$R^4 \text{ es } -NH-CO-R^7 \text{ o } -CO-NH-(CH_2)_q-R^8;$$

R⁵ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, -SO₂NHR⁹, (CH₂)_sNHSO₂R¹⁰, halógeno,

—CN, —OH, —(CH₂)₅NR¹¹R¹² y trifluorometilo;

R⁶ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y $-(CH_2)_S NR^{11}R^{12}$;

R⁷ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, $-(CH_2)_r$ -heteroarilo opcionalmente sustituido por R¹³ y/o R¹⁴, y $-(CH_2)_r$ -fenilo opcionalmente sustituido por R¹³ y/o R¹⁴;

R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno

o más grupos alquilo C_{1-6} , $-\text{CONHR}^9$, fenilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} , y heteroarilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} ;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno de manera independiente de entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o

R^9 y R^{10} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre oxígeno, azufre y $N-R^{15}$, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos grupos alquilo C_{1-6} ;

R^{11} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-(\text{CH}_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} ,

R^{12} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o

R^{11} y R^{12} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre oxígeno, azufre y $N-R^{15}$;

R^{13} se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} , $-\text{CONR}^9R^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, halógeno, $-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^{11}R^{12}$, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} y heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} ;

R^{14} se selecciona de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, trifluorometilo y $-\text{NR}^{11}R^{12}$;

R^{15} se selecciona de entre hidrógeno y metilo;

X e Y se seleccionan cada uno de manera independiente de entre hidrógeno, metilo y halógeno; Z es halógeno;

m se selecciona de entre 0, 1, 2, 3 y 4, donde cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante opcionalmente puede sustituirse con hasta dos grupos seleccionados de manera independiente de entre alquilo C_{1-6} y halógeno;

n se selecciona de entre 0, 1 y 2;

q se selecciona de entre 0, 1 y 2;

r se selecciona de entre 0 y 1; y

s se selecciona de entre 0, 1, 2 y 3.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género V se selecciona de entre los siguientes:

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclopropilmetil-nicotinamida;

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(1-ciclopropiletil)nicotinamida;

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)nicotinamida;

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2-metilpropil)nicotinamida; y

6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(1-metilpropil)nicotinamida.

	6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclobutilmetil-nicotinamida;
	6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-ciclobutil-nicotinamida,
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,4,5-trifluorobencil)nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,5-difluorobencil)nicotinamida;
5	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3,4-difluorobencil)nicotinamida;
	N-(3-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
	N-(4-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
	N-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
	N-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
10	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3-difluoro-4-metilbencil)nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3,5-trifluorobencil)nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-fluoro-4-metilbencil)nicotinamida;
	N-(5-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
	N-(2-clorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
15	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(4-fluorobencil)nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3,4-trifluorobencil)nicotinamida;
	N-bencil-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[3-(trifluorometil)bencil]nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetilbutil)nicotinamida;
20	N-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[4-(trifluorometil)bencil]nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(5-metil-2-furil)metil]nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,3-difluorobencil)nicotinamida;
	N-(3-cloro-4-fluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
25	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(4-metilbencil)nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(3-metiltien-2-il)metil]nicotinamida;
	N-(3-cloro-2,6-difluorobencil)-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etil-1-metilpropil)nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-fluorobencil)nicotinamida;
30	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(terc-pentil)nicotinamida;
	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(3-metilbencil)nicotinamida; y
	6-(5-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil)-N-neopentilnicotinamida («Losmapimod»), Fórmula V'.
35	En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es 6-(5-ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil-N-neopentilnicotinamida («Losmapimod»), Fórmula V'.

Definiciones del Género V

Tal como se usa en la presente, el término «alquilo» hace referencia a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, «alquilo C1-6» hace referencia a un alquilo recto o ramificado que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Algunos ejemplos de «alquilo», tal como se usa en la presente, incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo y t-butilo. Se prefiere un grupo alquilo C1-4, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo. Dichos grupos alquilo opcionalmente pueden sustituirse con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, trifluorometilo.

Tal como se usa en la presente, el término «alquenilo» hace referencia a cadenas de hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen la cantidad especificada de átomos de carbono y que contienen al menos un enlace doble. Por ejemplo, «alquenilo C2-6» hace referencia a un alquenilo recto o ramificado que contiene al menos 2, y como mucho 6, átomos de carbono y que contiene al menos un enlace doble. Algunos ejemplos de «alquenilo» tal como se usa en la presente, incluyen de modo no taxativo, etenilo, propenilo, 3-metilbut-2-enilo y 1,1-dimetilbut-2-enilo.

Tal como se usa en la presente, el término «alcoxi» hace referencia a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C1-4, por ejemplo, metoxi o etoxi.

Tal como se usa en la presente, el término «cicloalquilo» hace referencia a un anillo hidrocarburo no aromático que contiene la cantidad especificada de átomos de carbono que pueden contener hasta un enlace doble. Por ejemplo, «cicloalquilo C3-7» hace referencia a un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como mucho siete, átomos de anillo carbono. Algunos ejemplos de «cicloalquilo» tal como se usa en la presente incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefiere un grupo cicloalquilo C3-6, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Dichos grupos cicloalquilo opcionalmente pueden sustituirse con uno o más grupos alquilo C1-6, por ejemplo, uno o dos grupos metilo. En una modalidad, los grupos cicloalquilo opcionalmente pueden sustituirse por hasta cuatro grupos alquilo C1-6, por ejemplo, uno o dos grupos alquilo C1-6, en particular uno o dos grupos alquilo C1-4 tales como metilo o etilo.

Tal como se usan en la presente, las expresiones «anillo heteroarilo» y «heteroarilo» hacen referencia a un anillo hidrocarburo insaturado monocíclicos de cinco a siete miembros que contienen al menos un heteroátomo que se selecciona de entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

Preferentemente, el anillo heteroarilo tiene cinco o seis átomos del anillo. Algunos ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Dicho anillo opcionalmente puede sustituirse por uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre alquilo C1-6 y oxi.

Tal como se usan en la presente, las expresiones «anillo heterocíclico» o «heterociclilo» hacen referencia a un anillo hidrocarburo saturado monocíclicos de tres a siete miembros que contienen al menos un heteroátomo que se selecciona de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferentemente, el anillo heterociclilo tiene cinco o seis átomos del anillo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, de modo no taxativo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y tiomorfolino. Dicho anillo opcionalmente puede sustituirse por uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre alquilo C1-6 y oxi.

Tal como se usa en la presente, los términos «halógeno» o «halo» hacen referencia a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo. Los halógenos preferidos son el flúor, cloro y bromo. Un halógeno particularmente preferido es el flúor o cloro.

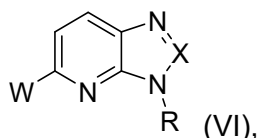
Tal como se usa en la presente, el término «opcionalmente» hace referencia a que el o los sucesos descritos posteriormente pueden ocurrir o no, e incluye sucesos que ocurren y sucesos que no ocurren.

Tal como se usa en la presente, el término «sustituido» hace referencia a la sustitución con el o los sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.

Descripción del Género VI

Los compuestos del Género VI pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 7,582,652, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género VI está caracterizado por compuestos de la Fórmula VI:

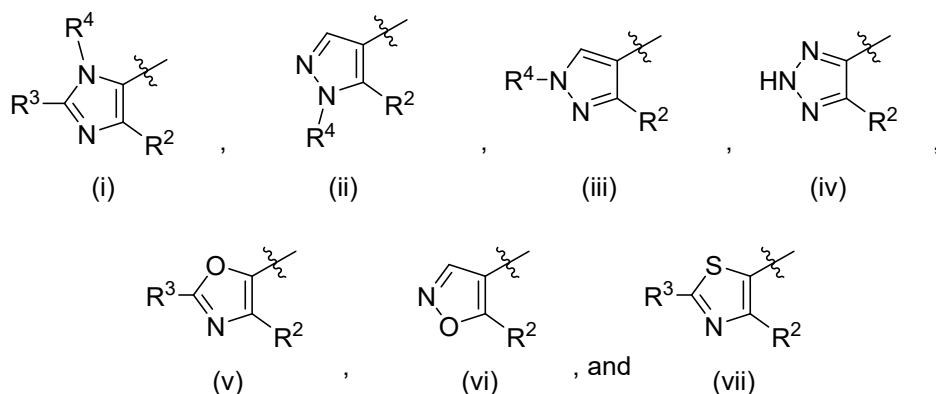


o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

W se selecciona de entre:

98



X es N o C-R¹;

R es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, (alquilenos C₁-C₇)-(cicloalquilo C₃-C₇), -SO₂- (alquilo C₁-C₇) o -SO₂-NR⁵R⁶;

R¹ es hidrógeno, amino, metilo o -N=CH(NMe)₂;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de halo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo y trifluorometilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇; y

R⁵ y R⁶ se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género VI se selecciona de entre los siguientes:

metanosulfonato de 5-(2-terc-butil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 5-(2-terc-butil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)-3-ciclopropilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 5-(2-ciclopropil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 3-(2,2-dimetilpropil)-5-[5-(4-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 3-(2,2-dimetilpropil)-5-[2-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 5-[2-ciclopropil-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 5 metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)]-3-ciclopropilmetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(2,4-difluorofenil)-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de R-5-[2-terc-butil-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)]-3-(1,2,2-trimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 10 metanosulfonato de R-5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)]-3-(1,2,2-trimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de R-5-[5-(4-fluorofenil)-2-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-3H-imidazol-4-il]-3-(1,2,2-trimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 15 metanosulfonato de 3-ciclopropilmetil-5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-(4-fluorofenil)-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 3-ciclopropilmetil-5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 20 metanosulfonato de 5-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 3-ciclopropilmetil-5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 25 metanosulfonato de 3-ciclopropilmetil-5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,6-difluorofenil-3H-imidazol-4-il)]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[3-(4-fluorofenil)-1-metilpirazol-4-il]-3H-3-isobutil-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 30 metanosulfonato de 5-[5-(4-fluorofenil)-1-metilpirazol-4-il]-3H-3-isobutil-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[3-(4-fluorofenil)-1-morfolinoetilpirazol-4-il]-3H-3-isobutil-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 35 di-metanosulfonato de 5-[3-(4-fluorofenil)-pirazol-4-il]-3H-3-isobutil-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

- di-metanosulfonato de 3H-3-isobutil-5-(3-fenil-1-isopropilpirazol-4-il)-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- di-metanosulfonato de 3H-3-isobutil-5-(3-fenil-1-metilpirazol-4-il)-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- di-metanosulfonato de 3H-3-isobutil-5-(3-fenil-pirazol-4-il)-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- di-metanosulfonato de 5-[3-(2,4-difluorofenil)pirazol-4-il]-3H-3-isobutil-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-(4-fluorofenil-1H-imidazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de R-5-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)-3-(1,2,2-trimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 5-(2-terc-butil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-(4-fluorofenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 3-ciclopropilmetil-5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 3-ciclopropilmetil-5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 5-(2-ciclopropil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- 5 metanosulfonato de 5-(2-ciclopropil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
- 10 di/metanosulfonato de 5-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropilpirazol-4-il]-3H-3-isobutilimidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- di-metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-fluoro-6-diclorofenil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 15 metanosulfonato de 5-[2-ciclopropil-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-fluoro-6-diclorofenil)-5-(4-fluorofenil-1H-imidazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 20 di-metanosulfonato de 5-[2-isopropil-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-(2,4-difluorofenil-1H-imidazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 25 metanosulfonato de 5-[2-terc-butil)-5-(2,4-difluorofenil-1H-imidazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-isopropil)-5-(2,4-difluorofenil-1H-imidazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-fluoro-6-difluorofenil)-5-(2,4-fluorofenil-1H-imidazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 30 metanosulfonato de 5-[2-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- di-metanosulfonato de 5-[2-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 35 di-metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-

b]piridin-2-ilamina;

N'-{5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-N,N-dimetilformamidina;

5-[2-(2,6-difluorofenil)-3-metil-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

5-[2-(2,6-diclorofenil)-3-metil-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 3-(2,2-dimetilpropil)-5-(5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 3-(2,2-dimetilpropil)-5-[5-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 3-ciclopropilmetil-5-[5-(4-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 3-ciclopropilmetil-5-(5-fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 5-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;

metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;

metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-(2,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;

metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]-3-isobutil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina;

dimetilamida metanosulfonato de ácido 2-amino-5-(2-terc-butil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)imidazo[4,5-b]piridin-3-sulfónico;

dimetil-amida metanosulfonato de ácido 2-amino-5-[(2-fluoro-6-clorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]imidazo[4,5-b]piridin-3-sulfónico;

dimetil-amida metanosulfonato de ácido 2-amino-5-[(2,6-diclorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]imidazo[4,5-b]piridin-3-sulfónico;

dimetil-amida metanosulfonato de ácido 2-amino-5-(2-terc-butil-5-(2,4-difluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il)imidazo[4,5-b]piridin-3-sulfónico;

metanosulfonato de 5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(propano-2-sulfonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 3-butil-5-[2-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

3-butil-5-[2-(2-fluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina, di-metanosulfonato;

- metanosulfonato de 3-butil-5-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 3-butil-5-(2-terc-butil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 5 metanosulfonato de 3-butil-5-[2-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- ácido 2-amino-5-(5-(fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)imidazo[4,5-b]piridin-3-sulfónico dimetilamida;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-fluoro-6-trifluorometilfenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(propano-2-sulfonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 10 metanosulfonato de 5-(2-terc-butil-5-fenil-3H-imidazol-4-il)-3-(propano-2-sulfonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2,6-diclorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(propano-2-sulfonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(propano-2-sulfonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 15 metanosulfonato de 3-butil-5-[2-terc-butil-5-(2,4-difluorofenil)-3H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 5-[2-terc-butil-4-(4-fluorofenil)oxazol-5-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)oxazol-5-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 20 metanosulfonato de 5-[4-(4-fluorofenil)-2-isopropiloxazol-5-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 3-isobutil-5-(2-metil-4-feniltiazol-5-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[4-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-5-il]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 25 ácido 2-amino-5-(2-terc-butil-5-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-3-sulfónico dimetilamida;
- dimetilamida metano-sulfonato de ácido 2-amino-5-(2-isopropil-5-(4-fluorofenil)oxazol-5-il)imidazo[4,5-b]piridin-3-sulfónico;
- 30 metanosulfonato de 5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 3-(2,2-dimetil-propil)-5-[5-(4-fluoro-fenil)-2-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(2,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;
- 35

metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

fumarato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

dimetanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

succinato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

dimalato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

diclorhidrato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-fenil-3H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetilpropil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-3-(1(R),2,2-trimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

metanosulfonato de 5-[2-(2,6-difluoro-fenil)-5-(4-fluoro-fenil)-3H-imidazol-4-il]-3-(1(R),2,2-trimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina;

dimetanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina bromuro de 5-bromo-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamonio;

dimetanosulfonato de 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina metanosulfonato de 2-amino-3-(2,2-dimetil-propil)-5-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-acetil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilio;

metanosulfonato de 5-(2-(terc-butil)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)-3-neopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina («sal LY2228820»); y

5-(2-(terc-butil)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)-3-neopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina («LY2228820»), Fórmula VI'.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es 5-(2-(terc-butil)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)-3-neopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina («LY2228820»), Fórmula VI'.

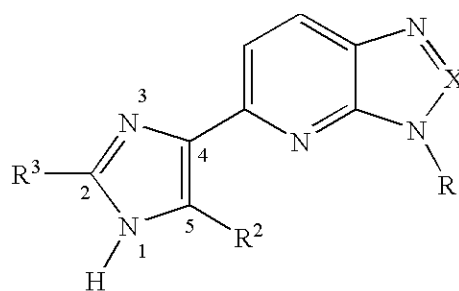
En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es metanosulfonato de 5-(2-(terc-butil)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)-3-neopentil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina («sal LY2228820»).

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es una sal de dimesilato («[CH₃S(O)₂OH]₂») de LY2228820.

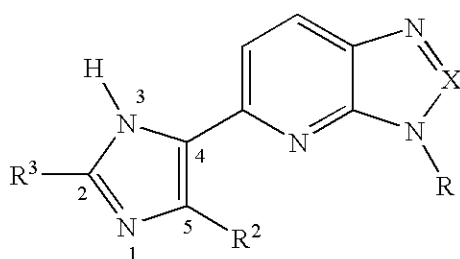
Definiciones del Género VI

Los términos químicos generales usados en las Fórmulas anteriormente tienen sus significados habituales. Por ejemplo, la expresión «alquilo C1-C7» incluye restos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butil, terc-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. La expresión «alquileo C1-C7» incluye restos metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, terc-butileno, pentileno, hexileno y heptileno. La expresión «cicloalquilo C3-C7» incluye restos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se considera que la expresión «(alquileo C1-C7)-(cicloalquilo C3-C7)» hace referencia a un cicloalquilo C3-C7 unido a través de un enlazador alquileo C1-C7. El término «halo» incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

El experto en la técnica también se dará cuenta de que, cuando la variable «W» es imidazol (i) y R4 es hidrógeno, el anillo imidazol existe en las siguientes dos formas tautoméricas:



1H-Imidazol
Tautómero I



3H-Imidazol
Tautómero II

Si bien los Tautómeros I y II son distintos desde el punto de vista estructural, el experto en la técnica se dará cuenta de que existen en equilibrio y son fácil y rápidamente interconvertibles en condiciones normales. (Véase: March, Advanced Organic Chemistry, tercera edición, Wiley Interscience, Nueva York, NY (1985), páginas 66-70; y Allinger, Organic Chemistry, segunda edición, Worth Publishers, Nueva York, NY, (1976), página 173). De esa manera, la representación de un compuesto de la Fórmula I, donde la variable «W» es imidazol (i) y R4 es hidrógeno, en una forma tautomérica contempla ambas formas tautoméricas del anillo imidazol. Asimismo, la denominación de un compuesto de la Fórmula I donde «W» es imidazol (i) y R4 es hidrógeno

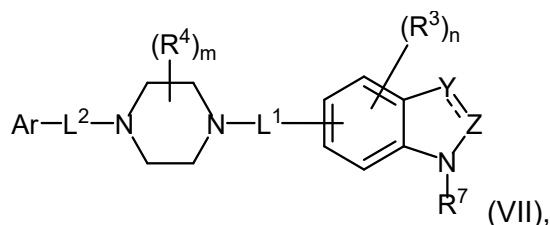
como 1H-imidazol o 3H-imidazol contempla ambas formas tautoméricas del anillo imidazol. Específicamente, la denominación 5-[2-terc-butil-5-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(2,2-dimetil-propil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilamina contempla la molécula en la forma de 1H-imidazol-4-ilo o 3H-imidazol-4-ilo. De manera similar, cuando la variable «W» es triazol (iv), el resto triazol existe en tres formas tautoméricas y la representación o denominación de una forma tautomérica contempla las tres formas tautoméricas del anillo triazol.

Se prefieren especialmente las sales de ácido di-metanosulfónico de los compuestos de la Fórmula VI.

Descripción del Género VII

Los compuestos del Género VII pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 6,867,209, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género VII está caracterizado por compuestos de la Fórmula VII:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

== representa un enlace simple o doble;

uno de Y y Z es CA o CR⁸A y el otro es CR¹, CR¹₂, NR⁶ o N;

donde:

cada R¹ es de manera independiente hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, -NH-arilo, halo, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, alquilo-OC(O)R, -SO₃R, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃ y -NO₂,

donde:

cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo;

R⁶ es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo o heteroarilo, o es -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -alquilo-C(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -CN, -CF₃ o -SiR₃,

donde:

cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo;

R⁸ es H, halo, alquilo o alquenilo;

A es —W_i—C(O)X_jY,

donde:

Y es C(O)R², y

donde:

R² es hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de cadena recta o ramificada, cada uno opcionalmente sustituido con halo, alquilo, -SR, -OR, -NR₂, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NRS(O)₂NR₂, -OC(O)NR₂, -CN, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)R o -SiR₃, donde cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo, o

R² es -OR, -NR₂, -NRCONR₂, -OC(O)NR₂, -NRS(O)₂NR₂, heteroarilalquilo, -C(O)OR, -NRNR₂, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilo-NR o -NROR,

donde:

cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros seleccionado dentro del grupo que consiste en un anillo piperazina, un anillo morfolina, un anillo tiazolidina, un anillo oxazolidina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo azaciclopropano, un anillo azaciclobutano y un anillo azaciclooctano; y

donde dicho anillo opcionalmente se sustituye con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con halo, -SR, -OR, -NR₂, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NRS(O)₂NR₂, -OC(O)NR₂ o -SiR₃,

donde:

cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente, y

cada uno de W y X es alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo sustituido o no sustituido, cada uno de 2-6 Å o

Y es tetrazol; 1,2,3-triazol; 1,2,4-triazol; o imidazol, y

cada uno de i y j es de manera independiente 0 o 1;

R⁷ es -H o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, -S(O)R, -

$S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-\text{alquilo}-COR$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_2$, $-OR$, $-\text{alquilo}-SR$, $-\text{alquilo}-S(O)R$, $-\text{alquilo}-S(O)_2R$, $-\text{alquilo}-OC(O)R$, $-\text{alquilo}-C(O)OR$, $\text{alquilo}-CN$, $-\text{alquilo}-C(O)NR_2$ o $-\text{SiR}_3$,

donde cada R es de manera independiente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo o R^7 es metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, benciloximetilo o 2-metoxietiloxi metilo;

cada R^3 es de manera independiente halo, alquilo, $-OC(O)R$, $-OR$, $-NRC(O)R$, $-SR$ o $-NR_2$, donde R es H, alquilo o arilo;

n es 0-3;

L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o alquilenos (1-4C);

L^2 es alquilenos (1-4C) o alquilenos (2-4C) opcionalmente sustituido con uno o dos restos que se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-\text{alquilo}-OC(O)R$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2CN$, $-CF_3$ y $-\text{SiR}_3$,

donde cada R es de manera independiente H, alquilo, alquenilo o arilo, y donde dos sustituyentes en L^2 pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado no aromático que incluya 0-3 heteroátomos que sean O, S y/o N y que contenga de 3 a 8 miembros, o dichos sustituyentes pueden unirse para formar un resto carbonilo o una oxima, un éter de oxima, un éster de oxima o un ketal de dicho resto carbonilo;

cada R^4 se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-OCOR$, $-NRCOR$, $-NRCONR_2$, $-NRCONR_2$, $-OCONR_2$, $-RCO$, $-COOR$, $-\text{alquilo}-OOCR$, $-SO_3R$, $-\text{CONR}_2$, $-SO_2NR_2$, $-NRSO_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-\text{SiR}_3$ y $-\text{NO}_2$, o

dos R^4 en posiciones adyacentes pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, fusionado y opcionalmente sustituido que contenga 3-8 miembros, o R^4 es $=O$ o una oxima, un éter de oxima, un éster de oxima o un ketal suyo donde cada R es de manera independiente H, alquilo, alquenilo o arilo;

m es 0-4;

Ar es un grupo arilo sustituido con 0-5 sustituyentes que se seleccionan dentro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-\text{alquilo}-OC(O)R$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2CN$, $-CF_3$, $-\text{SiR}_3$ y $-\text{NO}_2$, donde cada R es de manera independiente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo y donde dos de dichos sustituyentes opcionales en posiciones adyacentes pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático,

fusionado y opcionalmente sustituido que contenga 3-8 miembros.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género VII se selecciona de entre los siguientes:

1-metil-6-metoxi-[4'-fluoro-(4-bencil-2,5-dimetil piperazinil)]-indol-5-carboxamida-3-N,N-dimetil glioxalicamida;

1-metil-6-cloro-[4'-fluoro-(4-bencil-2,5-dimetil piperazinil)]-indol-5-carboxamida-3-N,N-dimetil glioxalicamida;

1-metil-6-cloro-[4'-fluoro-(4-bencil-2R,5S-dimetil piperazinil)]-indol-5-carboxamida-3-N,N-dimetil glioxalicamida;

1-metil-6-cloro-[4'-fluoro-(4-bencil-2R,5S-dimetil piperazinil)]-indol-5-carboxamida-3-glioxalicamida;

1-metil-6-cloro-[4'-fluoro-(4-bencil-2R,5S-dimetil piperazinil)]-indol-5-carboxamida-3-N-metil glioxalicamida;

1-metil-6-metoxi-[4'-fluoro-(4-bencil-2R,5S-dimetil piperazinil)]-indol-5-carboxamida-3-N,N-dimetil glioxalicamida;

ácido 1-metil-6-cloro-[4'-fluoro-(4-bencil-2R,5S-dimetil piperazinil)]-indol-5-carboxamida-3-glioxálico-morfolinamida; y

ácido 1-metil-6-metoxi-[4'-fluoro-(4-bencil-2R,5S-dimetil piperazinil)]-indol-5-carboxamida-3-glioxálico-morfolinamida.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre los Compuestos 1-182 que siguen:

5

10

15

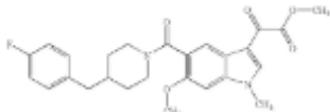
20

25

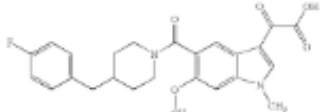
30

35

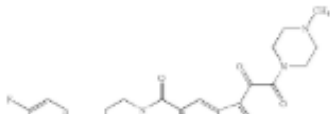
1



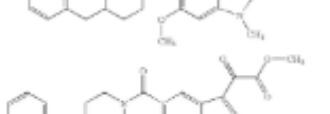
2



3



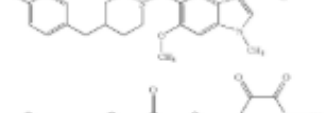
4



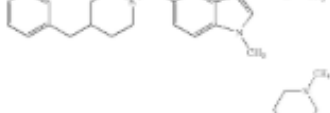
5



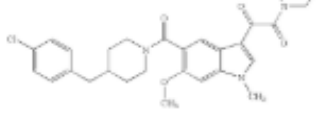
6



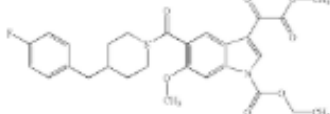
7



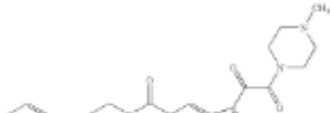
8



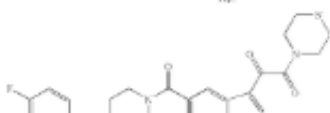
9



10



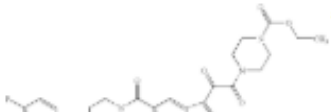
11



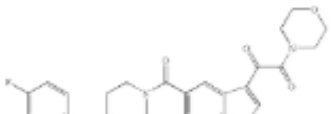
11



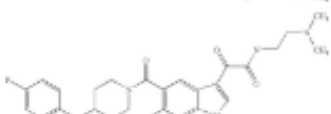
12



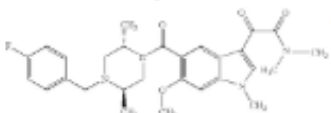
13



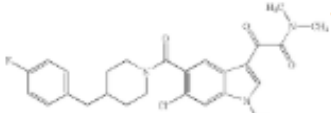
14



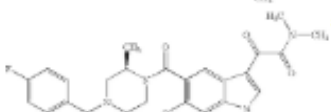
15



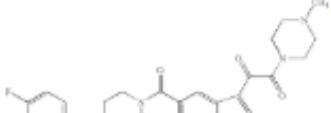
16



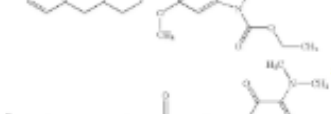
17



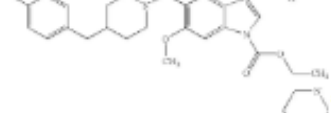
18



19



20



5

10

15

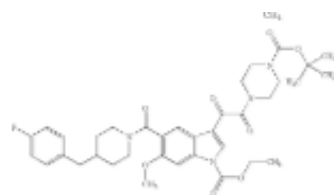
20

25

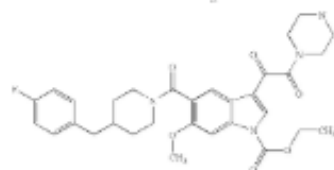
30

35

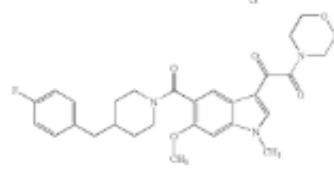
21



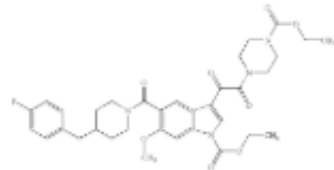
22



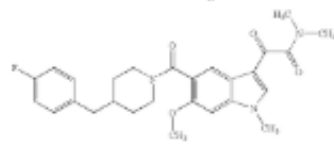
23



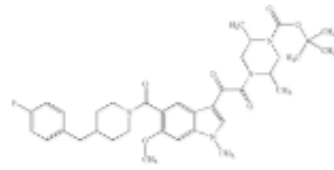
24



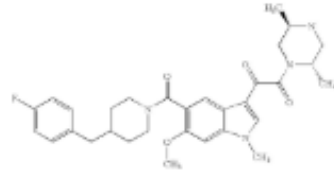
25



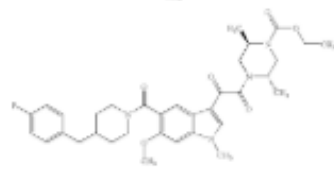
26



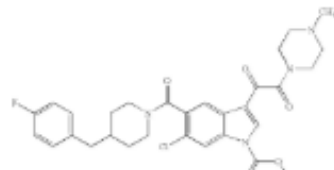
27



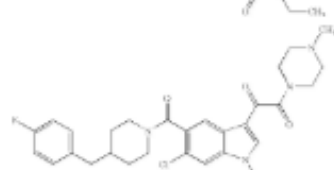
28



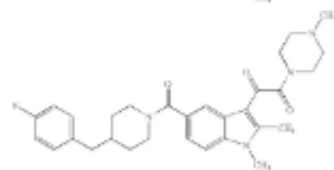
29



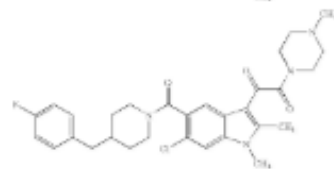
30



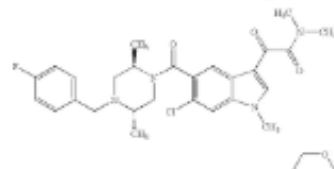
31



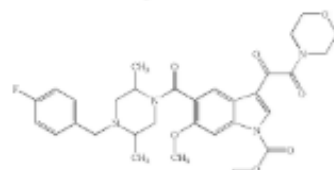
32



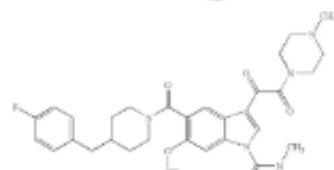
33



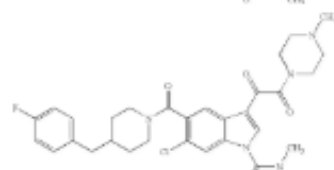
34



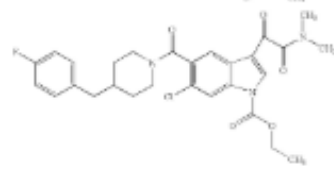
35



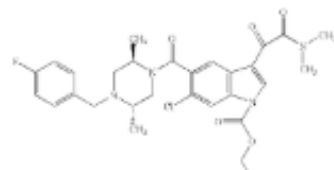
36



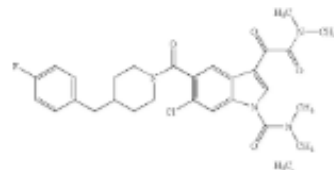
37



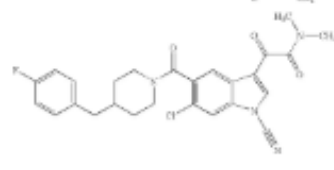
38



39



40



5

10

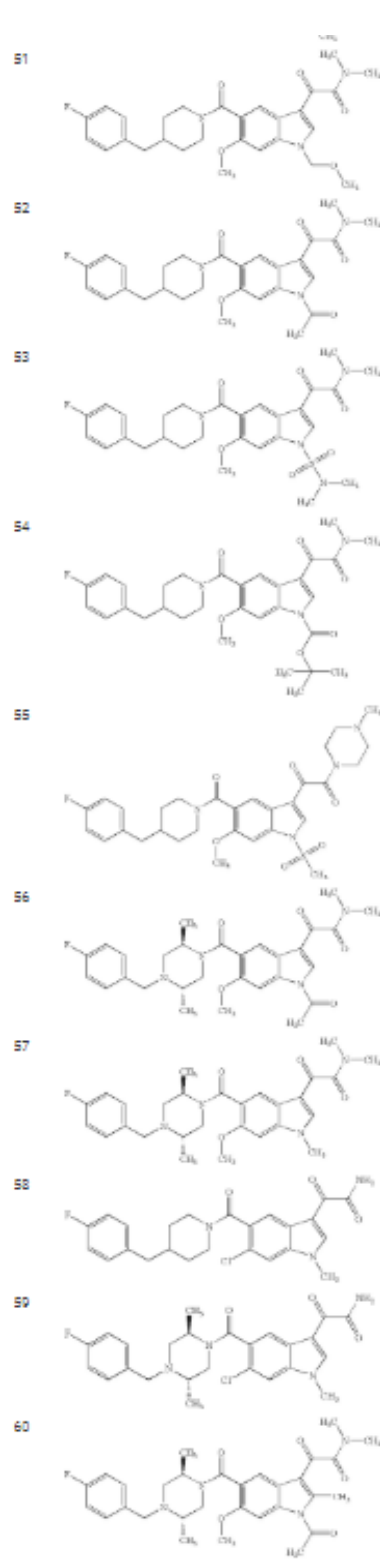
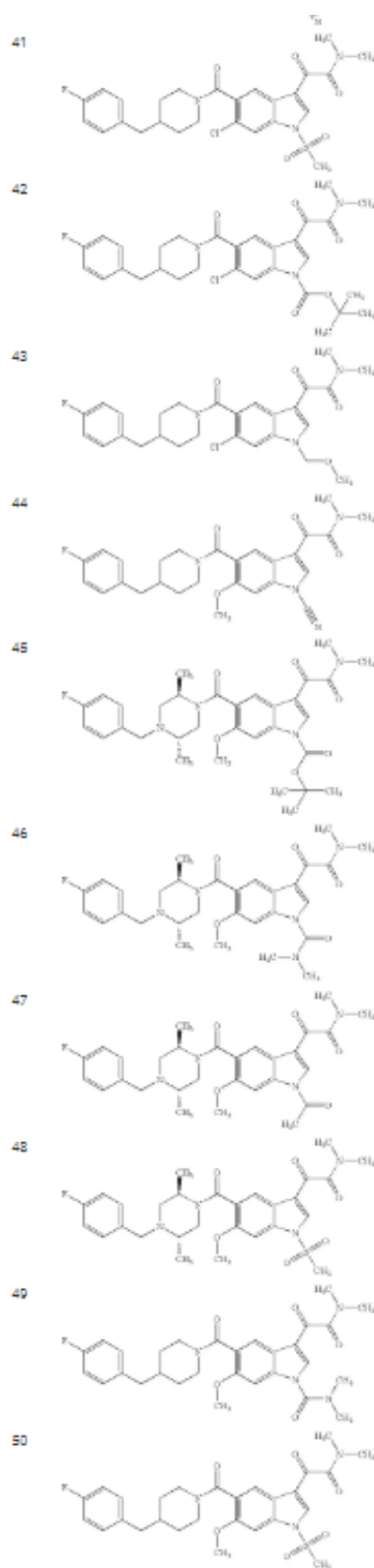
15

20

25

30

35



113

5

10

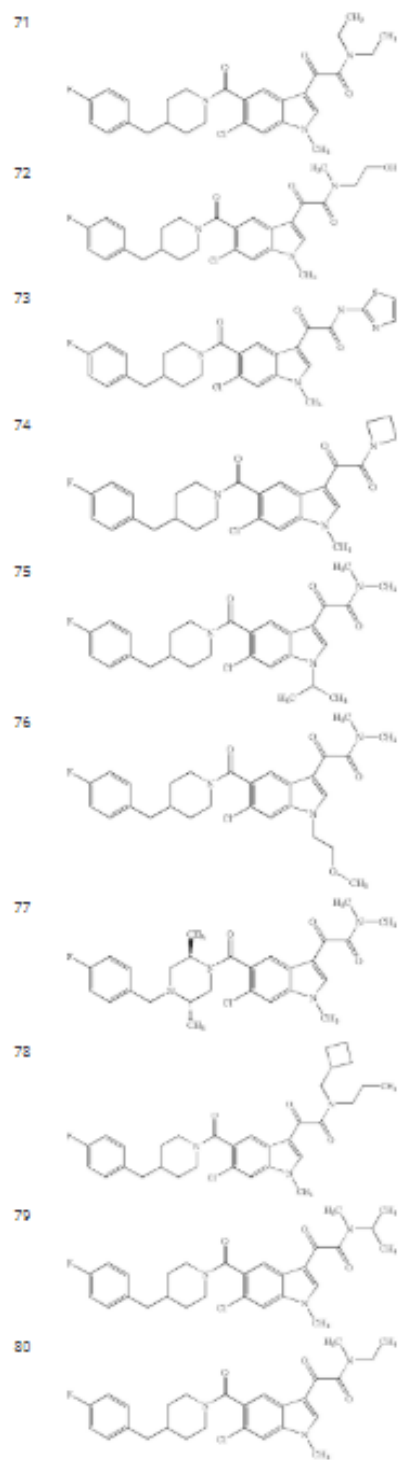
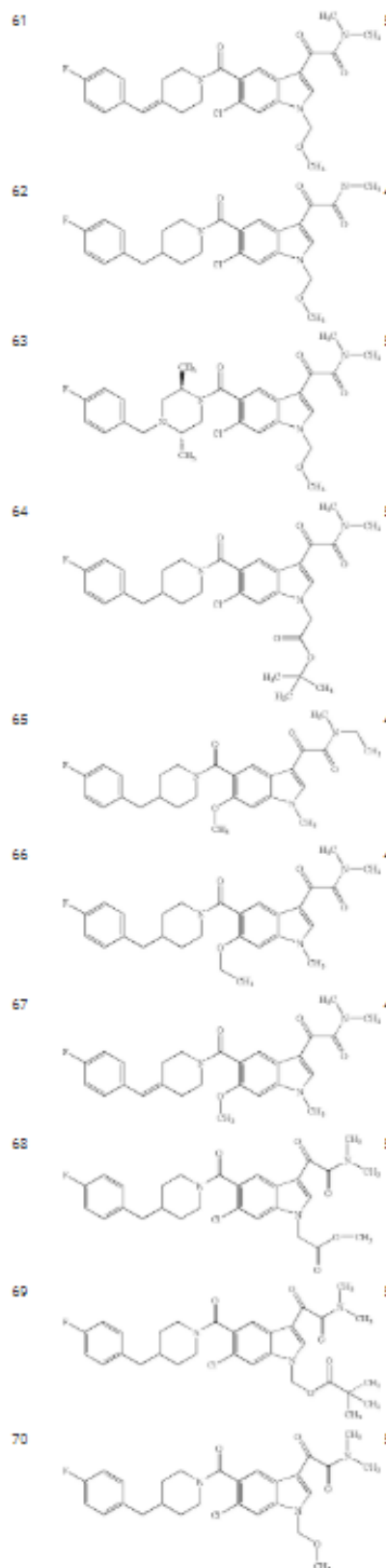
15

20

25

30

35



5

10

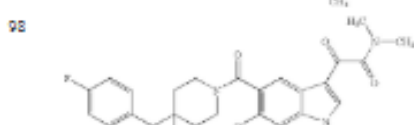
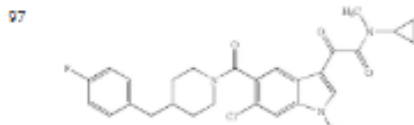
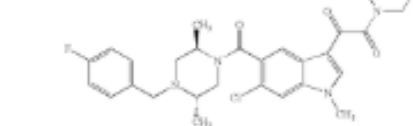
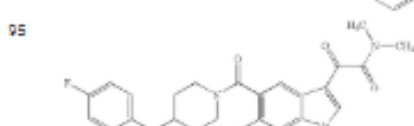
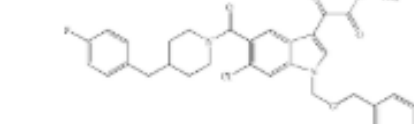
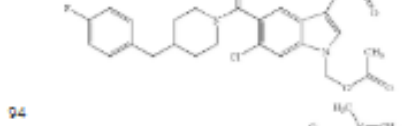
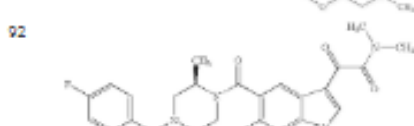
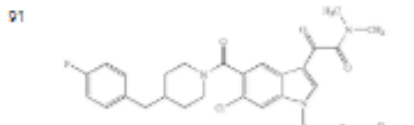
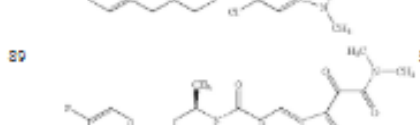
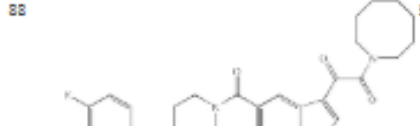
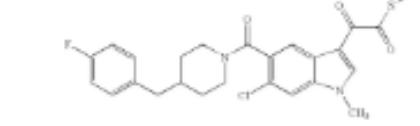
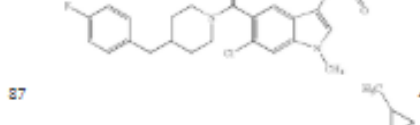
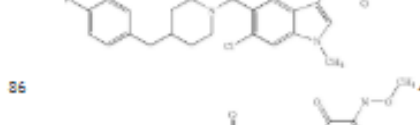
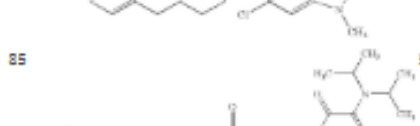
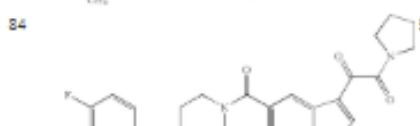
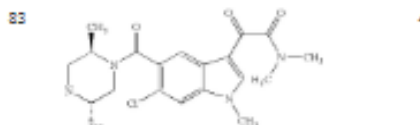
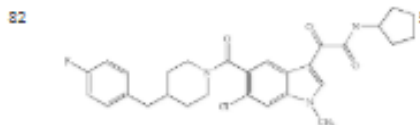
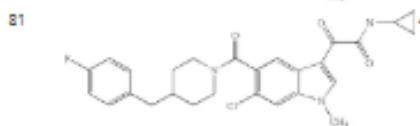
15

20

25

30

35



5

10

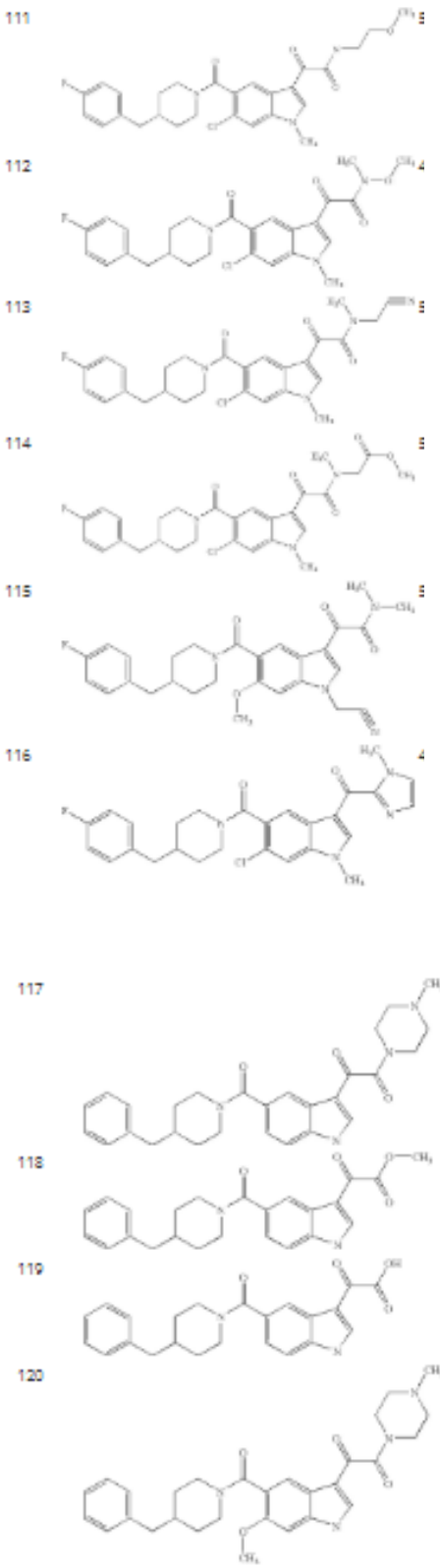
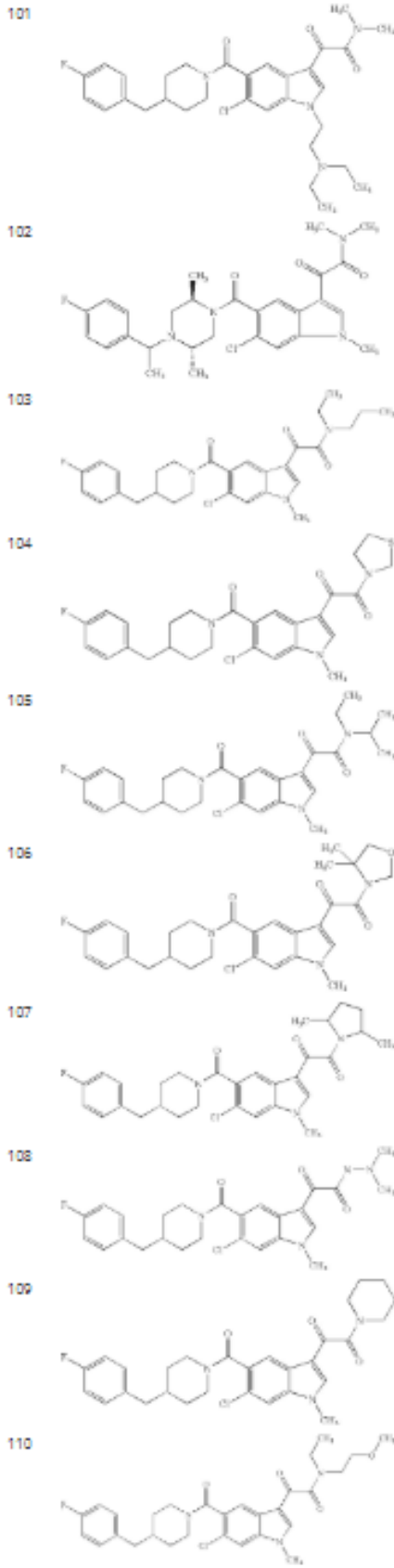
15

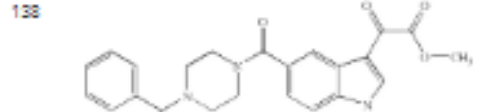
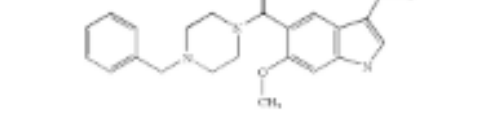
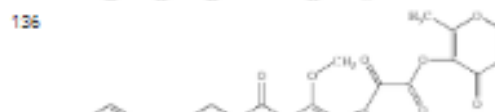
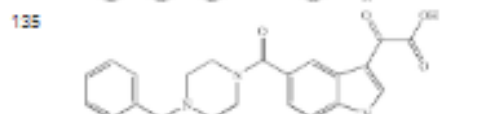
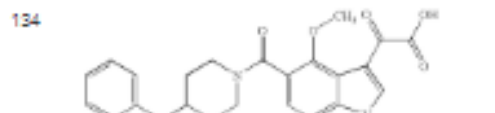
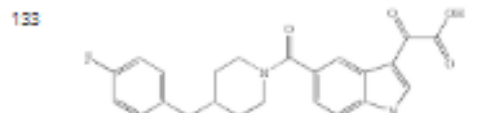
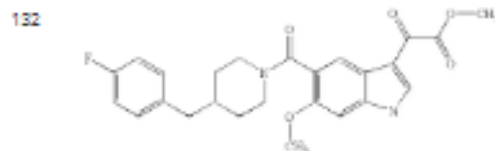
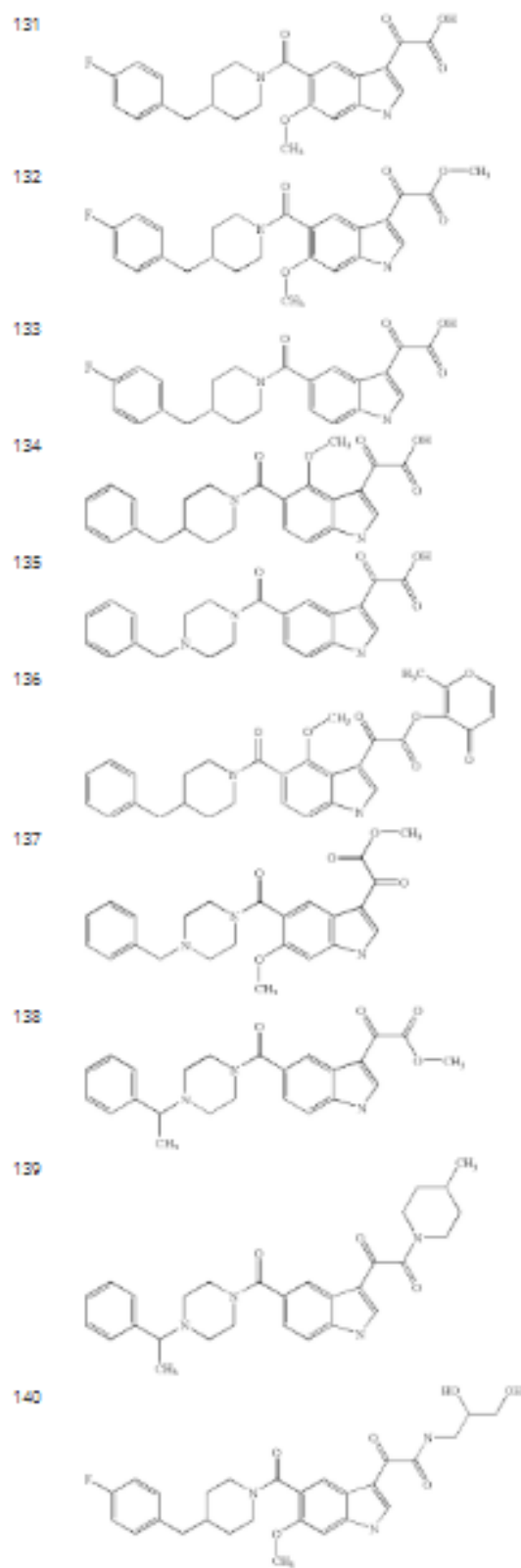
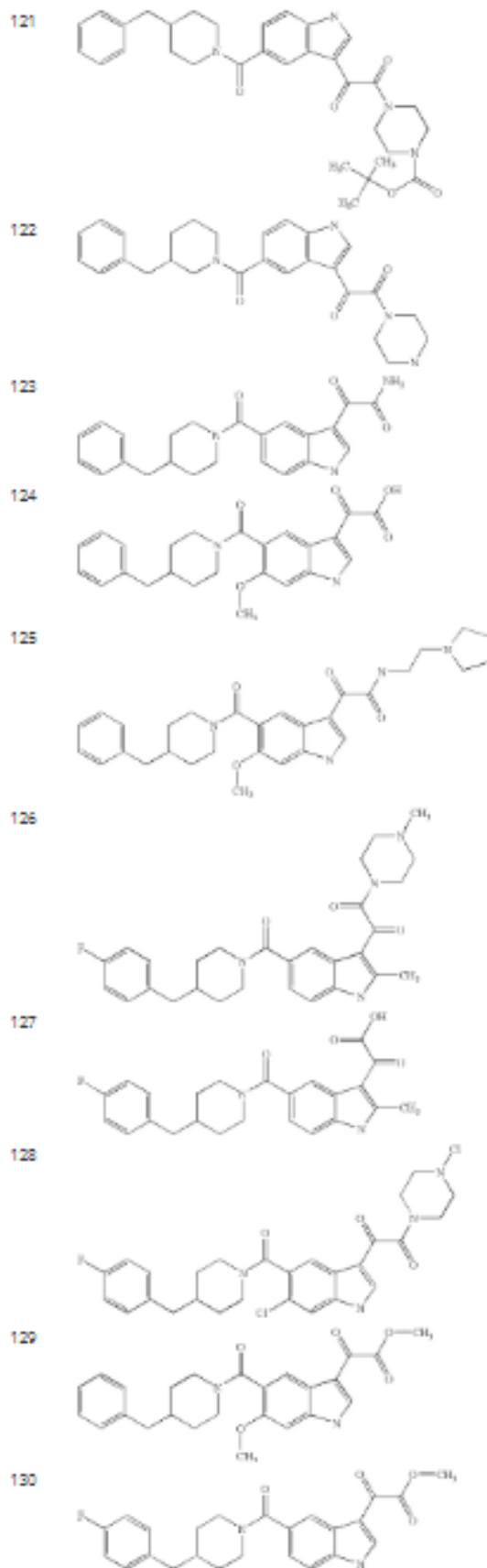
20

25

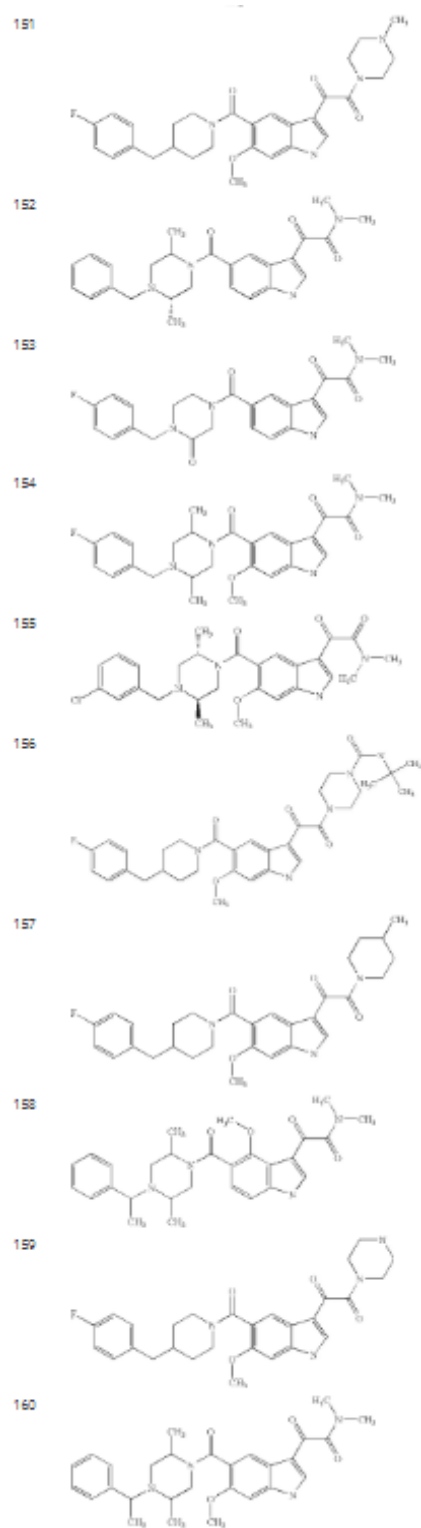
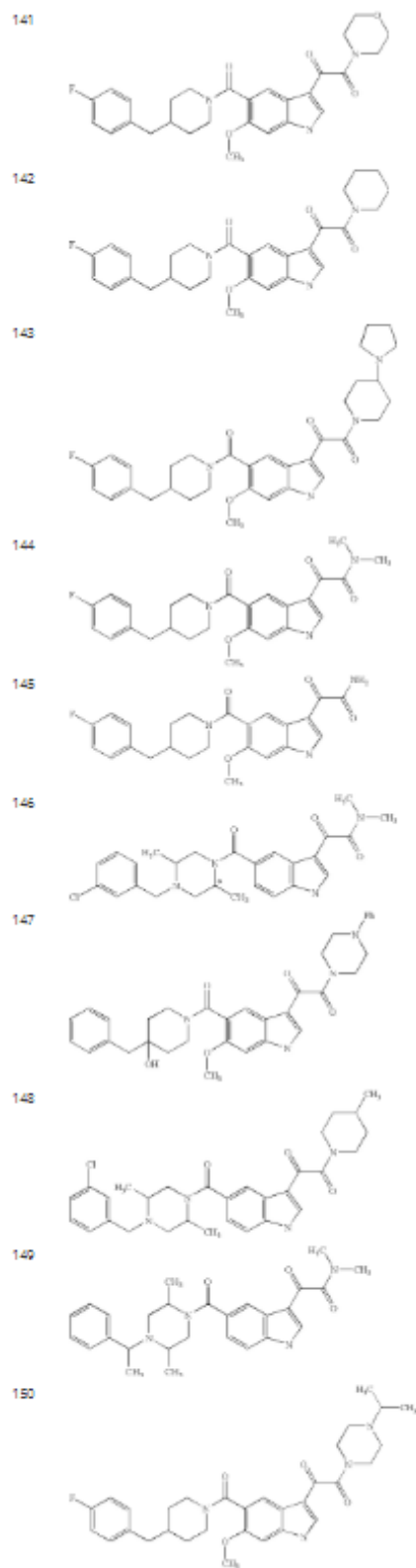
30

35



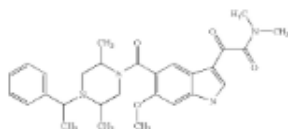


117

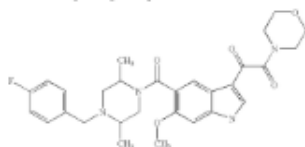


118

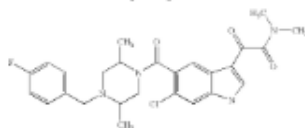
160



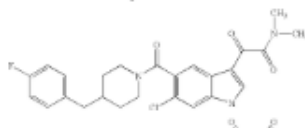
161



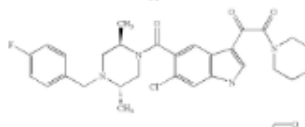
162



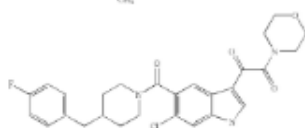
163



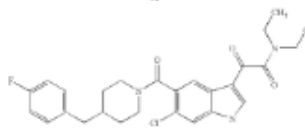
164



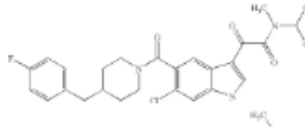
165



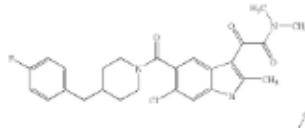
166



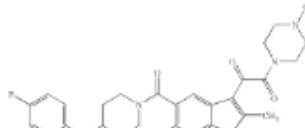
167



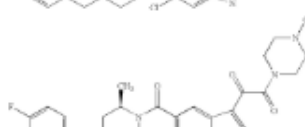
168



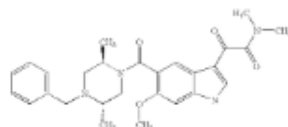
169



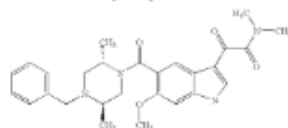
170



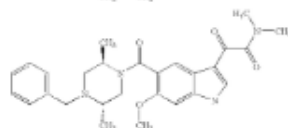
171



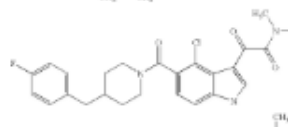
172



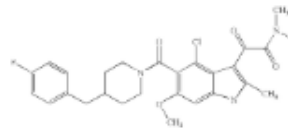
173



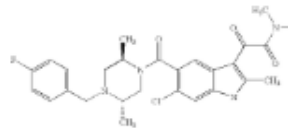
174



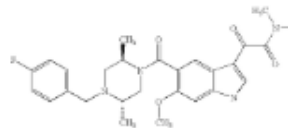
175



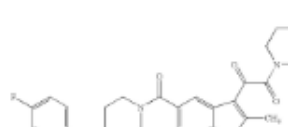
176



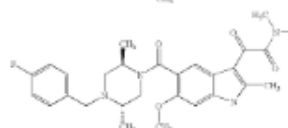
177



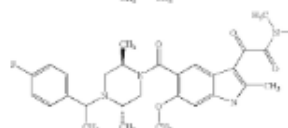
178



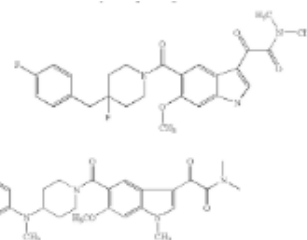
179



180



181



En una modalidad, 2-(6-cloro-5-((2R,5S)-4-(4-fluorobencil)-2,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-3-il)-N,N-dimetil-2-oxoacetamida («SCIO-469»), Fórmula VI'.

Definiciones del Género VII

Tal como se usa en la presente, el término «alquilo», «alquenilo» y «alquinilo» incluyen sustituyentes monovalentes cíclicos y de cadena recta y ramificada. Algunos ejemplos incluyen metilo, etilo, isobutilo, ciclohexilo, ciclopentiletilo, 2-propenilo, 3-butilo y similares. Normalmente, los sustituyentes de alquilo, alquenilo y alquinilo contienen 1-10C (alquilo) o 2-10 (alquenilo o alquinilo). Preferentemente, contienen 1-6C (alquilo) o 2-6C (alquenilo o alquinilo). «Heteroalquilo», «heteroalquenilo» y «heteroalquinilo» se definen de manera similar pero pueden contener 1-2 heteroátomos de O, S o N o combinaciones de estos dentro del residuo de la cadena principal.

Tal como se usa en la presente, «acilo» abarca las definiciones de alquilo, alquenilo, alquinilo y las heteroformas relacionadas que se acoplan a un residuo adicional a través de un grupo carbonilo.

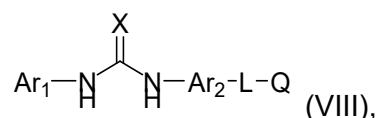
Resto «aromático» hace referencia a un resto monocíclico o bicíclico fusionado tal como fenilo o naftilo; «heteroaromático» también hace referencia a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos fusionados que contienen uno o más heteroátomos que se seleccionan de entre O, S y N. La inclusión de un heteroátomo permite la inclusión de anillos de 5 miembros así como anillos de 6 miembros. Por lo tanto, los sistemas aromáticos típicos incluyen piridilo, pirimidilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo y similares. Cualquier sistema monocíclico o bicíclico de anillo fusionado que tenga las características de aromaticidad en términos de la distribución de electrones en todo el sistema anular está incluido en esta definición. Normalmente, los sistemas de anillos contienen 5-12 átomos miembros del anillo.

De manera similar, «arilalquilo» y «heteroalquilo» hacen referencia a sistemas aromáticos y heteroaromáticos que se acoplan a otro residuo a través de una cadena de carbono, lo cual incluye cadenas de carbono con o sin sustitución, con o sin saturación, normalmente de 1-C. Estas cadenas de carbono también pueden incluir un grupo carbonilo, haciendo así que puedan proporcionar sustituyentes como un resto acilo.

Descripción del Género VIII

Los compuestos del Género VIII pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 6,319,921, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género VIII está caracterizado por compuestos de la Fórmula VIII:



o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

donde

Ar₁ es pirazol opcionalmente sustituido por uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetahidronaftilo, tetahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye con de uno a tres grupos R₂;

L es una cadena de carbono C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada saturada o insaturada;

donde uno o más grupos metileno opcionalmente se remplazan de manera independiente por O, N o S; y

donde dicho grupo enlazador opcionalmente se sustituye con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilo C₁₄ ramificados o no ramificados que pueden sustituirse por uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona del grupo que consiste en:

a) piridina, pirimidina, piridzina, imidazol, bencimidazol, oxazo[4,5-b]piridina e imidazo[4,5-b]piridina, que opcionalmente se sustituyen con de uno a tres grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxí, mono o di-(alquilo C₁₋₃)amino, alquilo C₁₋₆-S(O)_m y fenilamino donde el anillo fenilo opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

b) morfolina, tiomorfolina, sulfóxido de tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, piperidina, piperidinona y tetrahidropirrimidona que opcionalmente se sustituyen con de uno a tres grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxí, mono o di-(alquilo C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₃, fenilamino-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃;

R₁ se selecciona dentro del grupo que consiste en:

a) alquilo C₃₋₁₀ ramificado o no ramificado, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, y opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de esos fenilos, naftilos o heterociclos se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, y se sustituye con de 0 a 5 grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₅₋₈, hidroxí, ciano, alquilo C₁₋₃ que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, NH₂C(O) y dialquilaminocarbonilo(C₁₋₃);

b) cicloalquilo C₃₋₇ que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente y que opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C_{1-3} , o un análogo de ese grupo cicloalquilo donde de uno a grupos metileno del anillo se remplazan por grupos que se seleccionan de manera independiente de entre O, S, CHOH, $>C=O$, $>C=S$ y NH;

c) alquenilo C_{3-10} ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, y que opcionalmente se sustituye con de uno a tres grupos alquilo C_{1-5} ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o heterocíclicos, donde cada uno de esos grupos heterocíclicos se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y cada uno de esos grupos fenilo, naftilo o heterocíclico se sustituye con de 0 a 5 grupos que se seleccionan de entre halógeno, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-3} que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, $NH_2C(O)$, mono o dialquilaminocarbonilo(C_{1-3});

d) cicloalquenilo C_{5-7} que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, donde ese grupo cicloalquenilo opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

e) ciano; y

f) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;

R_2 se selecciona dentro del grupo que consiste en:

a) alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, acetilo, aroilo, alcoxi C_{1-4} ramificado o no ramificado, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, halógeno, metoxycarbonilo y fenilsulfonilo;

R_3 se selecciona dentro del grupo que consiste en:

a) un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico que se selecciona dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzpirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pterindinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo; donde ese grupo fenilo, naftilo o heterocíclico opcionalmente se sustituye con de uno a cinco grupos que se seleccionan dentro del

5

grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo, heterociclo que se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenilo alquilo C_{1-5} , naftilo alquilo C_{1-5} , halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-3} que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, fenilo, naftilo, heteroarilo donde el resto heterocíclico se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C_{1-3}), fenilamino, naftilamino, heterocicilamino,

10

donde el resto heterociclilo se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono o di-alquilo(C_{1-3}) aminocarbonilo, alquilo $C_{1-5}-C(O)-$ alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono o di-alquilamino(C_{1-3})-alquilo C_{1-5} , amino- $S(O)_2$, di-alquilamino(C_{1-3})- $S(O)_2$, R_4- alquilo C_{1-5} , R_5- alcoxi C_{1-5} , $R_6-C(O)-$ alquilo C_{1-5} y R_7- alquilo $C_{1-5}(R_8)N$;

15

b) un arilo fusionado que se selecciona dentro del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indanilo, dihidronaftilo, tetahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclilo fusionado que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno,

20

25

donde el anillo heterociclilo fusionado o arilo fusionado se sustituye con de 0 a 3 grupos que se seleccionan de manera independiente de entre fenilo naftilo y heterociclilo que se seleccionan dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, halo, ciano, alquilo C_{1-3} que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, fenilo, naftilo, heterociciloxi donde el resto heterociclilo se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C_{1-3}), fenilamino, naftilamino, heterocicilamino,

30

35

donde el resto heterociclilo se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente, $NH_2C(O)$, un mono o di-alquilo(C_{1-3}) aminocarbonilo, alquilo $C_{1-4}-OC(O)$, alquilo $C_{1-5}-$

C(O)—alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C₁₋₅, mono o di-alquilamino(C₁₋₃)-alquilo C₁₋₅, R₉—alquilo C₁₋₅, R₁₀—alcoxi C₁₋₅, R₁₁—C(O)—alquilo C₁₋₅ y R₁₂—alquilo C₁₋₅(R₁₃)N;

c) cicloalquilo que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, donde el cicloalquilo opcionalmente se halogena parcial o totalmente y que opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;

d) cicloalquenilo C₅₋₇, que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo,

donde ese grupo cicloalquenilo opcionalmente se sustituye con 1-3 grupos alquilo C₁₋₃;

e) acetilo, aroilo, alcoxycarbonilalquilo fenilsulfonilo; y

f) alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado opcionalmente se halogena parcial o totalmente; o R₁ y R₂ se toman juntos para formar un anillo fenilo o piridinilo fusionado;

cada uno de R₈ y R₁₃ se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente;

cada R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m 0, 1 o 2; y

X = O o S.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género VIII se selecciona de entre los siguientes:

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piperidin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiazolidin-3-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi]naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(N-metil-2-metoxietilamino)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-tiazolidin-3-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il)etil]naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etenil)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il]naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(metoximetiloxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)-3-metilpropin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)-3,3-dimetilpropin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il]naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(furan-2-ilcarboniloxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperidin-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il)etoxi]naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-bencimidazol-1-il)etoxi]naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-carbonilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-acetamido)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-3-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-3-il-carbonilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-iso-propil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(tetrahidropiran-3-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-ciclohexil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

- 1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilcicloprop-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-etoxicarbonil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-bencil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-butil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(etoxicarbonilmetil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-(2-etoxicarbonilvinil)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-(morfolin-4-il)metilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 15 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(3-(2-morfolin-4-il-etil)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(3-(tetrahidropiran-4-ilamino)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-(tetrahidropiran-4-ilamino)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(4-(3-bencilureido)fenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-cloropiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 30 1-[5-terc-butil-2-(piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
- 35 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-dimetilaminometilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

urea;

1-[5-terc-butil-2-iso-propil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(tiofen-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

5 1-[5-terc-butil-2-(ciclopentil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-iso-propil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(tetrahidropiran-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(tiofen-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridinil-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-ciclopentil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;

10 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piridin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metilaminopiridin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-

urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tiazolidin-3-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;

15 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(tetrahidropiran-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-

20 urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5,b]piridin-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

25 1-[5-terc-butil-2-piridin-3-il-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-metoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(4-metoxibencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

30 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;

35 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-

	il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-metilaminopirimidin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-metilaminopirimidin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
5	1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metoxibencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(4-metilaminobencimidazol-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
10	1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-imidazo[4,5,b]piridin-1-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-[1,8]naftiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-5-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
15	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il)-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-2-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(morfolin-4-il)-1-metiletoxi)naftalen-1-il]-urea;
20	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-3-metilnaftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-carboniloxo)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(tetrahidropiran-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
25	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxo-tetrahidrotiofen-3-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propil)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(morfolin-4-il-metil)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il)etil)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(morfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
30	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-tetrahidropiran-2-il-oxi)butin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(piperidin-1-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-(2-metoximetilmorfolin-4-il)propin-1-il)naftalen-1-il]-urea;
35	1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metoxi)naftalen-1-il]-urea;

- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il)etoxi]naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-piridin-4-il-propoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 5 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(piridin-4-il-metilamino)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-iso-propil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-ciclohexil-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-(1-metilcicloprop-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 10 1-[5-(1-metilciclohex-1-il)-2-fenil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-butil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-carbamilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-
- 15 urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-(morfolin-4-il)metilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(4-metil-3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 20 1-[5-terc-butil-2-(3-dimetilaminometilfenil)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-cloropiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 25 1-[5-terc-butil-2-(piridin-3-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-trans-2,6-dimetilmorfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(3-morfolin-4-il-propin-1-il)naftalen-1-il]-urea.
- 30 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea;
- 1-[5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea; y
- 35 1-(3-(terc-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinoetoxi)naftalen-1-il)urea

(«Doramapimod»), Fórmula VIII'.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es 1-(3-(terc-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-(2-morfolinoetoxi)naftalen-1-il)urea («Doramapimod»), Fórmula VIII'.

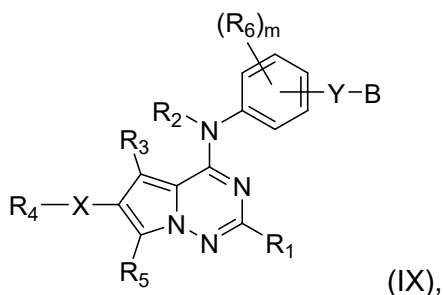
Definiciones del Género VIII

Se comprenderá que el término «aroilo» tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa «benzoilo» o «naftoilo».

Descripción del Género IX

Los compuestos del Género IX pueden prepararse de acuerdo con las descripciones de US 7,160,883, US 7,462,616 y US 7,759,343, que se incorporan en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género IX está caracterizado por compuestos de la Fórmula IX:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

X se selecciona de entre $-O-$; $-OC(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-NR_8-$, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)NR_9-$, $-NR_8CO_2-$, $-NR_8SO_2-$, $-NR_8SO_2NR_9-$, $-SO_2NR_8-$, $-C(=O)NR_8-$, halógeno, nitro y ciano, o X está ausente;

Y es $-C(=O)NH-$, $-NR_{10a}CO-B^a$, $-NR_{10}CO_2-B^{aa}$, $-NR_{10}SO_2$ o $-SO_2NR_{10}$;

B^a y B^{aa} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en un cicloalquilo C_{3-7} , un heteroarilo de 5 miembros y un heterociclo de 5-6 miembros, donde el cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5 miembros o heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente se sustituye con 1-2 R_7 ;

donde:

(a) R_7 se une a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de B^a o B^{aa} cuando B^a o B^{aa} es un cicloalquilo sustituido, un heterociclo sustituido o un

heteroarilo sustituido, y

(b) en cada aparición R_7 se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en keto ($=O$), alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido, ciano, $-SR_{20}$, $-OR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}SO_2R_{21}$, $-SO_2R_{19}$, $-SO_2NR_{20}R_{21}$, $-CO_2R_{20}$, $-C(=O)R_{20}$, $-C(=O)NR_{20}R_{21}$, $-OC(=O)R_{20}$, $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}C(=O)R_{21}$, $-NR_{20}CO_2R_{21}$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo; y/o

(c) cuando B^a o B^{aa} es cicloalquilo, dos grupos R_7 pueden unirse para formar un puente carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono, o dos grupos R_7 pueden unirse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo fusionado, donde dicho anillo fusionado a su vez opcionalmente se sustituye con de uno a tres R_{22} ;

B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o arilo sustituido con un R_{11} y 0-2 R_{12} , o

B se selecciona de entre $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_1 y R_5 se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}R_{14a}$, $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)R_{14a}$, $-NR_{14}CO_2R_{14a}$, $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$, halógeno, nitro y ciano;

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_3 es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, $-NH_2$ o $-NH(CH_3)$;

R_4 se selecciona de entre:

a) hidrógeno, siempre y cuando R_4 no sea hidrógeno si X es $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR_8CO_2-$ o $-NR_8SO_2-$;

b) alquilo, alqueno y alquino, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con keto y/o de uno a cuatro R_{17} ;

c) arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres R_{16} ; y

d) heterociclo y cicloalquilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con keto y/o de uno a tres R_{16} ; o

R_4 está ausente si X es halógeno, nitro o ciano;

R_6 se une a cualquier átomo de carbono disponible de anillos fenilo y en cada aparición se selecciona de manera independiente de entre alquilo, halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^e$, $-C(=O)R^e$, $-OC(=O)R^e$, $-SH$, $-SR^e$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-R^fCO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR^e$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)(arilo)$, $-NHSO_2(arilo)$, $-NHSO_3(arilo)$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_3H$, $-$

$\text{SO}_2(\text{R}^e)$, $-\text{SO}_3(\text{R}^e)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, fenilo, bencilo, $-\text{O}(\text{arilo})$ y $-\text{O}(\text{bencilo})$,

donde:

R^e es alquilo, y

R^f es alquilenio, y cada grupo alquilo, alquilenio, arilo o bencilo de R_6 a su vez puede

sustituirse de manera adicional por uno o dos R_{18} ;

R_8 y R_9 se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo;

R_{10} y R_{10a} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido, alcoxi y arilo;

R_{11} se selecciona de entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{12} se selecciona de entre alquilo, R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con keto ($=\text{O}$) y/o de uno a tres R_{17} ;

R_{13} y R_{13a} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

R_{14} , R_{14a} y R_{14b} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo, excepto cuando R_{14} se une a un grupo sulfonilo tal como en $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{14}$ y $-\text{NR}_{14a}\text{SO}_2\text{R}_{14}$, en ese caso R_{14} no es hidrógeno;

R_{16} se selecciona de entre alquilo, R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con keto ($=\text{O}$) y/o de uno a tres R_{17} ;

R_{17} se selecciona de entre (a) halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, $-\text{SR}_{23}$, $-\text{OR}_{23}$, $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$, $-\text{NR}_{23}\text{SO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{25}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$, $-\text{NR}_{23}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{24}$, $-\text{NR}_{23}\text{CO}_2\text{R}_{24}$; (b) arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres R_{26} ; o (c) cicloalquilo o heterociclo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con uno o más de keto($=\text{O}$) y 1-3 R_{26} ;

R_{18} y R_{26} se seleccionan de manera independiente de entre alquilo C_{1-6} , alquilenio C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

R_{19} es alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , o heteroarilo o heterociclo de 5-6 miembros,

R_{20} y R_{21} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenio, alquilo sustituido, alquilenio sustituido, fenilo, arilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo y heteroarilo de cinco a seis miembros;

R_{22} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilenio C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

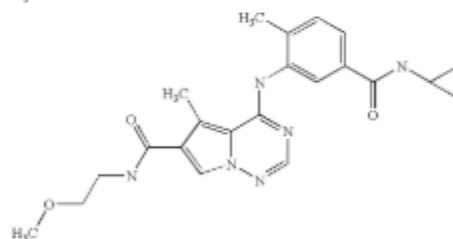
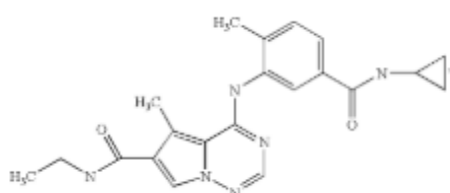
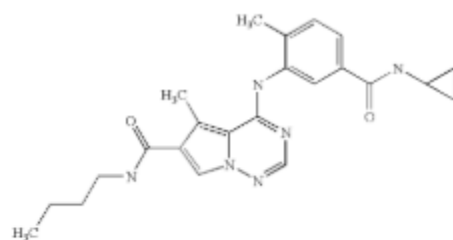
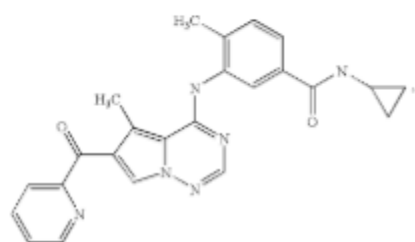
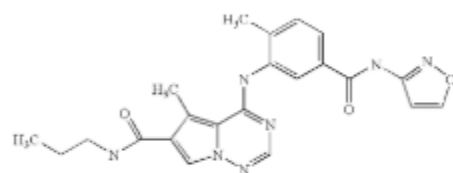
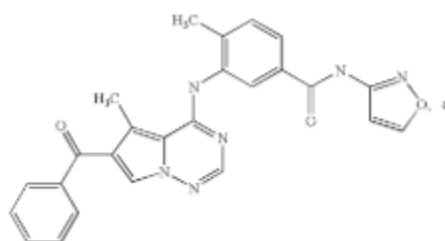
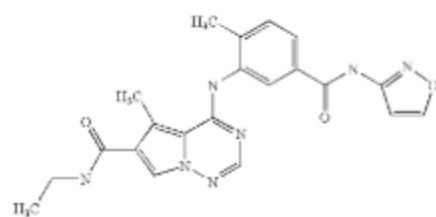
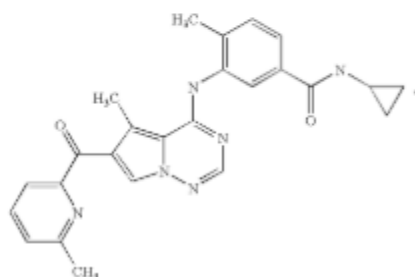
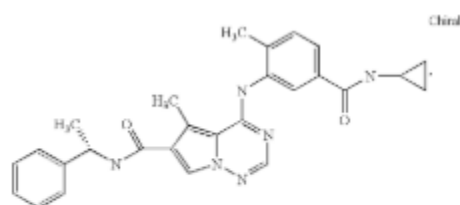
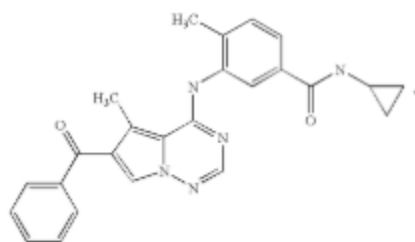
R_{23} y R_{24} se seleccionan cada uno de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilenio, alquilo sustituido, alquilenio sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo;

132

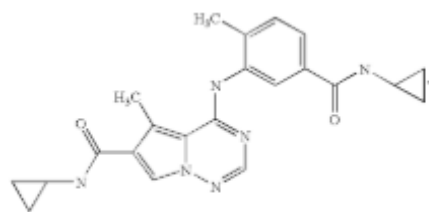
R₂₅ se selecciona de entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, ciclo alquilo y heterociclo; y m es 0, 1, 2 o 3.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género IX se selecciona de entre los compuestos 1-131 de US 7,160,883.

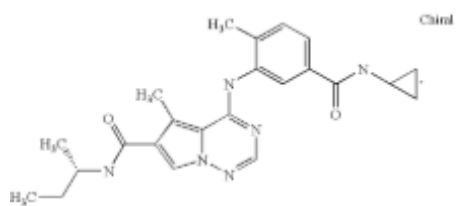
En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género IX se selecciona de entre los siguientes:



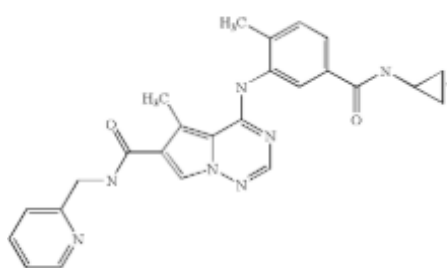
5



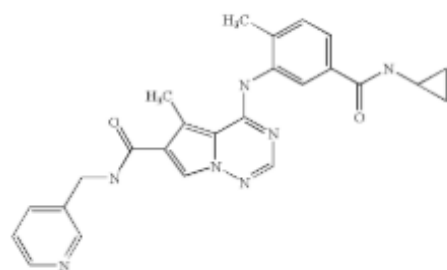
10



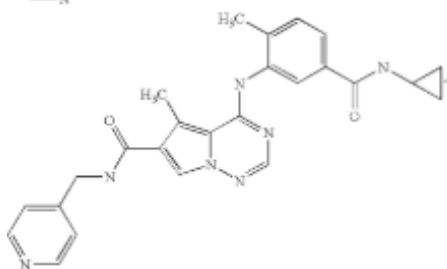
15



20

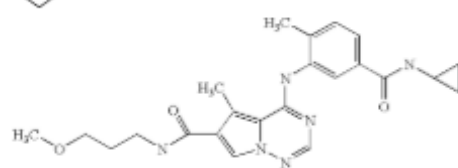
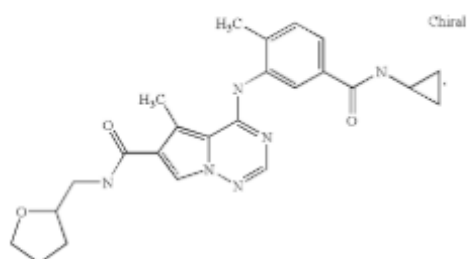
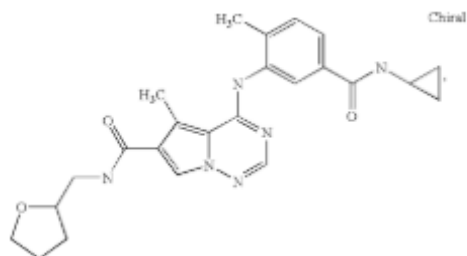
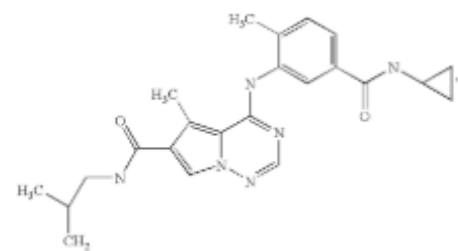
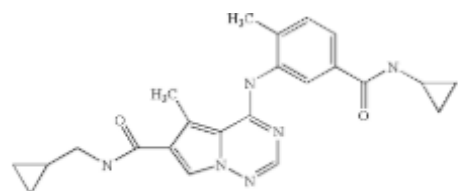


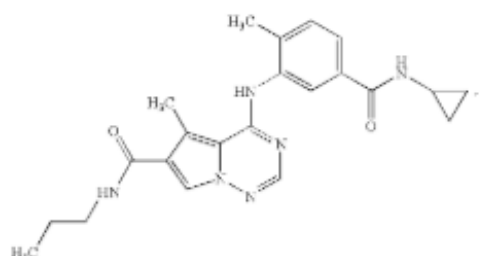
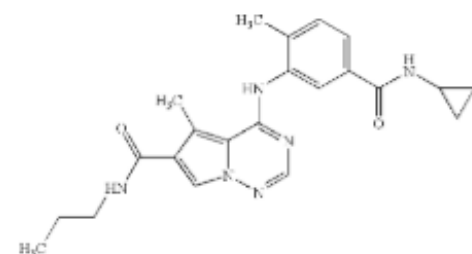
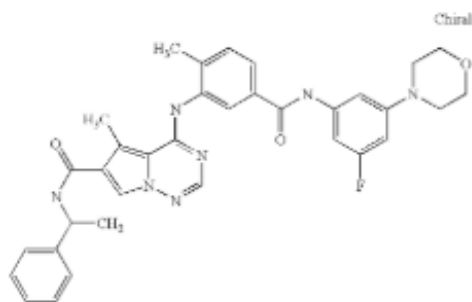
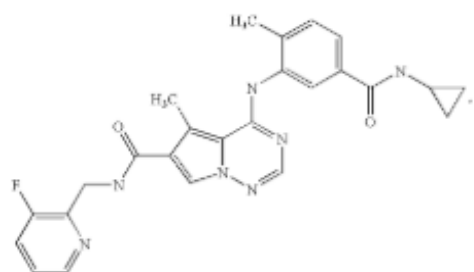
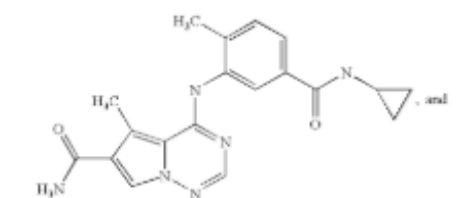
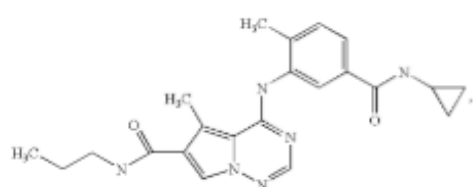
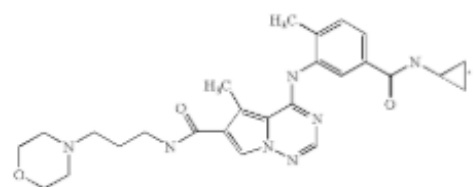
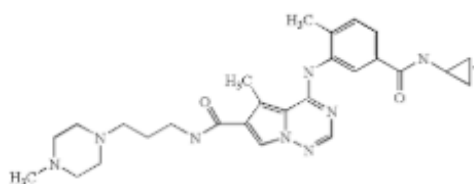
25



30

35





En una modalidad, el inhibidor de p38 es 4-((5-(ciclopropilcarbamoyl)-2-metilfenil)amino)-5-metil-N-propilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-carboxamida («MBS-582949»), Fórmula IX'.

Definiciones del Género IX

El término «alquilo» hace referencia a grupos hidrocarburo sin sustitución de cadena recta o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión «alquilo inferior» hace referencia a grupos alquilo sin sustitución de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se usa un subíndice con respecto a un alquilo u otro grupo, el subíndice hace referencia a la cantidad de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, la

expresión «alquilo C₀₋₄» incluye un enlace y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

La expresión «alquilo sustituido» hace referencia a un grupo alquilo sustituido por de uno a cuatro sustituyentes que se seleccionan de entre halógeno, hidroxilo, alcoxi, keto (=O), alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, NR_aR_b, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, —SO₂NR_aR_b, nitro, ciano, —CO₂H, —CONR_aR_b, alcóxicarbonilo, arilo, guanidino y heteroarilos o heterociclos (tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares), donde R_a y R_b se seleccionan de entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo. El sustituyente en el alquilo opcionalmente a su vez puede sustituirse de manera adicional, en cuyo caso se sustituirá con uno o más de alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y/o benciloxi.

El término «alqueno» hace referencia a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono y con máxima preferencia de 2 a 8 átomos de carbono, con al menos un enlace doble y, en virtud de la cantidad de átomos de carbono, hasta cuatro enlaces dobles.

La expresión «alqueno sustituido» hace referencia a un grupo alqueno sustituido por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de entre los mencionados anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

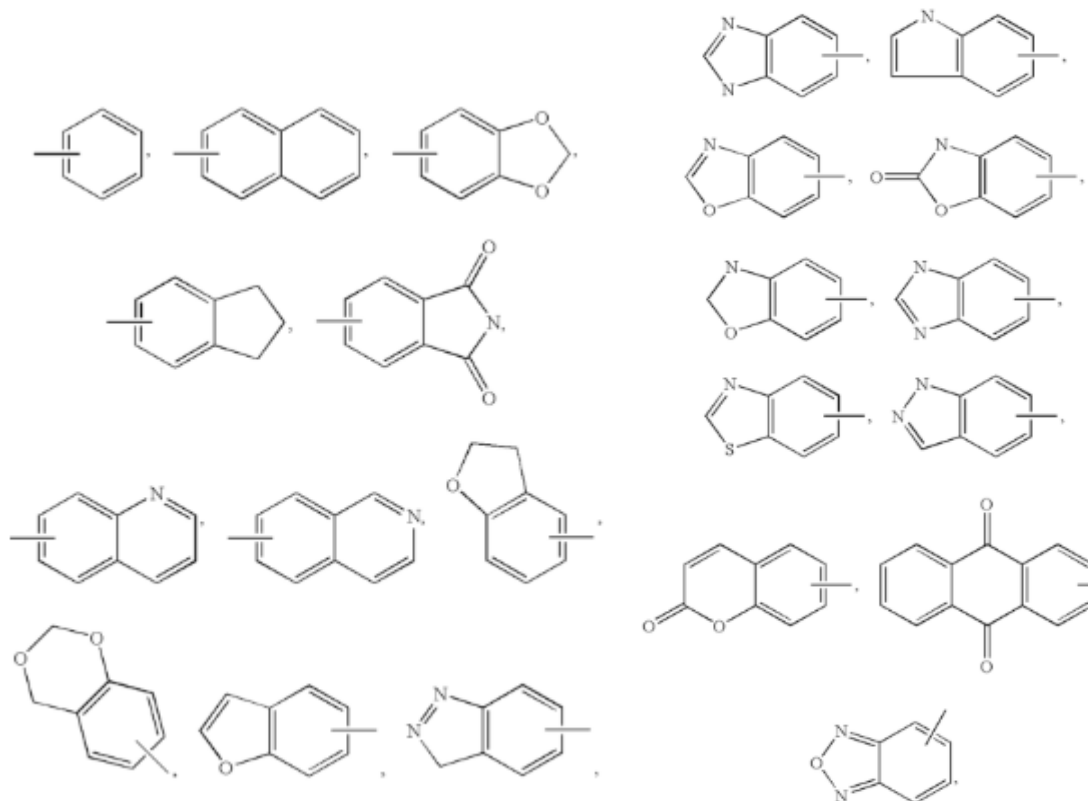
El término «alquino» hace referencia a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono y con máxima preferencia de 2 a 8 átomos de carbono, con al menos un enlace triple y, en virtud de la cantidad de átomos de carbono, hasta cuatro enlaces triples.

La expresión «alquino sustituido» hace referencia a un grupo alquino sustituido por uno o dos sustituyentes que se seleccionan de entre los mencionados anteriormente para grupos alquilo.

Cuando el término «alquilo» se usa en conexión con otro grupo, tal como en heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, esto significa que el grupo identificado (nombrado en primer lugar) se enlaza directamente a través de un grupo alquilo que puede ser de cadena ramificada o recta (p. ej., ciclopropilalquilo C₁₋₄ hace referencia a un grupo ciclopropilo enlazado a través de un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con de uno a cuatro átomos de carbono). En el caso de los sustituyentes, tal como en «cicloalquilaquilo sustituido», la parte de alquilo del grupo, además de ser de cadena ramificada o recta, puede sustituirse tal como se mencionó anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y/o el grupo nombrado en primer lugar (p. ej., cicloalquilo) puede sustituirse tal como se menciona en la presente para ese grupo.

El término «halógeno» o «Hal» hace referencia a flúor, cloro, bromo y yodo.

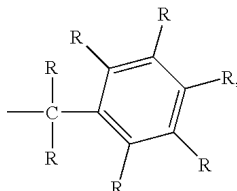
El término «arilo» hace referencia a grupos hidrocarburo aromáticos, monocíclicos o bicíclicos y sustituidos o no sustituidos con de 6 a 12 átomos de carbono en la parte de anillo, tales como fenilo, naftilo y bifenilo) Los grupos arilo opcionalmente pueden incluir de uno a tres anillos adicionales (cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo) fusionados a ellos. Algunos ejemplos incluyen:



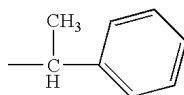
y similares. Cada anillo del arilo opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos Rc, donde Rc en cada aparición se selecciona de entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, —SR, —OR, —NRR', —NRSO₂R', —SO₂R, —SO₂NRR', —CO₂R', —C(=O)R', —C(=O)NRR', —OC(=O)R', —OC(=O)NRR', —NRC(=O)R', —NRCO₂R', fenilo, cicloalquilo C3-7 y heteroarilo o heterociclo de cinco a seis miembros, donde cada R y R' se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, fenilo, cicloalquilo C3-7 y heteroarilo o heterociclo de cinco a seis miembros, excepto en el caso de un grupo sulfonilo, en cuyo caso R no será hidrógeno. Cada sustituyente Rc opcionalmente a su vez puede sustituirse de manera adicional por uno o más (preferentemente de 0 a 2) grupos Rd, donde Rd se selecciona de entre alquilo C1-6, alquenilo C2-6, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C1-4, aminoalquilo C1-4, hidroxilo, hidroxialquilo C1-4, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi y benciloxi.

El término «aralquilo» hace referencia a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo, donde el grupo alquilo puede ser de cadena ramificada o recta. En el

caso de un «aralquilo sustituido», la parte de alquilo del grupo, además de ser de cadena ramificada o recta, puede sustituirse tal como se mencionó anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y/o la parte de arilo puede sustituirse tal como se menciona en la presente para el arilo. Por lo tanto, la expresión «bencilo opcionalmente sustituido» hace referencia al grupo:

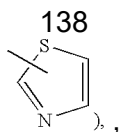


donde cada grupo R puede ser hidrógeno o también puede seleccionarse de Rc tal como se definió anteriormente, a su vez opcionalmente sustituido con uno o más Rd. Al menos dos de estos grupos «R» deberían ser hidrógeno y preferentemente al menos cinco de los grupos «R» es hidrógeno. Un grupo bencilo preferido implica que la parte de alquilo esté ramificada para definir:



El término «heteroarilo» hace referencia a un grupo aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene átomo/s de carbono. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre y cuando la cantidad total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden oxidarse y los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden cuaternizarse. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático pero el o los otros anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Se puede sustituir opcionalmente con de uno a tres (preferentemente de 0 a 2) grupos Rc, tal como se definió anteriormente para el arilo, que a su vez puede sustituirse con uno o más (preferentemente de 0 a 2) grupos Rd, tal como se mencionó anteriormente.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo (es decir,



tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxaxolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofuraniilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiraniilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término «cicloalquilo» hace referencia a un sistema de anillo hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, no aromático y cíclico, que contiene preferentemente de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 átomos de carbono por anillo, que pueden estar sustituidos o no sustituidos y/o que pueden fusionarse con un anillo carbocíclico C3-C7, un anillo heterocíclico o que pueden tener un puente de 3 a 4 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo que incluyen cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en cualquier anillo fusionado o con puente opcionalmente pueden tener de 0 a 3 (preferentemente 0-2) sustituyentes seleccionados de entre grupos Rc, tal como se mencionó anteriormente, y/o de keto (cuando sea adecuado), que a su vez puede sustituirse con de uno a tres grupos Rd, también tal como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, cuando se indica que un puente carbono-carbono opcionalmente puede sustituirse, se pretende indicar que los átomos de carbono en el anillo con puente opcionalmente pueden sustituirse con un grupo Rc, que preferentemente se selecciona de entre alquilo C1-4, alqueniilo C2-4, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, amino, alquilamino C1-4, aminoalquilo C1-4, hidroxilo, hidroxialquilo C1-4 y alcoxi C1-4. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicicloheptano, ciclooctilo, cicodecilo, ciclododecilo y adamantilo.

Los términos «heterociclo» y «heterocíclico» hacen referencia cada uno a un grupo cíclico, no aromático y totalmente saturado o parcialmente insaturado, que puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomo/s de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente también pueden oxidarse y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente también pueden cuaternizarse. Preferentemente, dos heteroátomos adyacentes no se seleccionan de manera simultánea de entre oxígeno y

nitrógeno. El grupo heterocíclico puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono. Los grupos heterociclo opcionalmente pueden tener de 0 a 3 (preferentemente 0–2) sustituyentes que se seleccionan de entre keto ($=O$), y/o uno o más grupos R_c , tal como se mencionó anteriormente, que a su vez pueden sustituirse con de uno a tres grupos R_d , también tal como se mencionó anteriormente.

Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1, 1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y triazolilo y similares.

Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotipiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotipiranilo, dihydrobenzotipiranil sulfona, dihydrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo y similares.

También se incluyen heterociclos más pequeños, tales como epóxidos y aziridinas.

A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (p. ej., fenilo), cicloalquilo (p. ej., ciclohexilo), heterociclo (p. ej., pirrolidinilo) o heteroarilo (p. ej., indolilo), se pretende que la referencia incluya anillos con de 0 a 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados de entre los mencionados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea adecuado. De manera adicional, cuando se hace referencia a un grupo heteroarilo o heterociclo específico, se pretende que la referencia incluya aquellos sistemas que tienen la cantidad máxima de enlaces dobles no acumulados o una cantidad menor que la máxima de enlaces dobles. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión «isoquinolina» hace referencia a la isoquinolina y tetrahydroisoquinolina.

De manera adicional, se debería comprender que el experto expertos en la técnica puede realizar selecciones adecuadas para los sustituyentes para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y

heteroarilo para proporcionar compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la elaboración de compuestos farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, por ejemplo, en compuestos de la Fórmula (IX), cuando B es un anillo ciclopropilo, preferentemente el anillo no tiene más de dos sustituyentes, y preferentemente dichos sustituyentes no comprenden nitro (NO₂), más de un grupo ciano o tres grupos halógeno. De manera similar, cuando m es 3, preferentemente R₆, los sustituyentes en el anillo fenilo A no son todos nitro, y así sucesivamente.

El término «heteroátomos» incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término «haloalquilo» significa un alquilo que tiene uno o más sustituyentes halo.

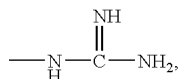
El término «perfluorometilo» significa un grupo metilo sustituido por uno, dos o tres átomos fluoro, es decir, CH₂F, CHF₂ y CF₃. El término «perfluoroalquilo» hace referencia a un grupo alquilo con de uno a cinco átomos de fluoro, tal como pentafluoroetilo.

El término «haloalcoxi» hace referencia a un grupo alcoxi con uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, «haloalcoxi» incluye —OCF₃.

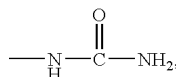
El término «carbocíclico» significa un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son de carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede sustituirse, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan de entre aquellos mencionados anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando el término «insaturado» se usa en la presente para hacer referencia a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar total o parcialmente insaturado.

Las definiciones para los diversos otros grupos que se mencionaron anteriormente en conexión con alquilo sustituido, alquenoil sustituido, arilo, cicloalquilo, etc., son las siguientes: alcoxi es —OR_e, alcanoilo es —C(=O)R_e, ariloxi es —OAr, alcanoiloxi es —OC(=O)R_e, amino es —NH₂, alquilamino es —NHR_e o —N(R_e)₂, arilamino es —NHAr o —NR_eAr, aralquilamino es —NH—R_f—Ar, alcanoilamino es —NH—C(=O)R_e, aroilamino es —NH—C(=O)Ar, aralcanoilamino es —NH—C(=O)R_f—Ar, tiol es —SH, alquiltio es —SR_e, ariltio es —SAr, aralquiltio es —S—R_f—Ar, alquiltiono es —S(=O)R_e, ariltiono es —S(=O)Ar, aralquiltiono es —S(=O)R_f—Ar, alquilsulfonilo es —SO(q)R_e, arilsulfonilo es —SO(q)Ar, arilsulfonilamina es —NHSO(q)Ar, alquilsulfonilamina es —NHSO₂Re, aralquilsulfonilo es —SO(q)R_f—Ar, sulfonamido es —SO₂NH₂, sulfonamida sustituida es —SO₂NHR_e o —SO₂N(R_e)₂, nitro es —NO₂, carboxi es —CO₂H, carbamilo es —CONH₂, carbamilo sustituido es —C(=O)NHR_g o —C(=O)NR_gR_h, alcoxicarbonilo es —C(=O)OR_e, carboxialquilo es —R_f—CO₂H, , ácido sulfónico es SO₃H, guanidino es



y ureido es

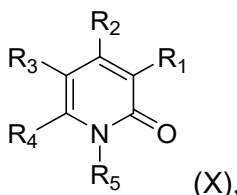


donde R_e es alquilo o alquilo sustituido tal como se definió anteriormente, R_f es alquileno o alquileno sustituido tal como se definió anteriormente, R_g y R_h se seleccionan de entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclo y heterarilo; Ar es un arilo tal como se definió anteriormente, y q es 2 o 3.

Descripción del Género X

Los compuestos del Género X pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 2005-0176775, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género X está caracterizado por compuestos de la Fórmula X:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R₁ es halógeno sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, –alquilo(C₁-C₆)-N(R)-CO₂R₃₀, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, –NR₆R₇, R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)–, –C(O)NR₆R₇, –alquilo(C₁-C₄)-C(O)NR₆R₇, –(alquilo C₁-C₄)-NRC(O)NR₁₆R₁₇, haloalcoxi, alquilo, –CN, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, fenilo, –SO₂-fenilo donde los grupos fenilo y –SO₂-fenilo opcionalmente se sustituyen con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente halógeno o –NO₂, o –OC(O)NR₆R₇,

donde:

R₁₆ y R₁₇ son de manera independiente –H o alquilo C₁-C₆, o

R₁₆, R₁₇ y el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo morfolinilo;

R₆ y R₇ son de manera independiente en cada aparición –H, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, alcanoilo, arilalquilo, arilalcoxi, alcoxicarbonilo, –SO₂-alquilo, –OH, alcoxi, alcoxialquilo, arilalcxicarbonilo, –alquilo (C₁-C₄)-CO₂-alquilo,

heteroarilalquilo o arilalcanoilo,

donde cada uno no se sustituye o se sustituye con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, alcoxi, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, $-\text{O-alcanoilo}$, alquilo, haloalquilo, carboxaldehído o haloalcoxi, o

R_6 , R_7 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo-S-óxido, tiomorfolinilo S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo que opcionalmente se sustituye con 1 o 2 grupos que son de manera independiente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxicarbonilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo o halógeno;

R_{30} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son de manera independiente $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

R_3 es $-\text{H}$, halógeno, alcoxicarbonilo, arilalcxicarbonilo, ariloxicarbonilo, arilalquilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$, arilalcoxi, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$, ariloxi, ariltio, tioalcoxi, ariltioalcoxi, alquenilo, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{NR}_6\text{R}_7\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ o alquilo, donde:

la parte de arilo de arilalcxicarbonilo, ariloxicarbonilo, arilalquilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$, arilalcoxi, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$ y ariltioalcoxi no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, alcoxi, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi,

donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_4 es alquilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos que son de manera independiente $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})\text{-alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ o $-\text{NR}_6\text{R}_7$, arilalcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, haloalquilo, $\text{R}_6\text{R}_7\text{N-(alquilo C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, alcoxi, carboxaldehído, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, CO_2R , alcoxialquilo o alcoxialcoxi, donde las partes de heteroarilo o arilo de los anteriores no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, $-\text{CO}_2\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{R}_6\text{R}_7\text{N-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-}$, nitro, haloalquilo o haloalcoxi; y

R_5 es H, arilo, arilalquilo, ariltioalquilo, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente arilalcxicarbonilo, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, alcoxicarbonilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ o alcanoilo, alcoxi, alcoxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo

trimetilsililo, amino, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquinilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -alquilo-S-arilo, -alquilo- SO_2 -arilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o alquenilo opcionalmente sustituido con alcoxicarbonilo,

donde:

cada uno de los anteriores no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, arilalcoxi, tioalcoxi, alcoxicarbonilo, arilalcoxycarbonilo, CO_2R , CN, OH, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, amidinooxima, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)-$, carboxaldehído, SO_2 alquilo, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, alcanoilo donde la parte de alquilo opcionalmente se sustituye con OH, halógeno o alcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, amidino, haloalquilo, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ o haloalcoxi; donde:

R_{15} es H o alquilo C_1-C_6 ; y

R_{18} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-\text{O}-(\text{alcanoilo } \text{C}_2-\text{C}_6)$, hidroxialquilo C_1-C_6 , dihidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 ; amino alquilo C_1-C_6 , mono o dialquilamino alquilo C_1-C_6 .

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género X se selecciona de entre los siguientes:

- 3-cloro-4-(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-1-(1H-pirazol-4-ilmetil-1H-piridin-2-ona;
- 2-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil}benzonitrilo;
- 3-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil}benzonitrilo;
- 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil}benzonitrilo;
- 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil}benzamida;
- 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil}benzato de metilo;
- 3-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil}benzato de metilo;
- 3-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil}benzamida;
- 2-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil}benzamida;
- 1-[2-(aminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-1(2H)-il-ona;
- 3-bromo-1-[3-(bromometil)bencil]-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-[4-(bromometil)bencil]-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 1-[4-(aminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 1-[3-(aminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 1-[3-((morfolin-4-il)metil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 1-[3-(dimetilamino)metil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

- 1-[3-((isopropilamino)metil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[3-((piperidin-1-il)metil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[3-((2-hidroxietyl)amino)metil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[3-((bis(2-hidroxietyl)amino)metil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-
 5 ona;
 1-[3-(piperazin-1-il)metil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 ácido 3-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzoico;
 1-[3-((1-oxoetyl)aminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[3-(carbometoxiaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 10 1-[3-(metilsulfonilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[3-(glicolilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[3-(aminocarbonilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[4-(isopropilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 15 1-[4-(dimetilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[4-(piperidin-1-ilmetil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[4-([bis(2-hidroxietyl)amino]metil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-
 ona;
 1-[4-((2-etolil)aminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 20 1-[4-piperazin-1-ilmetil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[4-(metoxicarbonilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[4-(acetilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[4-(metilsulfonilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-[4-(carbamilaminometil)bencil]-3-bromo-4-[(2,4-diflorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 25 4-(4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzoil)piperazin-1-
 carboxamida;
 N-(4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}bencil)-2-
 metoxiacetamida;
 2-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencilcarbamoil)acetato
 30 de metilo;
 N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-2-hidroxi-2-
 metilpropanamida;
 N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1-
 hidroxíciclopropanocarboxamida;
 35 N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-2-

	metoxiacetamida;
	N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida;
5	N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-2-(1-oxoetilamino)acetamida;
	1-{4-[(4-acetilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(4-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil}bencil)piridin-2(1H)-ona;
10	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[3-(hidroximetil)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	4-[3-bromo-4-[(difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzoato;
	ácido 4-[3-bromo-4-[(difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzoico;
	4-(benciloxi)-1-(3-fluorobencil)-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona;
	ácido 4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzoico;
15	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(hidroximetil)bencil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-[(1-hidroxi-1-metiletil)bencil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-{4-[(metilamino)metil]bencil}piridin-2(1H)-ona;
	4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
20	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(4-hidroxibencil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{4-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]bencil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida;
25	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]bencil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida;
	3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-((aminoetil)aminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
30	3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-((aminopropil)aminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-(hidroxiaminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-((aminometil)aminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-(dimetilaminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
	3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-(dietanol-2-ilaminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
35	3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-(isopropilaminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;

- 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-((dimetilaminoetil)aminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-((metoxietil)aminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-((etanol-2-il)metilaminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
- 5 3-bromo-4-(2,4-difluorofenoxi)-6-metil-1-[4-((metoxietil)metilaminocarbonil)bencil]piridin-2(1H)-ona;
- 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-hidroxietyl)benzamida;
- 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-aminoetil)benzamida;
- 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(3-aminopropil)benzamida;
- 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxibenzamida;
- 10 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-metilbenzamida;
- 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilbenzamida;
- 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-bis(2-hidroxietyl)benzamida;
- 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-isopropilbenzamida;
- 4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzamida;
- 15 metil-4-[[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil]benzoato;
- ácido 3-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-N-metilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-N-(2-aminoetil)benzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-N-(3-aminopropil)benzamida;
- 20 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-N-hidroxibenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)benzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-N,N-bis(2-hidroxietyl)benzamida;
- 25 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-N-isopropilbenzamida;
- N-(3-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)-2-metoxiacetamida;
- N-(3-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-2-metoxiacetamida;
- 30 N-(3-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-2-(1-oxoetilamino)acetamida;
- N-(3-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-3-oxobutanamida;
- N-(3-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 35 N-(3-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)-1-

	hidroxiciclopropanocarboxamida;
	N-(3-([3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil)bencil)-N,N-dimetilurea;
	1-(3-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-3-metilurea;
	ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzoico;
5	3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzoato de etilo;
	ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-metilbenzamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-aminoetil)benzamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(3-aminopropil)benzamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-hidroxibenzamida;
10	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilbenzamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-hidroxietil)benzamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-isopropilbenzamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-dimetilamino)etil)-benzamida;
15	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-metoxietil)benzamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida;
20	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida;
	3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzamida;
	ácido 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzoico;
	3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[3-(hidroximetil)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
25	1-[3-(aminometil)fenil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
	N-{3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]bencil}metanosulfonamida;
	N-(3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)bencil)acetamida;
	3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)bencilcarbamato de metilo;
	N-{3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]bencil}-2-metoxiacetamida;
30	N-(3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)bencil)-2-metoxiacetamida;
	N-(3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)bencil)-2-hidroxiacetamida;
	N'-{3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]bencil}-N,N-dimetilurea;
	1-(3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)bencil)-3-metilurea;
	N-{3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]bencil}urea;
35	3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[3-[(dimetilamino)metil]fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-1-(2-morfolin-4-ilet)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-1-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-cloro-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-1-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona;
- 5 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-(hidroximetil)-1-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-cloro-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-(hidroximetil)-1-(2,4,6-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-1-(2,6-difluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-1-[2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 10 3-cloro-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-1-[2,6-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-1-[4-(dimetilamino)-2,6-difluorofenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-1-[2,6-difluoro-4-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 15 3-bromo-1-(3,5-dibromo-2,6-difluoro-4-hidroxiobenil)-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 2-{4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-difluorofenoxil}acetamida;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-1-[2,6-difluoro-4-(2-hidroxi)etoxi]fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-4-{[4-fluoro-2-(hidroximetil)bencil]oxi}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 20 3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-4-{[4-fluoro-2-(hidroximetil)bencil]oxi}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metil)-N-(2-morfolin-4-ilet)benzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-metoxietil)-2-metilbenzamida;
- 25 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N,2-trimetilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-hidroxi)etil)-2-metilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,2-dimetilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-hidroxi)etil)-N,2-dimetilbenzamida;
- 30 4-(2,4-difluorobenciloxi)-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil-2-metilfenil)-3-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 4-(2,4-difluorobenciloxi)-1-(3-(morfolin-4-il)carbonil-2-metilfenil)-3-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-metoxietil)-N,2-dimetilbenzamida;
- 35

- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-metilbenzamida;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metoxietil)-2-metilbenzamida;
 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,2-dimetilbenzamida;
 5 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-hidroxietil)-2-metilbenzamida;
 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-metilbenzamida;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-1-[2,6-dimetilfenil]-4-[(4-fluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona
 3-bromo-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-4-[(2,4,6-trifluorobencil)oxi]piridin-2(1H)-ona;
 10 3-bromo-4-[(2,6-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-dimetilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-1-(2,6-diclorofenil)-4-[(4-fluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-1-(2,6-diclorofenil)-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-1-(2,6-diclorofenil)-4-[(2,6-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2-metoxi-6-metilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 15 4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-5-yodo-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[2-(dimetilamino)-4,6-difluorofenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{2,4-difluoro-6-[(2-hidroxietil)(metil)amino]fenil}-6-metilpiridin-
 20 2(1H)-ona;
 2-({[3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobenzonitrilo;
 trifluoroacetato de 4-[[2-(aminometil)-4-fluorobencil]oxi]-3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-
 2(1H)-ona;
 N-[2-({[3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-
 25 fluorobencil]urea;
 2-({[3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-
 fluorobencilcarbamato de metilo;
 N-[2-({[3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobencil]-2-
 hidroxiacetamida;
 30 2-({[3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-
 fluorobencilcarbamato de etilo;
 2-({[3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-
 fluorobencilcarbamato de isobutilo;
 2-({[3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-
 35 fluorobencilcarbamato de metilo de cicloironilmetilo;

- trifluoroacetato de 1-[(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- clorhidrato de 1-[(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 5 trifluoroacetato de 1-[(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- clorhidrato de 1-[(4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metil]-3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 10 trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(1H-indazol-5-ilmetil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[[2-(metiltio)pirimidin-4-il]metil]piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]metil]piridin-2(1H)-ona;
- trifluoroacetato de 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]pirimidin-2-carbonitrilo;
- 15 trifluoroacetato de 4-[[2-(aminometil)-4-fluorobencil]oxi]-3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[(2-metoxipirimidin-4-il)metil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- trifluoroacetato de 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]pirimidin-2-carboxilato de metilo;
- 20 trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[(2-hidroxipirimidin-4-il)metil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- trifluoroacetato de 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]pirimidin-2-carboxamida;
- 25 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]pirimidin-2-il]metilcarbamato de metilo;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(pirazin-2-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[[5-(hidroximetil)pirazin-2-il]metil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 30 trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{5-[(dimetilamino)metil]pirazin-2-il}metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{5-[[2-hidroxietyl)-(metil)amino]metil]pirazin-2-il}metil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}metil)piridin-2(1H)-ona;
- 35

- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-({5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}metil)piridin-2(1H)-ona;
- 5-{{3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il}metil}-N-(2-hidroxietyl)-N-metilpirazin-2-carboxamida;
- 5-{{3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il}metil}-N-(2,3-dihidroxiopropil)pirazin-2-carboxamida;
- 5-{{3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il}metil}-N-(2-hidroxietyl)pirazin-2-carboxamida;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[[5-(metoximetil)pirazin-2-il]metil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-({5-[(2-metoxietoxi)metil]pirazin-2-il}metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- carbamato de 5-{{3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il}metil}pirazin-2-il}metilo;
- 1-bencil-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-(4-fluorobencil)-4-[(4-fluorobencil)amino]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-(cicpropilmetil)-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(piridin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(4-fluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2,4,6-trifluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2,6-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-4-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(4-fluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2,4,6-trifluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-(piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2-fluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2,4,5-trifluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2-cloro-4-fluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(piridin-2-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2,6-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(4-fluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2,4,6-trifluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(2,4,5-trifluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-((piridin-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[2-(4-fluorofenil)etil]-6-metil-1-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[2-(4-fluorofenil)etil]-6-metil-1-(piridin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;

- 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
 trifluoroacetato de 1-[4-amino-2-metilpirimidin-5-ilmetil]-3-bromo-6-metil-4-[(2,4,6-trifluorobencil)oxi]piridin-2(1H)-ona;
 trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[[2-metil-4-(metilamino)pirimidin-5-il]metil]piridin-2(1H)-ona;
 trifluoroacetato de N-(5-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-2-metilpirimidin-4-il)glicinato de etilo;
 trifluoroacetato de N-(5-[[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-2-metilpirimidin-4-il)-2-hidroxiacetamida;
- 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-({5-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]pirazin-2-il}metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5-[[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)pirazin-2-carboxamida;
 5-[[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirazin-2-carboxamida;
- 1-alkil-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-alil-3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 (2E)-4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]but-2-enoato de metilo;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1--prop-2-inilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-1-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-[(dimetilamino)metil-1-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona;
 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona;
 5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carbaldehído;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-[(dimetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-[[2-metoxietil]amino]metil]piridin-2(1H)-ona;
- ácido 5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico;
 4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilbenzoato de metilo;
 ácido 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilbenzlico;
 4-(2,4-difluorobenciloxi)-1-(4-(hidroximetil)-2-metilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-metoxietil)-3-metilbenzamida;
- 4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,3-dimetilbenzamida;

- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(2-metil-4-vinilfenil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(1,2-dihidroxietyl)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-clorobenzoato de metilo;
- ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-clorobenzoico;
- 5 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- clorhidrato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-[(dimetilamino)metil]-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- clorhidrato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-[(isopropilamino)metil]-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 10 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-hidroxietyl)-4-metilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(2-metoxietyl)-4-metilbenzamida;
- 15 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,4-dimetilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N,4-trimetilbenzamida;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo;
- 4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-clorobenzoato de metilo;
- 20 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)amino]-6-metil-1-(piridin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)amino]-6-metil-1-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)amino]-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)amino]-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-[[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)amino]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil]benzonitrilo;
- 25 4-[[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)amino]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-metil]benzonitrilo;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- ácido 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobenzoico;
- 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoro-N-metilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
- 30 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N-(2-hidroxietyl)benzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N-(2-metoxietyl)benzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N-(2-hidroxietyl)-N-metilbenzamida;
- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N-(3-hidroxiopropil)benzamida;
- 35

- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N-(2,3-dihidroxipropil)benzamida;
- ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobenzoico;
- ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibenzoico;
- 5 ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-metilbenzamida;
- 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida;
- clorhidrato de 1-[(5-aminometil)-2-fluorofenil]-3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 10 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]benzamida;
- N-(3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluorobencil)acetamida;
- N-(3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluorobencil)-2-metoxiacetamida;
- 15 N- 3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluorobencil)-metilsulfonamina;
- 1-(3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluorobencil)urea;
- 2-({[3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobenzonitrilo;
- trifluoroacetato de 4-[[2-(aminometil)-4-fluorobencil]oxi]-3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 20 2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencilcarbamato de metilo;
- N-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-2,2,2-trifluoroacetamida;
- 2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencilcarbamato de isopropilo;
- 25 1-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-3-etilurea;
- 2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencilcarbamato de tetrahidrofuran-3-ilo;
- 30 2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencilcarbamato de propilo;
- 2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencilcarbamato de alilo;
- 2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencilcarbamato de prop-2-inilo;
- 35

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

40. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencilcarbamato de t-butilo;

1-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-3-terc-butilurea;

N-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-2-(propilsulfonil)acetamida;

N-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-2-(etilsulfonil)acetamida;

1-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-3-isopropilurea;

1-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-3-metilurea;

3-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-1-terc-butil-1-metilurea;

1-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-3-ciclopropilurea;

1-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea;

1-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-3-(ciclopropilmetil)urea;

1-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-3-neopentilurea;

3-(2-((3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-piridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencil)-1,1-dimetilurea;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]metil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[[5-(hidroximetil)piridin-2-il]metil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

6-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxietil)-N-metilnicotinamida;

6-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxietil)nicotinamida;

6-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}bencil)-N,N-dimetilnicotinamida;

- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-vinilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-5-(1,2-dihidroxietil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-5-(hidroximetil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 5 4-(benciloxi)-3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- carbamato de 5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metilo;
- 5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído;
- 10 5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído oxima;
- carbamato de 5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo;
- 4-(benciloxi)-3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-5-yodo-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 15 3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-oxiran-2-il]piridin-2(1H)-ona;
- 4-(bencilamino)-3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-5-yodo-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-5-[(E)-2-feniletlenil]piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxo-2H-1,2'-bipiridin-5'-carboxilato de etilo;
- 20 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-5'-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metil-2H-1,2-bipiridin-2-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2-furilmetil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-(tien-2-ilmeti)piridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-(2,6-difluorofenil)-4-(2-furilmetoxi)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 3-bromo-1-[2-fluoro-6-(3-furilmetoxi)fenil]-4-(3-furilmetoxi)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
- 25 3-bromo-1-[2-fluoro-6-(tien-3-ilmetoxi)fenil]-6-metil-4-(tien-3-ilmetoxi)piridin-2(1H)-ona;
- 2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-[(metilamino)carbonil]benzoato de metilo;
- ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-N-metilbenzamida;
- 30 4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-clorobenzamida;
- 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida;
- 3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;
- N-{3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobencil}propanamida;
- N-{3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobencil}dimetilurea;
- 35 N--{3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobencil}-2-

hidroxiacetamida;

N-(3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobencil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;

clorhidrato de N-{3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobencil}glicinamida;

3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobenzamida;

ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoro-N-metilbenzamida;

3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{2-fluoro-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbenzamida;

3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N-(hidroxi-2-metilpropil)benzamida;

4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fluorobenzoato de metilo;

ácido 4-{[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzoico;

4-{[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}benzamida;

4-{[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N,N-dimetilbenzamida;

4-{[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)benzamida;

N-{4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]bencil}-2-hidroxiacetamida;

3-[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzamida;

1-(4-aminobencil)-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

1-(3-aminobencil)-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

N-(4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}fenil)acetamida;

N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)fenil)-2-hidroxiacetamida;

N-4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)fenil)-(dimetilaminosulfonilcarbonil)amina;

N-(3-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}fenil)acetamida;

N-(3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)fenil)-(dimetilaminosulfonilcarbonil)amina;

N-(3-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)fenil)-2-hidroxiacetamida;

N-(4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}bencil)-N'-metilurea;

N-(4-{[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}bencil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)urea;

N-(4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)piperidin-1-carboxamida;

N-(4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)morfolin-4-carboxamida;

5 clorhidrato de N-(4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)piperazin-1-carboxamida;

N-(4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)-N'-(2-hidroxietil)urea;

N'-(4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)-N,N-dimetilurea;

10 N-(4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;

4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]bencil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;

15 4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;

4-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida;

3-cloro-4-(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-1-(1H-pirazol-3-ilmetil)-1H-piridin-2-ona;

3-cloro-4-(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-1-(2,3-dihidro-1H-indol-5-ilmetil)-1H-piridin-2-ona;

20 5-[3-cloro-4-(2,4-difluorobenciloxi)-6-metil-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

N-[(5-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]pirazin-2-il)metil]-N-metilmetanosulfonamida;

(5-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]pirazin-2-il)metil(metil)carbamato de metilo;

25 N-[(5-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]pirazin-2-il)metil]-2-hidroxi-N,2-dimetilpropanamida;

5-[[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirazin-2-carboxamida;

30 trifluoroacetato de 1-[(5-aminopirazin-2-il)metil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[(3-metil-1,2,4-triazin-6-il)metil]piridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(1H-indazol-5-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(1H-indazol-6-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

35 2-[[[3-bromo-6-metil-1-{2-metil-5-[(metilamino)carbonil]fenil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)oxi]metil]-

- 5-fluorobencilcarbamato de metilo;
- 2-({[3-bromo-1-(5-{{(2-hidroxietil)amino}carbonil}-2-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobencilcarbamato de metilo;
- 2-({[3-bromo-1-(5-{{(2-hidroxi-2-metilpropil)amino}carbonil}-2-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobencilcarbamato de metilo;
- 2-({[3-bromo-1-(5-{{(2-metoxietil)amino}carbonil}-2-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobencilcarbamato de metilo;
- 2-([1-[5-(aminocarbonil)-2-metilfenil]-3-bromo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi)metil]-5-fluorobencilcarbamato de metilo;
- N-[2-({[3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobencil]-N'-fenilurea;
- 3-ilmetil 2-({[3-cloro-1-(2,6-difluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi}metil)-5-fluorobencilcarbamato;
- 2-([3-bromo-6-metil-1-{2-metil-5-[(metilamino)carbonil]fenil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi)metil]-5-fluorobencilcarbamato de etilo;
- 3-[3-bromo-4-{2-({[(ciclopropilamino)carbonil]amino}metil)-4-fluorobencil]oxi}-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;
- ácido 3-[3-bromo-4-{2-({[(ciclopropilamino)carbonil]amino}metil)-4-fluorobencil]oxi}-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico;
- 3-[6-[(acetiloxi)metil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilbenzoato de metilo;
- ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico;
- ácido 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilbenzoico;
- 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metilbenzamida;
- 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida;
- 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilbenzamida;
- acetato de (5-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-{2-metil-5-[(metilamino)carbonil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metilo;
- (2E)-4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-metilbut-2-enamida;
- 5-([3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil)-2-furoato de metilo;
- 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(hidroximetil)-N-metilbenzamida;
- 2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N,N'-dimetiltereftalamida;
- 2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(4-metiltereftalamida);

4-(aminocarbonil)-2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]benzoato de metilo;

2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N1,N1,N4-trimetiltereftalamida;

2-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-[(metilamino)carbonil]bencil carbamato;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-(2,6-difluoro-4-vinilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(1,2-dihidroxietyl)-2,6-difluorofenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-difluorobenzaldehído;

carbamato de 4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-difluorobencilo;

4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-1-((5-metilpirazin-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-1-((5-(hidroximetil)pirazin-2-il)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-1-((1-(2-hidroxiacetil)indolin-5-il)metil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

1-((1H-pirazol-3-il)metil)-4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,4-dimetilbenzamida;

3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilbenzamida;

3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluoro-N-metilbenzamida;

3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-cloro-N-metilbenzamida;

3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-fluorobenzamida;

4-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,3-dimetilbenzamida;

4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-1-(4-(1,2-dihidroxietyl)-2-metilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)fenil)-2-hidroxiacetamida;

N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida;

N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-2-hidroxiacetamida;

N-(4-((4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-cloro-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)fenil)acetamida;

2-((3-bromo-1-(2,6-difluorofenil-1,2-dihidro-6-metil-2-oxopiridin-4-iloxi)metil)-5-fluorobencilcarbamato de etilo;

3-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-(2-hidroxietyl)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,4-dimetilbenzamida;

4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-1-(5-(2-hidroxietyl)-2-metilfenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

5-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-2-(2-hidroxietyl)-N,4-dimetilbenzamida;

4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-1-(4-metil-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)-piridin-2(1H)-ona;

5-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpirimidin-2-carbonitrilo;

4-(2,4-difluorobenciloxi)-1-(2-(aminometil)-4-metilpirimidin-5-il)-3-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-1-(2-((dimetilamino)metil)-4-metilpirimidin-5-il)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

N-((5-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpirimidin-2-il)metil)-2-hidroxiacetamida;

5 ácido 5-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpirimidin-2-carboxílico;

5-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-metilpirimidine-2-carboxamida;

5-(4-(2,4-difluorobenciloxi)-3-bromo-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,4-dimetilpirimidin-2-carboxamida;

10 N-(4-([3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil)bencil)-2-hidroxiacetamida;

N-(4-([3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil)bencil)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida;

carbamato de 4-([3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil)bencilo;

15 acetato de 2-[4-([3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil)fenil]amino]-1-metil-2-oxoetilo;

acetato de 2-[4-([3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil)fenil]amino]-1,1-dimetil-2-oxoetilo;

20 acetato de {1-[3-(aminocarbonil)fenil]-5-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]metilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

43. Un compuesto de la reivindicación 1, que es

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[[2-(metilthio)pirimidin-5-il]metil]piridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-1-[[2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il]metil]piridin-2(1H)-ona;

25 2-([3-bromo-1-(5-[[2-hidroxietil]amino]carbonil)-2-metilfenil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]oxi)metil]-5-fluorobencilcarbamato de etilo;

trifluoroacetato de 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

30 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[5-(5-hidroxisoxazol-3-il)-2-metilfenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

5-([3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil)-2-furamida;

5-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-furamida;

1-[3,5-bis(hidroximetil)fenil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobenciloxi)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;

35 5-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]isoftalamida;

1-[3,5-bis(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(hidroximetil)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 1-(5-amino-2-fluorofenil)-3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 5 N-{3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorofenil}-2-hidroxiacetamida;
 N-{3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorofenil}-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 4-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
 10 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[(1-glicolil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1-[[1-(metoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]metil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona;
 15 5-[[3-cloro-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-N,N-dimetilindolin-1-carboxamida; y
 3-(3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,4-dimetilbenzamida («PH-797804»), Fórmula X'.

20 En una modalidad, el inhibidores de la cinasa p38 es 3-(3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,4-dimetilbenzamida («PH-797804»), Fórmula X'.

Definiciones del Género X

25 Tal como se usa en la presente, el término «alqueno» hace referencia a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada con una cantidad designada de átomos de carbono de al menos un enlace doble carbono-carbono. Algunos ejemplos de «alqueno» incluyen vinilo, alilo y 2-metil-3-hepteno.

30 El término «alcoxi» representa un alquilo unido al resto molecular original a través de un puente de oxígeno. Algunos ejemplos de grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

El término «tioalcoxi» representa un alquilo unido al resto molecular original a través de un átomo de azufre. Algunos ejemplos de grupos tioalcoxi incluyen, por ejemplo, tiometoxi, tioetoxi, tiopropoxi y tioisopropoxi.

35 Tal como se usa en la presente, el término «alquilo» incluye los grupos alquilo con una cantidad

designada de átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser rectos o ramificados. Algunos ejemplos de «alquilo» incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso, sec y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo y similares. «Alquilo Cx-Cy» representa un grupo alquilo con la cantidad especificada de carbonos. Por ejemplo, «alquilo C1-C4» incluye todos los grupos alquilo que incluyen al menos uno y no más de cuatro átomos de carbono. También contiene subgrupos, tales como, por ejemplo, alquilo C2-C3 o alquilo C1-C3.

El término «arilo» hace referencia a un sistema de anillo hidrocarburo aromático que contiene al menos un anillo aromático. El anillo aromático opcionalmente puede fusionarse o unirse de otro modo a otros anillos hidrocarburo aromáticos o anillos hidrocarburo no aromáticos. Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indanilo y bifenilo. Algunos ejemplos preferidos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. El grupo arilo más preferido es fenilo. Los grupos arilo en la presente no se sustituyen o, tal como se especificó, se sustituyen en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por lo tanto, esos grupos arilo opcionalmente pueden sustituirse con grupos tales como, por ejemplo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C1-C6), alqueno C2-C6, alquino C2-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, aminoalquilo(C1-C6), mono o dialquilamino(C1-C6)alquilo(C1-C6).

El término «arilalquilo» hace referencia a un grupo arilo, tal como se definió anteriormente, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente. Los grupos arilalquilo preferidos incluyen bencilo, fenetilo, fenpropilo y fenbutilo. Los grupos arilalquilo más preferidos incluyen bencilo y fenetilo. El grupo arilalquilo más preferido es bencilo. Las partes de arilo de estos grupos no se sustituyen o, tal como se especificó, se sustituyen en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por lo tanto, esos grupos arilo opcionalmente pueden sustituirse con grupos tales como, por ejemplo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C1-C6), alqueno C2-C6, alquino C2-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, aminoalquilo(C1-C6), mono o dialquilamino(C1-C6)alquilo(C1-C6).

El término «arilalcoxi» hace referencia a un grupo arilo, tal como se definió anteriormente, unido al resto molecular original a través de un grupo alcoxi, tal como se definió anteriormente. Los grupos arilalcoxi preferidos incluyen benciloxi, fenetilo, fenilpropilo y fenbutilo. El grupo arilalcoxi más preferido es benciloxi.

El término «cicloalquilo» hace referencia a un hidrocarburo cíclico C3-C8. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo más preferidos incluyen ciclopropilo.

El término «cicloalquilalquilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo cicloalquilo C3-C8 unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, tal como se definió

anteriormente. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentiletilo.

Los términos «halógeno» o «halo» indican flúor, cloro, bromo y yodo.

El término «heterocicloalquilo» hace referencia a un sistema de anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el heterociclo no aromático se une al núcleo. El anillo heterocicloalquilo opcionalmente puede fusionarse o unirse de otro modo a otros anillos heterocicloalquilo, heterociclos aromáticos, hidrocarburos aromáticos y/o anillos hidrocarburo no aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo preferidos tienen de 3 a 7 miembros. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, piperazina, 1,2,3,4-tetrahidroioquinolina, morfolina, piperidina, tetrahidrofurano, pirrolidina y pirazol. Los grupos heterocicloalquilo incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirolidinilo. Los grupos heterocicloalquilo en la presente no se sustituyen o, tal como se especificó, se sustituyen en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por lo tanto, esos grupos heterocicloalquilo opcionalmente pueden sustituirse con grupos tales como, por ejemplo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C1-C6), alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, aminoalquilo(C1-C6), mono o dialquilamino(C1-C6)alquilo(C1-C6).

El término «heteroarilo» hace referencia a un sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo heteroarilo puede fusionarse o unirse de otro modo a uno o más anillos heteroarilos, anillos hidrocarburo aromáticos o no aromáticos o anillos heterocicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridina, furano, tiofeno, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina y pirimidina. Algunos ejemplos preferidos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo y benzopirazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo. Los grupos heteroarilo en la presente no se sustituyen o, tal como se especificó, se sustituyen en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por lo tanto, esos grupos heteroarilo opcionalmente pueden sustituirse con grupos tales como, por ejemplo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C1-C6), alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, aminoalquilo(C1-C6), mono o dialquilamino(C1-C6)alquilo(C1-C6).

El término «heteroarilalquilo» hace referencia a un grupo heteroarilo tal como se definió anteriormente, unido al resto molecular original a través de un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos incluyen, pirazolmetilo, pirazoletilo, piridilmetilo, piridiletilo, tiazolmetilo, tiazoletilo, imidazolmetilo, imidazoletilo, tienilmetilo, tieniletilo,

5 furanilmetilo, furaniletilo, isoxazolmetilo, isoxazoletilo, pirazinmetilo y pirazinetilo. Los grupos heteroarilalquilo más preferidos incluyen piridilmetilo y piridiletilo. Las partes de heteroarilo de estos grupos no se sustituyen o, tal como se especificó, se sustituyen en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por lo tanto, esos grupos heteroarilo opcionalmente pueden

5 sustituirse con grupos tales como, por ejemplo, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C1-C6), alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, haloalquilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, aminoalquilo(C1-C6), mono o dialquilamino(C1-C6)alquilo(C1-C6).

Si dos o más de los mismos sustituyentes se encuentran en un átomo común, p. ej., dialquilamino(C1-C6), se comprende que la naturaleza de cada grupo es independiente entre sí.

10 Tal como se usa en la presente, la expresión «trastorno mediado por p38» hace referencia a cualquier trastorno y estado de enfermedad en el que la p38 desempeña un papel, ya sea mediante el control de la propia p38, o porque la p38 provoca que se libere otro factor, tal como, de modo no taxativo, IL-1, IL-6 o IL-8. Un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, la IL-1 es un componente principal, y cuya producción o acción, se exagera o secreta en respuesta a la p38, se

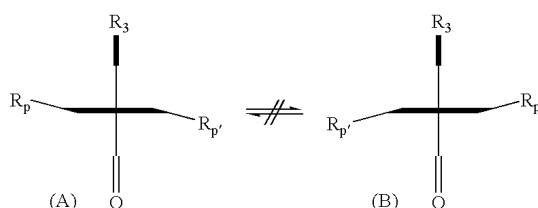
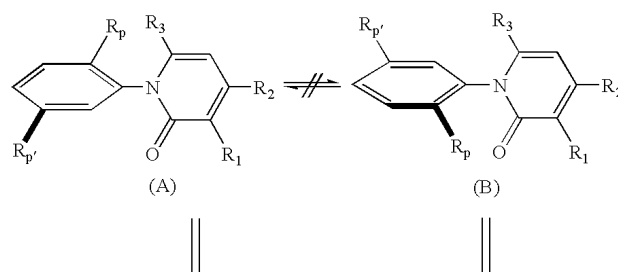
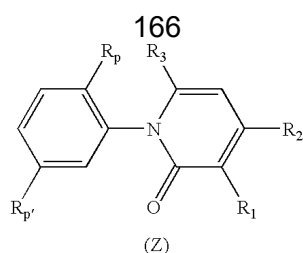
15 consideraría por lo tanto un trastorno mediado por la p38.

Dado que TNF-beta tiene una homología estructural estrecha con TNF-alfa (que también se conoce como «caquectina»), y dado que cada uno induce respuestas biológicas similares y se une al mismo receptor celular, la síntesis de TNF-alfa y TNF-beta es inhibida por los compuestos de la presente invención y, por lo tanto, se hace referencia a ellos de manera colectiva como «TNF», a

20 menos que se indique específicamente lo contrario.

Los compuestos de la invención pueden existir como atropisómeros, es decir, isómeros rotativos quirales. La invención abarca los atropisómeros racémicos y resueltos. La ilustración que sigue muestra de manera genérica un compuesto (Z) que puede existir como atropisómeros, así como sus dos posibles atropisómeros (A) y (B). Esta ilustración también muestra cada uno de los

25 atropisómeros (A) y (B) en una proyección de Fischer. En esta ilustración, R1, R2 y R4 tienen las mismas definiciones que se indican para la Fórmula I, Rp es un sustituyente dentro de la definición de R5, y Rp es un sustituyente que no es hidrógeno dentro de la definición de R5.

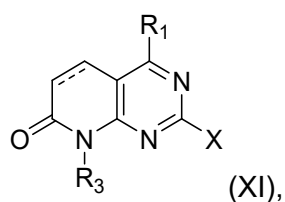


Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan las configuraciones cis, trans, Z y E. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Descripción del Género XI

Los compuestos del Género XI pueden prepararse de acuerdo con las descripciones de US 7,314,881, US 7,323,472 y US 8,058,282, que se incorporan en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género XI está caracterizado por compuestos de la Fórmula XI:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

==== es un enlace simple o doble;

R_1 es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R_2 es un resto que se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico y heterociclilalquilo C_{1-10} , donde cada resto, sin incluir el hidrógeno, opcionalmente se sustituye, o

R_2 es $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o $C(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido; y donde A_1 , A_2 y A_3 , sin incluir el hidrógeno, opcionalmente se sustituyen de 1 a 4 veces por $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$;

R_3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o heterociclilalquilo C_{1-10} , donde estos restos opcionalmente se sustituyen;

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-10} ;

R_{10} y R_{20} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ o $(CH_2)_nN(R_2)_2$;

X_1 es $N(R_{10})$, O , $S(O)_m$ o $CR_{10}R_{20}$;

n es 0 o un número entero con un valor de 1 a 10;

m es 0 o un entero con un valor de 1 o 2; y

q es 0 o un número entero con un valor de 1 a 10.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género XI se selecciona de entre los siguientes:

4-cloro-2-metilsulfanil-6-fenilamino-pirimidin-5-carbaldehído;

4-cloro-6-(2,6-difluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

4-cloro-6-(2-cloro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

4-cloro-6-(2-fluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

4-cloro-6-(1-etil-propilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

4-cloro-6-isopropilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

4-cloro-6-ciclopropilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

4-cloro-6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

2-metilsulfanil-4-fenil-6-fenilamino-pirimidin-5-carbaldehído;

4-(2-clorofenil)-6-(1-etil-propilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

4-(2-clorofenil)-6-(2-cloro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;

- 4-(2-fluorofenil)-6-(2-cloro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-(2-fluoro-fenil)-6-isopropil amino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-cloro-2-metilsulfanil-6-ciclohexilaminopirimidin-5-carboxaldehído;
 2-metilsulfanil-4-(2-metil-4-fluorofenil)-6-ciclohexilaminopirimidin-5-carbaldehído;
 5 4-amino-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-ciclopropilamino-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-(ciclopropilmetil-amino)-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-(2-fluorofenil)-6-(2-fluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 10 4-sec-butilamino-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-isopropilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-ciclopropilamino-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-(ciclopropilmetil-amino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(2-fluoro-fenil amino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 15 4-sec-butilamino-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-amino-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-amino-6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-sec-butilamino-6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 20 4-(1-etilpropilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído;
 2-metilsulfanil-4-(2-metil-4-fluorofenil)-6-ciclohexilaminopirimidin-5-carbaldehído;
 4-cloro-2-metilsulfanil-6-ciclohexilaminopirimidin-5-carboxaldehído; y
 8-(2,6-difluorofenil)-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona («Dilmapimod»), Fórmula XI'.
- 25 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es 8-(2,6-difluorofenil)-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona («Dilmapimod»), Fórmula XI'.

Definiciones del Género XI

- 30 Tal como se usa en la presente, «opcionalmente sustituido», a menos que se defina específicamente de otro modo, hará referencia a grupos tales como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxil; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxil; alcoxi C₁₋₁₀, tal como metoxi o etoxi; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; S(O)_m alquilo, tal como metil tio, metilsulfinilo o metil sulfonilo; —C(O); NR₄R₁₄', donde R₄' y R₁₄' son cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, tal como
- 35 amino o alquilo C₁₋₄ mono o disustituido o donde el R₄'R₁₄' puede ciclarse junto con el nitrógeno al

que se unen para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de entre O/N/S; un grupo alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, etc., o ciclopropil metilo; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, tal como CF₂CF₂H o CF₃; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, donde estos restos que contienen arilo también pueden sustituirse una o dos veces por halógeno; hidroxil; alquilo sustituido con hidroxil; alcoxi C₁₋₁₀; S(O)_malquilo; amino, alquilo C₁₋₄ amino mono y disustituido, tal como en el grupo NR₄R₁₄; alquilo C₁₋₄ o CF₃.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son muy conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico.

Además, también se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la Fórmula (XI) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Los expertos en la técnica conocen cationes farmacéuticamente aceptables adecuados, que incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario.

Los términos «halo» y «halógeno», tal como se usan en la presente, hacen referencia a los halógenos, cloro, fluoro, bromo y yodo.

El término «alquilo C1-10» o «alquilo» o «alquilo 1-10» se usa en la presente para hacer referencia a radicales de cadena recta y ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena se limite de otro modo, que incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares.

El término «cicloalquilo» se usa en la presente para hacer referencia a radicales cíclicos, preferentemente de 3 a 8 carbonos, que incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término «cicloalqueno» se usa en la presente para hacer referencia a radicales cíclicos, preferentemente de 5 a 8 carbonos, que tienen al menos un enlace que incluyen, de modo no taxativo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término «alqueno» se usa en la presente en todas las apariciones para hacer referencia a un radical de cadena recta o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena se encuentre limitada, lo cual incluye, de modo no taxativo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término «arilo» se usa en la presente para hacer referencia a fenilo y naftilo.

El término «heteroarilo» (por sí solo o en cualquier combinación, tal como «heteroariloxi» o «heteroaril alquilo») se usa en la presente para hacer referencia a un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en N, O o S, tales como, de modo no taxativo, pirrol, pirazol, furano, pirano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, uracilo, oxadiazol, oxazol, isoxazol, oxatiadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, indazol, imidazol o bencimidazol.

El término «heterocíclico» (por sí solo o en cualquier combinación, tal como «heterociclicalquilo») se usa en la presente para hacer referencia a un sistema de anillos de 4-10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en N, O, S o S(O)_m, y m es 0 o un número entero con un valor de 1 o 2; tal como, de modo no taxativo, las versiones saturadas o parcialmente saturadas de los restos heteroarilo tal como se definió anteriormente, tales como tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluidas las versiones oxidadas del resto azufre), pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina (incluidas las versiones oxidadas del resto azufre) o imidazolidina.

El término «aralquilo» o «heteroarilalquilo» o «heterociclicalquilo» se usa en la presente para hacer referencia a alquilo C₁₋₄ tal como se definió anteriormente unido a un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico tal como también se define en la presente a menos que se indique lo contrario.

El término «sulfinilo» se usa en la presente para hacer referencia al óxido S(O) del sulfuro correspondiente, el término «tio» hace referencia al sulfuro, y el término «sulfonilo» hace referencia al resto S(O)₂ totalmente oxidado.

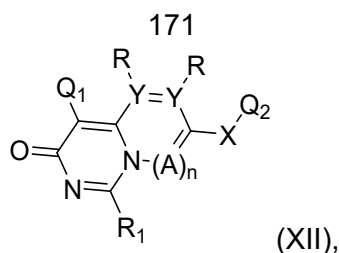
El término «aroilo» se usa en la presente para hacer referencia a C(O)Ar, donde Ar es un derivado de fenilo, naftilo o arilalquilo tal como se definió anteriormente, ese grupo incluye, de modo no taxativo, bencilo y fenetilo.

El término «alcanoilo» se usa en la presente para hacer referencia a C(O)alquiloC₁₋₁₀, donde el alquilo es tal como se definió anteriormente.

Descripción del Género XII

Los compuestos del Género XII pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 6,147,080, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género XII está caracterizado por compuestos de la Fórmula XII:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

cada uno de Q_1 y Q_2 se selecciona de manera independiente de entre fenilo y sistemas de anillos heteroarilo de 5-6 miembros con un heteroátomo de nitrógeno;

Q_1 se sustituye con de 1 a 4 sustituyentes, que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alquilo C_1-C_3 ; alquilo C_1-C_3 sustituido con $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ o $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo sustituido con $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ o $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; o $-CN$; y

Q_2 opcionalmente se sustituye con hasta 4 sustituyentes, que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alquilo recto o ramificado C_1-C_3 ; alquilo C_1-C_3 recto o ramificado sustituido con $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ o $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo sustituido con $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ o $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; o $-CN$;

donde R' se selecciona de entre hidrógeno, (C_1-C_3) -alquilo o (C_2-C_3) -alquenilo o alquinilo; y

X se selecciona de entre $-S-$, $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R)-$ o $-C(R)_2-$;

cada R se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) .

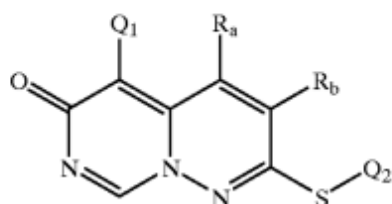
Y es C ;

A es CR' ;

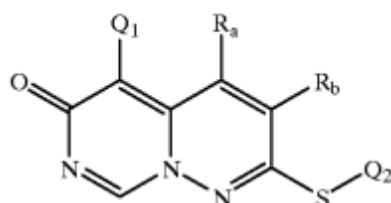
n es 1; y

R_1 se selecciona de entre hidrógeno, (C_1-C_3) -alquilo, $-OH$ o $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo.

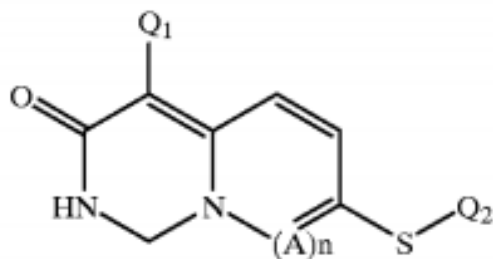
En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género XII se selecciona de entre los siguientes:



N.º comp.	Q ₁	Q ₂	R _a	R _b
2	4-fluorofenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
3	2,4-diclorofenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
5	2,4-diclorofenil	4-metilfenil	hidrógeno	hidrógeno
6	2,6-diclorofenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
7	2-clorofenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
8	2-metilfenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
9	3,4-diclorofenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
10	4-metoxifenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
11	2-metoxifenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
12	2,6-diclorofenil	4-fluorofenil	hidrógeno	hidrógeno
13	2,6-diclorofenil	fenil	metil	metil
14	2,6-diclorofenil	4-metilfenil	hidrógeno	hidrógeno
15	2,6-diclorofenil	3-metilfenil	hidrógeno	hidrógeno
16	2,6-diclorofenil	3,4-diclorofenil	hidrógeno	hidrógeno
17	2,6-difluorofenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno
18	2,6-diclorofenil	2-iso propilfenil	hidrógeno	hidrógeno
19	2,6-diclorofenil	3,4-di metilfenil	hidrógeno	hidrógeno
20	2,6-diclorofenil	2-etilfenil	hidrógeno	hidrógeno
21	2,6-diclorofenil	3-fluorofenil	hidrógeno	hidrógeno
22	2-fluoro-6-trifluorometilfenil	fenil	hidrógeno	hidrógeno



N.º comp.	Q ₁	Q ₂	R _a	R _b
23	2,6-diclorofenil	2-metilfenil	hidrógeno	hidrógeno
24	2,6-diclorofenil	3-cloro-4-fluorofenil	hidrógeno	hidrógeno
25	2,6-diclorofenil	3-clorofenil	hidrógeno	hidrógeno
26	2,6-diclorofenil	2-carbometoxilfenil	hidrógeno	hidrógeno
27	2,6-diclorofenil	2-carboxifenil	hidrógeno	hidrógeno
28	2,6-diclorofenil	2-metil-4-clorofenil	hidrógeno	hidrógeno
29	2,6-diclorofenil	2-bromofenil	hidrógeno	hidrógeno
30	2,6-diclorofenil	2-piridil	hidrógeno	hidrógeno
31	2,6-diclorofenil	2-metilenhidroxi - fenil	hidrógeno	hidrógeno



N.º comp.	Q ₁	Q ₂	A	n
101	2,6-diclorofenil	2-carbometoxifenil	nitrógeno	1
102	2,6-diclorofenil	2-metilfenil	nitrógeno	1
103	2,6-diclorofenil	4-fluorofenil	nitrógeno	1
104	2,6-diclorofenil	2-carboxifenil	nitrógeno	1
105	2,6-diclorofenil	2-carboxamidofenil	nitrógeno	1
106	2,6-diclorofenil	2-metil-4-clorofenil	nitrógeno	1
107	2,6-diclorofenil	2-piridil	nitrógeno	1
108	2,6-diclorofenil	2-metilenhidroxifenil	nitrógeno	1
109	2,6-diclorofenil	2-bromofenil	nitrógeno	1
110	2,6-diclorofenil	fenil	carbono	1

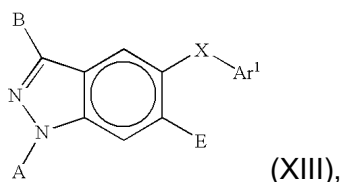
y 5-(2,6-diclorofenil)-2-((2,4-difluorofenil)tio)-6H-pirimido[1,6-b]piridazin-6-ona («Neflamapimod»), Fórmula XII'.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es 5-(2,6-diclorofenil)-2-((2,4-difluorofenil)tio)-6H-pirimido[1,6-b]piridazin-6-ona («Neflamapimod»), Fórmula XII'.

Descripción del Género XIII

Los compuestos del Género XIII pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 7,521,447, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género XIII está caracterizado por compuestos de la Fórmula XIII:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

A es -H, -OH, un grupo protector de amina, -Z_n-NR²R³, -Z_n-NR²(C=O)R², -Z_n-SO₂R², -Z_n-SOR², -Z_n-SR², -Z_n-OR², -Z_n-(C=O)R², -Z_n-(C=O)OR², -Z_n-O—(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-Ar¹, donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido;

Z es alquilenos de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno, cada uno de 2 a 4 carbonos, donde dicho alquilenos, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido o no sustituido;

R² y R³ son de manera independiente -H, -OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-Ar¹,

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

R² junto con R³ y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 1 o más heteroátomos en dicho anillo, donde dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y donde dicho heterociclo puede fusionarse a un anillo aromático;

B es -H, -NH₂ o metilo sustituido o no sustituido;

E es -Z_n-NR²R³, -Z_n-(C=O)R⁴, -Z_n-(C=O)R⁵, -Z_n-NR⁵(C=O)R⁵, -Z_n-O(C=O)R⁵, -Z_n-OR⁵, -Z_n-SO₂R⁵, -Z_n-SOR⁵, -Z_n-SR⁵ o -Z_n-NH(C=O)NHR⁵;

R⁴ es -NH(CHR⁶)(CH₂)_mOR⁵, donde m es un número entero de 1 a 4, o -NR²R³;

R⁵ es -H, -OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-Ar¹,

donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-

Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácido natural, -Z_n-NR²R³, Z_n-OR⁵, Z_n-SO₂R⁵, Z_n-SOR⁵ o Z_n-SR⁵;

y

n es 0 o 1.
En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género XIII se selecciona de entre los siguientes:

5	ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (2-dimetilaminoetil)amina; N-(2-(dimetilamino)etil)-N-((5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il)metil)metanosulfonamida; N-(2-(dimetilamino)etil)-N-((5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il)metil)acetamida [5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]morfolin-4-il-metanona; [5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
	ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (1-bencilpiperidin-4-il)amida; ácido 5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico metil-(1-metilpiperidin-4-il)amida; éster terc-butílico de ácido 3-[[5-(4-fluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico
10	ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (1-carbamoil-3-dimetilaminopropil)amida (S)-metil 2-(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamido)-4-(dimetilamino)butanoato; (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-N-(4-(dimetilamino)-1-hidroxibutan-2-il)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxamida;
15	ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (1-hidroximetil-3-isopropilaminopropil)amida; ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (3-dimetilamino-1-dimetilcarbamoilpropil)amida;
20	ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (3-dimetilamino-1-metilcarbamoilpropil)amida; ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico; {3-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-propil}dimetilamina;
25	5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indazol; 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(3-piperazin-1-il-propoxi)-1H-indazol; 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol;
30	1-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-3-pirrolidin-1-il-propan-2-ol; {3-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-iloxi]-propil}dimetilamina; 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(piperidin-4-ilmetoxi)-1H-indazol; 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-6-(morfolin-2-ilmetoxi)-1H-indazol; N'-[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina;
35	[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-4-il-amina; [5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il]-piperidin-3-ilmetilamina; ácido (S)-2- [[5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carbonil]-amino]-4-dimetilaminobutírico; ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (1-hidroximetil-3-piperidin-1-ilpropil)amida;

ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico [1-(2-dimetilaminoetil)-2-hidroxi-2-metilpropil]amida;

ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico {1-hidroximetil-3-[(2-metoxietil)metilamino]propil}amida;

5 ácido (S)-5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico [3-dimetilamino-1-(2-hidroxietilcarbamoil)propil]amida; y

(5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il)((2-(dimetilamino)etil)-l2-azaneil)metanona («ARRY-797»), Fórmula XIII'.

10 En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 es (5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-il)((2-(dimetilamino)etil)-l2-azaneil)metanona («ARRY-797»), Fórmula XIII'.

Definiciones del Género XIII

15 El término «alquilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, donde el radical alquilo opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describirán a continuación. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y similares.

20 «Alquilenos» hace referencia a un radical hidrocarburo divalente y saturado, lineal o ramificado, con de uno a doce átomos de carbono, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

25 El término «alquenilo» hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un enlace doble, p. ej., etenilo, propenilo y similares, donde el radical alquenilo opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente e incluye radicales con orientaciones «cis» y «trans» o, de manera alternativa, orientaciones «E» o «Z».

30 El término «alquenileno» hace referencia a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado con de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble, donde el radical alquenileno opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Algunos ejemplos incluyen, de modo no taxativo, etenileno, propenileno y similares.

35 El término «alquinilo» hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con de dos a doce átomos que contiene al menos un enlace triple. Algunos ejemplos incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propinilo y similares, donde el radical alquinilo opcionalmente puede

sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente.

El término «alquinileno» hace referencia a un radical hidrocarburo divalente lineal o ramificado con de dos a doce átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple, donde el radical alquinileno opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente.

El término «alilo» hace referencia a un radical con la Fórmula $RC=CHCHR$, donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente tal como se define en la presente, donde el alilo opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes tal como se describe en la presente.

El término «cicloalquilo» hace referencia a un radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado con de tres a doce átomos de carbono, donde el cicloalquilo opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen en la presente.

El término «cicloalquilo» incluye además estructuras de cicloalquilo bicíclicas y tricíclicas, donde las estructuras bicíclicas y tricíclicas pueden incluir un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo arilo o heteroarilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término «heteroalquilo» hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificado con de uno a doce átomos de carbono, donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona de entre N, O o S, y donde el radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el centro o en el extremo del radical). El radical heteroalquilo opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen en la presente. El término «heteroalquilo» abarca radicales alcoxi y heteroalcoxi.

El término «heterocicloalquilo» hace referencia a un radical cíclico saturado o parcialmente insaturado con de 3 a 8 átomos de anillo donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y los átomos de anillo restantes son C, donde uno o más átomos de anillo opcionalmente pueden sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describirán más adelante y donde el anillo heterocicloalquilo puede estar saturado o parcialmente insaturado. El radical puede ser un radical de carbono o radical heteroátomo. «Heterocicloalquilo» también incluye radicales donde los radicales heterociclo están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Algunos ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropiraniolo, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, ftalimida, y sus derivados.

El término «heteroalquenilo» hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente de cadena

lineal o ramificado con de dos a doce átomos de carbono, que contiene al menos un enlace doble, p. ej., etenilo, propenilo y similares, donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona de entre N, O o S, y donde el radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el centro o en el extremo del radical). El radical heteroalquenilo opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen en la presente, e incluye radicales con orientaciones «cis» y «trans» o, de manera alternativa, orientaciones «E» y «Z».

El término «heteroalquinilo» hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con de dos a doce átomos que contiene al menos un enlace triple. Algunos ejemplos incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propinilo, y similares, donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona de entre N, O o S, y donde el radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el centro o en el extremo del radical). El radical heteroalquinilo opcionalmente puede sustituirse de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen en la presente.

El término «heteroalilo» hace referencia a radicales con la Fórmula $RC=CHCHR$, donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o cualquier sustituyente tal como se define en la presente, donde al menos uno de los átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona de entre N, O o S, y donde el radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el centro o en el extremo del radical). El heteroalilo puede encontrarse opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en la presente.

«Arilo» hace referencia a un radical hidrocarburo monovalente, aromático y monocíclico de 6 a 10 átomos de anillo o un hidrocarburo aromático policíclico, opcionalmente sustituido de manera independiente con uno o más sustituyentes que se describen en la presente. Más específicamente, el término «arilo» incluye, de modo no taxativo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y sus derivados.

«Heteroarilo» hace referencia a un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 10 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo que se seleccionan de N, O o S, los átomos del anillo restantes son C. El radical aromático opcionalmente se sustituye de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Algunos ejemplos incluyen, de modo no taxativo, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopiranilo, tiazolilo y sus derivados.

El término «halo» representa fluoro, cloro, bromo o yodo.

«Grupos protectores de amino» hace referencia a los grupos orgánicos destinados a proteger átomos de nitrógeno contra reacciones no convenientes durante procedimientos sintéticos e

incluyen, de modo no taxativo, bencilo, benciloxycarbonilo (CBZ), terc-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo y similares.

«Grupos protectores de alcohol» hace referencia a los grupos orgánicos destinados a proteger grupos de alcohol o sustituyentes contra reacciones no convenientes durante procedimientos sintéticos e incluyen, de modo no taxativo, (trimetilsilil)etoximetil (SEM), terc-butilo, metoximetilo (MOM) y similares.

«Grupos protectores de azufre» hace referencia a los grupos orgánicos destinados a proteger grupos de azufre o sustituyentes contra reacciones no convenientes durante procedimientos sintéticos e incluyen, de modo no taxativo, bencilo, benciloxycarbonilo (trimetilsililo), terc-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo y similares.

«Grupos protectores de ácido» hace referencia a los grupos orgánicos destinados a proteger grupos ácidos o sustituyentes contra reacciones no convenientes durante procedimientos sintéticos e incluyen, de modo no taxativo, bencilo, (trimetilsilil)etoximetilo (SEM), metiletilo y ésteres terc-butílicos y similares.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 puede seleccionarse de entre los siguientes: 2-(4-clorofenil)-4-(fluorofenil)-5-piridin-4-il-1,2-dihidropirazol-3-ona, RWJ-67657, RDP-58, Scios-469 (talmapimod), SB-210313, SB-220025, SB-238039, HEP-689, SB-203580, SB-239063, SB-239065, SB-242235, VX-702 y VX-745, AMG-548, BIRB-796 (Doramapimod), RO-4402257 (Pamapimod), FR-167653, SB-681323 (Dilmapimod), SB-281832, SC-040, SC-XX906, CP-64131, CNI-1493, RPR-200765A, Ro-320-1195, AIK-3, AKP-OOI, LL-Z1640-2, ARRY-614, ARRY-797, AS-1940477, AVE-9940, AZD-7624, BCT-197, BIRB-1017BS, BMS-582949, CAY10571, CBS-3595, CCT-196969, CCT-241161, CDP-146, CGH-2466, CHR-3620, edisilato de clormetiazol y CM-PD-1.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre los siguientes: Doramapimod, EO-1428, FY-101C, FX-005, GSK-610677, HE-3286, HSB-13, JX-401, KC-706, KC-706 (ITX-5061), LEO-15520, LEO-1606, Losmapimod, LP-590, LY-30007113, LY-2228820, ML-3403, OX-27-NO, NP-202, pexmetinib, PF-03715455, PH-797804, PS-540446, ralimetinib, regorafenib, RO-3201195, RWJ-67657, RWJ-67657, SB-202190, SB-203580, SB-203580 clorhidrato, SB-202190, SB-202190 clorhidrato, SB-681323, SB-856553, SC-80036, SCD-282, SCIO-323, SCIO-469, SD-06, semapimod, SKF-86002, SX-Oil, SYD-003, TA-5493, TAK-715, TOP-1210, TOP-1630, UR-13870, UR-13870, VGX-1027.27, 8-(2,6-difluorofenil)-2-(1,3-dihidroxiopropan-2-ilamino)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Dilmapimod) y GSK-610677.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre los siguientes: 6-[5-(ciclopropilcarbamoil)-3-fluoro-2-metilfenil]-N-(2,2-dimetilpropil)piridin-3-carboxamida (Losmapimod), 5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol (AKP-001), KC-706, (1-[5-terc-butil-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)pirazol-3-il]-3-[[2-[[3-[2-(2-

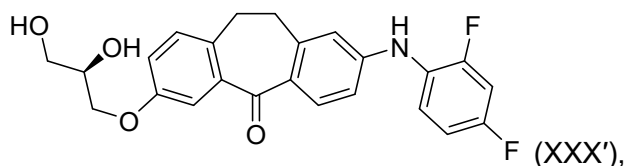
hidroxietilsulfanil)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6- il)sulfanil]fenil]metil]urea) (PF-03715455), (3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)metoxi]-6-metil-2-oxopiridin-1-il]-N,4-dimetilbenzamida) (PH-797804), RV-7031.29, 2-metoxi-1-{4-[(4-{3-[5-(terc-butil)-2-(p-tolil)-2H-pirazol-3-il]ureido}-1, AMG-548, BIRB-796 (Doramapimod), RO 4402257 (Pamapimod), FR-167653 SB-681323 (Dilmapimod), SB-281832, SC-040 y SC-XX906, CP- 64131, CNI-1493, RPR-200765A, Ro-320-1195, AIK-3, AKP-OOI, LL Z1640-2, ARRY-614, ARRY-797, AS-1940477, AVE-9940, AZD- 7624, BCT-197, BIRB-1017BS, BMS-582949, CAY10571, CBS-3595, CCT-196969, CCT-241161, CDP-146, CGH 2466, CHR-3620, edisilato de clormetiazol y CM PD-1.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre los siguientes: Doramapimod, EO 1428, FY-101C, FX-005, GSK-610677 HE-3286, HSB-13, JX 401, KC-706, KC-706 (ITX-5061), LEO-15520, LEO-1606, Losmapimod, LP- 590, LY-30007113, LY2228820, M L 3403, OX-27-NO, NP-202, pexmetinib, PF-03715455, PH-797804, PS-540446, ralimetinib, regorafenib, RO-3201195, RWJ 67657, RWJ-67657, SB 202190, SB 203580, SB 203580 clorhidrato, SB202190, SB202190 clorhidrato, SB-681323, SB-856553, SC-80036, SCD-282, SCIO-323, SCIO-469, SD-06, semapimod, SKF 86002, SX Oil, SYD-003, TA-5493, TAK 715, TOP-1210, TOP-1630, UR-13870, UR-13870 y VGX-1027, SB 203580, SB 203580 clorhidrato, SB681323 (Dilmapimod) y LY2228820 dimesilato.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 se selecciona de entre los siguientes: BIRB 796 (Doramapimod), BMS-582949, Pamapimod, GW856553, ARRY-797AL 8697, AMG 548, CMPD-1, EO 1428, JX 401, RWJ 67657, TA 01, TA 02, VX 745, DBM 1285 diclorhidrato, ML 3403, SB 202190, SB 239063, SB 706504, SCIO 469 clorhidrato, SKF 86002 diclorhidrato, SX Oil, TAK 715, VX 702 y PH797804.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por un compuesto del Género XXX.

En modalidades específicas, el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por compuesto de la Fórmula (XXX'):



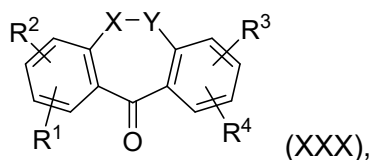
o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este.

Descripción del Género XXX

181

Los compuestos del Género XXX pueden prepararse de acuerdo con la descripción de US 8,633,312, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

El Género XXX está caracterizado por compuestos de la Fórmula (XXX'):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

uno de los átomos de anillo X e Y representa CH₂ y el otro representa O, S, SO, SO₂ o NR₅, o —X—Y— es —CH₂—CH₂— o —CH=CH—;

R¹ se selecciona de entre

A) RO—, donde R se selecciona de entre:

- a) C₁-C₆-alquilo, que se sustituye por 1, 2 o 3 grupos hidroxilo o C₁-C₆-alcoxi;
- b) C₁-C₆-alquilo, que se sustituye por un radical heterocíclico no aromático saturado o insaturado con 5 o 6 átomos de anillo, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan de manera independiente entre sí de entre O, N y S, donde el radical heterocíclico opcionalmente puede contener 1 o 2 sustituyentes hidroxilo, C₁-C₆-alcoxi o C₁-C₆-alquilo puede condensarse con un anillo fenilo o un radical carbocíclico saturado o insaturado con 5 o 6 átomos de anillo;
- c) un radical heterocíclico no aromático con 5 o 6 átomos de anillo, que contiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan de manera independiente entre sí de entre O y N;
- d) C₁-C₆-alquilo;
- e) H;
- f) C₁-C₆-alquilo, que se sustituye por NR₆R₇;
- g) CF₃SO₂—;
- h) C₁-C₆-alquilcarboniloxi-C₁-C₆-alquilo; y
- i) (C₃-C₇-cicloalquilo)-C₁-C₆-alquilo, que opcionalmente puede contener 1 o 2 sustituyentes hidroxilo, C₁-C₆-alkoxi o C₁-C₆-alquilo en el radical cicloalquilo;

B) NR₆R₇;

C) tetrazolo; y

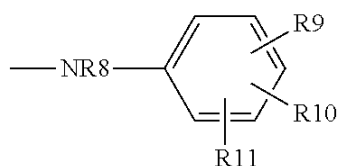
D) NR₈CONR₁₃R₁₄;

R₂ es H o C₁-C₆-alquilo

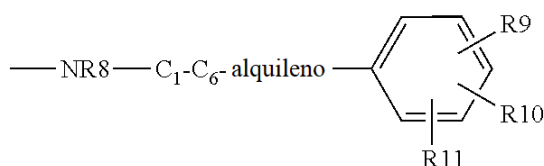
R₃ se selecciona de entre

182

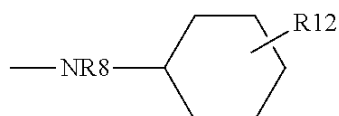
a)



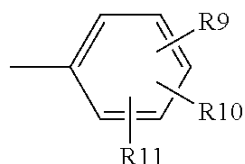
b)



c)



d)



, y

e) $\text{—NH—C}_1\text{—C}_6\text{—alkileno—NR}_6\text{R}_7$ R_4 es H, halógeno o $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilo}$; R_5 es H o $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilo}$,donde el alquilo $\text{C}_1\text{—C}_6$ se sustituye por 1, 2 o 3 grupos hidroxilo o $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alcoxi}$; R_6 y R_7 son cada uno de manera independiente H o $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilo}$, que se sustituye por 1, 2 o 3 grupos hidroxilo o $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alcoxi}$; R_8 es H o $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilo}$ R_9 , R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno de manera independiente de entre H, NH_2 , mono- $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilamino}$, di- $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilamino}$, $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilo}$, $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alcoxi}$, hidroxilo, halógeno, $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilo}$, que se sustituye por 1, 2 o 3 átomos de halógeno; CONR_6R_7 ; y NO_2 ; R_{12} representa H o NH_2 ; R_{13} y R_{14} se seleccionan de manera independiente entre H y $\text{C}_1\text{—C}_6\text{—alquilo}$, o R_{13} y R_{14} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un radical heterocíclico no aromático con 5 o 6 átomos de anillo, que contenga 1 o 2 heteroátomos seleccionados de manera independiente entre sí de entre O y N.

En una modalidad, el inhibidor de la cinasa p38 del Género XXX se selecciona de entre los

siguientes:

- (1) 2-(2-aminoanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (2) 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (3) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (4) 2-(2-cloro-4-fluoroanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (5) 2-(2,4,5-trifluoroanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (6) 2-(2-trifluorometilanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (7) 2-(anilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (8) 2-(2-metoxianilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (9) 2-(3-metil-4-fluoroanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (10) 2-(2-amino-4-trifluorometilanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (11) 2-(fenil)-7-metoxidibenzosuberona;
- (12) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (13) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-(S-1,2-isopropilidenglicer-3-il)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (14) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-(R-1,2-isopropilidenglicer-3-il)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (15) 2-(2-aminoanilino)-7-(S-1,2-isopropilideneglicer-3-yl)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (16) 2-(2-aminoanilino)-7-(R-1,2-isopropilideneglicer-3-yl)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (17) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-[2R-,3-dihidroxiropoxi]-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (18) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-[2S-,3-dihidroxiropoxi]-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (19) 2-(2-aminoanilino)-7-[2R-,3-dihidroxiropoxi]-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (20) 2-(2-aminoanilino)-7-[2S-,3-dihidroxiropoxi]-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (21) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-(2-hidroxi-etoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (22) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-(3-hidroxi-propoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (23) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (24) 2-(2-aminoanilino)-7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (25) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-(2-tetrahidropiran-4-il-oxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (26) (S)-2-(2,4-difluorofenilamino)-8-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (27) (R)-2-(2,4-difluorofenilamino)-8-(2,3-dihidroxiropoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;

- (28) (S)-2-(2-aminofenilamino)-8-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (29) (R)-2-(2-aminofenilamino)-8-(2,3-dihidroxi-propoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (30) 2-(2,4-difluorofenilamino)-8-(2-morfolin-4-il-etoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- 5 (31) 8-(2,4-difluorofenilamino)-1-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (32) 8-(2,4-difluorofenilamino)-1-metoxi-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (33) 8-(2-aminofenilamino)-1-metoxi-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (34) (S)-8-(2,4-difluorofenilamino)-1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- 10 (35) (R)-8-(2,4-difluorofenilamino)-1-(2,3-dihidroxi-propoxi)-10,11-dihidrodibenzo-[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (36) (S)-8-(2-aminofenilamino)-1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (37) (R)-8-(2-aminofenilamino)-1-(2,3-dihidroxi-propoxi)-10,11-dihidrodibenzo-[a,d]ciclo-hepten-5-ona;
- 15 (38) 8-(2,4-difluorofenilamino)-1-(tetrahidropiran-4-iloxi)-10,11-dihidrodibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona;
- (39) 8-(2,4-difluorofenilamino)-1-(2-morfolin-4-il-etoxi)-10,11-dihidrodibenzo-[a,d]ciclo-hepten-5-ona;
- 20 (40) 3-(2,4-difluorofenilamino)-8-amino-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ona;
- (41) 3-(2-aminofenilamino)-8-amino-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ona;
- (42) 8-amino-3-(2-metoxifenilamino)-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ona;
- (43) 8-amino-3-(4-fluoro-2-metoxifenilamino)-6H-dibenzo[b,e]-oxepin-11-ona;
- (44) 8-amino-3-(2-amino-4-trifluorometilfenilamino)-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ona;
- 25 (45) 8-amino-3-(tetrazol-1-il)-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ona;
- (46) 3-(2,4-difluorofenilamino)-8-tetrazol-1-il-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ona;
- (47) 2-(2-metil-4-fluoroanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (48) 2-(2-cloroanilino)-7-metoxidibenzosuberona;
- (49) 2-(2-amino-4-fluoroanilino)-7-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- 30 (50) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (51) 2-(2-cloro-4-fluoroanilino)-7-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (52) 2-(2-cloroanilino)-7-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (53) 2-(anilino)-7-hidroxi-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- (54) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-hidroxi-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-ona;
- 35 (55) 2-(2,4-difluoroanilino)-7-[3-(4-hidroxipiperidin-4-il-propoxi)]-10,11-dihidrodibenzo[a,d]-

ciclohepten-5-ona;

(56) 3-(2-amino-4-fluorofenilamino)-8-nitro-6H-dibenzo[b,e]oxepin-11-ona;

(57) ácido morfolin-4-carboxílico [3-(2,4-difluorofenilamino)-1-oxo-6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxepin-8-yl]amida; y

(R)-2-((2,4-difluorofenil)amino)-7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-ona («skeptona-L»), Fórmula XXX'.

En una modalidad, el inhibidor de p38 es (R)-2-((2,4-difluorofenil)amino)-7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-ona («skeptona-L»), Fórmula XXX'.

Definiciones del Género V

La expresión «alquilo» (también en combinación con otros grupos, tales como alcoxi, haloalquilo, etc.) incluye grupos alquilo de cadena recta y ramificados con preferentemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, sec-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

La expresión «halógeno» hace referencia a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, en particular un átomo de flúor o cloro.

C₁-C₆-alcoxi que se sustituye por 1, 2 o 3 grupos hidroxilo o C₁-C₆-alcoxi es preferentemente C₂-C₆-alcoxi, en particular 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi, 1,2-dihidroxietoxi, 2,3-dihidroxipropoxi o 2,3-dimetoxipropoxi.

Un radical heterocíclico no aromático saturado es, en particular, pirrolidinilo, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, 2,2-dimetildioxolanilo, dioxanilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. El radical piperidinilo puede sustituirse por 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C₁-C₄, en particular grupos metilo. Un radical piperidinilo es 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo. Los radicales heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden enlazarse a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono.

Un radical heterocíclico no aromático insaturado es, en particular, pirrolinilo, di o tetrahidropiridinilo.

Un radical heterocíclico aromático es, en particular, piridilo, preferentemente 3- o 4-piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo o sus correspondientes derivados benzo.

En varias modalidades, se proporciona un método para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38. El método puede incluir administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un agente de p38, o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El método incluye el tratamiento de trastornos asociados a la expresión del gen DUX4, donde la inhibición de

la cinasa p38 con un agente de p38 puede reducir los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en células del sujeto.

En algunas modalidades, el agente de p38 puede seleccionarse de entre cualquiera de los inhibidores de cinasa de p38 descritos en la presente y/o seleccionarse de entre los compuestos descritos en cualquiera de las patentes y publicaciones que siguen, o publicaciones y patentes estadounidenses correspondientes disponibles al momento en que se presentó la solicitud de prioridad, es decir, el 5 de octubre de 2017.

WO 2016066687	WO 2007147103	WO 2005073232	WO 2004010995
WO 2015004089	WO 2007144390	WO 2005073219	WO 2003093248
WO 2014014706	WO 2007147109	WO 2005073217	WO 2003088972
WO 2013106643	WO 2007059500	WO 2005073189	WO 2003087394
AR 59008	WO 2006134382	WO 2005014550	WO 2003068747
WO 2009074518	WO 2006127678	WO 2004089876	WO 2003057197
WO 2009074519	WO 2006110173	WO 2004089875	WO 2003033483
WO 2008071665	WO 2006104889	WO 2004089874	WO 2003033482
WO 2008071664	WO 2006104915	WO 2004073628	WO 2003033482
WO 2007147104	US 20060217401	WO 2004021979	WO 2003032987

WO 2003032986	WO 2002076396	WO 2001037837	WO 9857966
WO 2003032980	WO 2002060869	US 6218537	WO 9856377
WO 2003032972	WO 2002059083	WO 2001019322	WO 9828292
WO 2003032971	WO 2002032862	WO 2000025791	WO 9807425
WO 2003032970	US 6369068 B1	WO 2000019824	US 5716955
WO 2002090360	WO 2002016359	WO 2000010563	WO 9735856
WO 2002076985	WO 2001064679	WO 9961437 A1	WO 9735855
WO 2002076984	WO 2001038314	WO 9921859 A1	WO 9734137
WO 2002076954	WO 2001038313	WO 9901136 A1	WO 9733883
WO 2002076463	WO 2001038312	WO 9901130 A1	WO 9732583

WO 9725048	WO 2000017175	WO 2008049842	US 20040033222
WO 9725047	WO 9964400	WO 2006067165	WO 2004004725
WO 9725046	WO 9958502	WO 2006067175	WO 2003087096
WO 9640143	WO 9942592	WO 2006067168	WO 2003084539
WO 9621452	WO 9900357	WO 2006015775	WO 2003084503

187

5

WO 2004029040	WO 9900357	WO 2005018624	WO 2003064419
WO 2003048340	WO 9900357	DE 10255040	WO 2003064418
WO 2002100405	WO 2010089391	WO 2004024699	WO 2003064417
WO 2002092087	WO 2009103336	WO 2004014870	WO 2003049742
US 6147080	WO 2008098096	WO 2004014387	WO 2016142310

10

WO 2015191996	WO 2007023114	US 20040209904	WO 2001029042
WO 2015191986	WO 2007023115	US 20040209903	WO 2001029041
WO 2015091889	WO 2007023110	US 20040097493	WO 2001021591
WO 2014083026	WO 2007023105	WO 2004014907	WO 9957101
WO 2013174780	WO 2006063856	WO 2003082871	WO 9920624
WO 2012074933	WO 2006048266	WO 2003074530	WO 2008024391
WO 2011050192	WO 2005085248	WO 2003020715	WO 2006055302
US 20080207684	WO 2005085206	WO 2002064594	US 20060079461
US 20080146590	EP 1538201	WO 2002018380	US 20060058296
WO 2007023111	US 20050107408	WO 2002018379	US 20060052390

15

20

US 20050288299	WO 2004019873	US 6340685	US 8497269
WO 2005065691	WO 2004010929	WO 2001064676	WO 2010083246
WO 2005033072	WO 2003097615	WO 2000071535	US 7759337
WO 2005032481	US 6589954	WO 2000059904	WO 2010042649
WO 2005032551	US 6476031	WO 2000012497	WO 2010042646
US 6867209	US 6448257	WO 9961426	WO 2010025202
WO 2004053107	US 20020115671	US 8772481	WO 2010025201
WO 2004032874	WO 2002046158	US 8420649	WO 2009117156
WO 2004022712	WO 2002044168	US 8367671	WO 2009078992
WO 2004022712	WO 2002042292	US 8314131	WO 2009038784

25

30

WO 2009011871	WO 2006044860	WO 2009034432	US 20060111416
WO 2009011880	WO 2006039718	WO 2008135819	WO 2006051373
WO 2008136948	US 20030236193	WO 2008041095	WO 2006051375
WO 2008137176	US 20170073343	WO 2007107828	US 20060035922
WO 2008045393	WO 2014181213	WO 2007091176	WO 2005090288
WO 2008011032	WO 2011083387	WO 2007091152	EP 1577292

35

188

5

WO 2007124181	WO 2010007552	WO 2007072163	EP 1577291
WO 2007084391	WO 2010007561	WO 2007052124	EP 1574501
WO 2007024754	WO 2010004517	WO 2007045989	WO 2005060967
WO 2006094187	WO 2009069032	WO 2007034325	WO 2005009966

10

WO 2005009965	WO 2004020440	WO 2007075896	WO 2004014900
US 20050026952	WO 2004020438	WO 2007056016	WO 2002094833
US 20050020626	WO 2003032894	WO 2012074761	WO 2008001929
US 20050020587	EP 1247810	WO 2007053394	WO 2008001930
WO 2004108675	WO 2002072579	WO 2007053346	WO 2006070927
WO 2004072072	WO 2002072576	WO 2006009741	US 8202899
US 20040157877	WO 2004100946	EP 1609789	US 8044083
US 20040092547	WO 2008089034	WO 2005080380	WO 2009015000
US 20040087615	WO 2008021388	WO 2005075478	WO 2007126871
US 20040077682	WO 2007146712	WO 2004026871	WO 2007089646

15

20

WO 2006122230	WO 2009015169	US 20050176965	US 20040157846
US 20040192653	US 7473784	WO 2005042537	US 20040067996
US 20040176325	US 20080275052	US 20050043306	US 20030229081
US 20110166154	WO 2008079857	WO 2005012875	WO 2003099820
WO 2012031057	WO 2007103839	US 20040242602	WO 2003099206
WO 2010120963	WO 2007016392	WO 2004099156	WO 2003091229
WO 2009155389	US 20060235020	WO 2004098528	WO 2003090912
WO 2009155388	WO 2006084017	WO 2004098518	WO 2003082208
WO 2009094556	US 20060019928	US 20040209886	WO 2003002544
US 20090041722	WO 2005077945	WO 2004069793	US 20020137747

25

30

WO 2002040486	WO 2010129208	WO 2006055404	WO 2005005380
WO 2001047897	WO 2009152072	WO 2006040056	WO 2004100874
US 8846931	WO 2008103276	WO 2006026196	WO 2004041277
US 20120157500	WO 2008048540	US 20050277681	WO 2003103590
US 9051318	WO 2007115670	WO 2005105091	WO 2003092588
US 8003657	WO 2007038444	WO 2005082862	WO 2003077919
US 8513289	WO 2007021710	WO 2005075425	WO 2003059293

35

189

WO 2012119690	WO 2007016358	WO 2005058308	WO 2003039534
WO 2012003912	WO 2006060108	WO 2005025572	WO 2003026568
WO 2012000595	WO 2006058023	WO 2005005606	WO 2003000682

5

WO 2002085405	US 20140296208	WO 2017093208	WO 2013083604
WO 2002058695	WO 2014140582	US 8916708	WO 2013083206
US 20160016934	WO 2014076484	US 8450314	WO 2013083606
US 20150225373	WO 2014033449	US 8557797	WO 2012168359
WO 2016051188	WO 2014033447	WO 2016166239	WO 2011154738
WO 2016051187	WO 2014033448	WO 2016128456	WO 1997025046
WO 2016051186	WO 2014033446	WO 2014195402	WO 1998047892
WO 2015121660	WO 2014027209	WO 2014195400	JP 2009263234
WO 2015121444	WO 2017134053	WO 2014194956	US 2011250197
WO 2015092423	WO 2017108736	US 20140069419	US 2015232449

10

15

US 9427439	WO 2000043384	WO 2005058308	WO 2016198698
WO 1998027098	WO 2001004115	WO 2005063715	WO 2004072038
WO 2005091891	WO 2002007772	WO 2005091891	WO 2007103468
WO 2010038428	WO 2003005999	WO 2005110455	WO 2010038428
WO 2012154814	WO 2003015828	WO 2006127678	WO 2010093889
WO 2016007616	WO 2003049742	WO 2013007708	WO 2010093890
WO 2017075013	WO 2003068223	WO 2014155135	WO 2016159301
US 5670527	WO 2003084503	WO 2015006752	WO 2017110093
WO 1996021452	WO 2005009367	WO 2015006753	WO 1999057101
WO 1997035856	WO 2005018624	WO 2016159301	WO 2001021591
WO 2005091891	WO 2007147104	WO 2011119863	WO 2003041644
WO 2006127678	WO 2013086002	WO 2000031063	WO 2004019873
WO 1999001130	US 6096753	WO 2003068747	WO 2004021988
WO 2002064594	WO 2001042189	WO 2006127678	WO 2005032551
WO 2005023201	WO 2002045752	WO 2007144390	WO 2006055302
WO 2000071535	WO 2001026645	WO 2014014706	WO 2007005863
US 2016166587	WO 2002069892	WO 2015004089	WO 2008013823
WO 2002059083	WO 2007016201	WO 2016066687	WO 2008024391
WO 2006127678	WO 2008105808	US 6867209	WO 2016049677

20

25

30

35

WO 2007059500	WO 2011119848	WO 2000071535	WO 2005018557
---------------	---------------	---------------	---------------

WO 2008072079	US 20040192653	WO 2013130573	WO 2005023761
WO 2014181213	WO 2006122230	WO 2014134313	WO 2007103839
WO 2017110093	WO 2007126871	WO 2005009973	WO 2009158446
WO 2005075478	WO 2008076265	WO 2007096151	WO 2009158450
WO 2013070460	US 2009312331	WO 2013139809	WO 2018148797
WO 2016049677	US 2012108594	WO 2004099156	WO 201800778
WO 2016159301	WO 2003090912	WO 2008079857	WO 2017117182
WO 2006070927	WO 2006020904	WO 2004076450	WO 2010/040843
WO 2008099615	WO 2012031057	US 2010093734	
WO 2006089798	WO 2007089646	US 2011117055	

Las patentes y publicaciones enumeradas anteriormente se incorporan en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

La presente descripción proporciona métodos de reducción de la expresión de un ARNm de DUX4-fl, un polipéptido de DUX4 o un polipéptido codificado por un gen posterior seleccionado como diana de DUX4, en células, que comprenden poner en contacto a las células con un agente de p38, lo que da como resultado una reducción de la proteína p38 activa en la célula, mediante lo cual se reduce la expresión del polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen posterior seleccionado como diana de DUX4. Estos métodos pueden ponerse en práctica mediante el uso de una variedad de tipos diferentes de agentes de p38, y para modular una variedad de procesos biológicos diferentes en la célula, tales como la inhibición de la apoptosis, así como para el tratamiento de sujetos contra enfermedades asociadas a la expresión anómala de DUX4, tales como la FSHD. En modalidades particulares, la proteína p38 es p38- α y/o p38- β . En modalidades particulares, la proteína p38 no es p38- γ . En determinadas modalidades, el agente de p38 se une a una proteína p38, p. ej., p38- α o p38- β , o se une a un polinucleótido que codifica la proteína p38, p. ej., p38- α o p38- β , o un polinucleótido antisentido de esta.

En determinadas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la célula es una célula muscular, opcionalmente una célula muscular diferenciada de manera terminal. En algunas modalidades, la célula tiene un nivel de expresión mayor del ARNm de DUX4-fl, el polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior, en comparación con el nivel de expresión del ARNm de DUX4-fl, el polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior en una célula de control, por ejemplo, una célula obtenida de un sujeto saludable. En algunas modalidades, el nivel de expresión mayor del ARNm de DUX4-fl, el

polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior se debe a la reducción de la represión en un locus de D4Z4 de la célula. En determinadas modalidades, la célula está asociada con la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD), por ejemplo, se obtuvo de un sujeto diagnosticado con FSHD o está presente dentro de un sujeto diagnosticado con FSHD. En algunas modalidades, la célula comprende una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35, opcionalmente donde la célula comprende <7 repeticiones del macrosatélite D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En algunas modalidades, la célula comprende una o más mutaciones en un gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de cromosomas (SMCHD1). En algunas modalidades, la célula comprende al menos un alelo 4qA no eliminado. En determinadas modalidades de los métodos descritos en la presente, el agente de p38 inhibe la expresión o actividad, o reduce la cantidad, de la proteína p38, donde la actividad es opcionalmente actividad de cinasa.

En algunas modalidades, el agente de p38 inhibe la expresión de la proteína p38. En modalidades particulares, el agente de p38 se une a un polinucleótido que codifica la proteína p38 o se une a un polinucleótido antisentido de esta. En modalidades particulares, el agente de p38 comprende o consiste en un ácido nucleico, opcionalmente un ADN, ARN, ARN guía (ARNg), ARN de horquilla corta (ARNhc), ARN de interferencia pequeño (ARNip) u oligonucleótido antisentido.

En algunas modalidades, el agente de p38 inhibe la actividad de la proteína p38. En modalidades particulares, el agente de p38 se une a la proteína p38. En modalidades particulares, el agente de p38 comprende o consiste en un polipéptido, opcionalmente una proteína, un péptido, un mimético de proteína, un peptidomimético o un anticuerpo o fragmento funcional de este. En algunas modalidades, el agente de p38 comprende una molécula pequeña, opcionalmente una molécula orgánica pequeña o una molécula inorgánica pequeña.

En determinadas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el gen posterior seleccionado como diana es RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, KHDC1L, ZSCAN4, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

En modalidades particulares de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la expresión o la actividad de la proteína p38, o la cantidad de la proteína p38, se reduce al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %.

En una modalidad relacionada, la presente descripción proporciona un método de tratamiento prevención de una enfermedad o un trastorno asociado a una mayor expresión de un ARNm de DUX4-fl, una proteína DUX4 o un polipéptido codificado por un gen posterior seleccionado como diana de DUX4, en un sujeto que lo necesite, que comprende proporcionar al sujeto una

composición farmacéutica que comprende un agente que da como resultado una reducción de la cantidad de proteína p38 activa en uno o más tejidos del sujeto, mediante lo cual se reduce la expresión del ARNm de DUX4-fl, la proteína DUX4 o el polipéptido que codifica el gen posterior seleccionado como diana en uno o más tejidos del sujeto.

5 En muchas modalidades, las células son células musculares. En algunas modalidades, las células son células musculares de diferenciación terminal.

En algunas modalidades, las células incluyen una o más mutaciones en un gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de los cromosomas (SMCHD1). En algunas modalidades, las células pueden incluir al menos un alelo 4qA no eliminado.

10 En muchas modalidades, las células pueden incluir un mayor nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas en una célula de control.

En muchas modalidades, el DUX4 es un DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).

15 En algunas modalidades, las células pueden estar asociadas a la FSHD.

En algunas modalidades, el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4.

En algunas modalidades, el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4 y esta expresión del gen DUX4 puede ser el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En algunas modalidades, las células pueden incluir una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35. En otras modalidades, las células pueden incluir menos de 7 repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

20 En algunas modalidades, las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del agente de p38. En una modalidad, las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada que incluya menos de 11 unidades de repetición. En algunas modalidades, la matriz de *D4Z4* desregulada puede incluir menos de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 unidades de repetición.

25 En algunas modalidades, las células son células musculares y las células pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor del agente de p38. En una modalidad, las células musculares pueden incluir una matriz de *D4Z4* desregulada que incluya menos de 11 unidades de repetición. En algunas modalidades, la matriz de *D4Z4* desregulada puede incluir menos de 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 unidades de repetición.

30 En algunas modalidades, el trastorno es una FSHD. La FSHD puede incluir la FSHD1 y/o la FSHD2. En una modalidad, el trastorno es una FSHD1. En otra modalidad, el trastorno es una FSHD2. En una modalidad, el trastorno es FSHD1 y FSHD2.

35

En una modalidad, el trastorno es ICF.

En una modalidad, el trastorno es ALS.

En una modalidad, el trastorno es IBM.

5 En una modalidad, el trastorno es un cáncer. El cáncer puede seleccionarse de entre sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B en adultos y niños.

En algunas modalidades, el trastorno puede seleccionarse de entre uno o más de los siguientes: FSHD1, FSHD2, ICF, ALS, IBM, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B en adultos y niños.

10 En una modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de uno o más genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el músculo. En otra modalidad, se identifica que el sujeto

15 padece FSHD en función de la presencia de niveles de expresión de uno o más genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A con respecto a un control saludable. En otra modalidad, se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción y la presencia de genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A.

20

En otra modalidad, el método puede incluir medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el

25 sujeto antes de la administración del agente de p38. El método puede incluir además determinar que el sujeto necesita tratamiento si el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A es elevado con respecto a un control saludable.

30 En otra modalidad, el método puede incluir medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en las células del sujeto antes y después de la administración del agente de p38. El método puede incluir comparar el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20,

35

TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A en el sujeto antes y después de la administración del agente de p38. El método puede incluir determinar la eficacia del tratamiento mediante la comparación del nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A antes y después de la administración del agente de p38, donde una disminución en el o los niveles de expresión indica la eficacia del tratamiento.

En algunas modalidades, el agente de p38 reduce uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A.

En una modalidad, el agente de p38 reduce el *MBD3L2*.

En una modalidad, el agente de p38 reduce el ZSCAN4.

En una modalidad, el agente de p38 reduce el LEUTX.

En una modalidad, el agente de p38 reduce el PRAMEF2.

En una modalidad, el agente de p38 reduce el TRIM43.

En una modalidad, el agente de p38 reduce el KHDC1L.

En una modalidad, un modulador de la transcripción de DUX4 y los genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A es inhibido por la cinasa p38.

En algunas modalidades, la administración puede combinarse con la gestión clínica que involucra la terapia física, el ejercicio aeróbico, la terapia de función respiratoria e intervenciones ortopédicas.

En algunas modalidades, la administración incluye la administración del agente de p38 con otro agente farmacéutico.

En algunas modalidades, la administración incluye la administración del agente de p38 con otro agente farmacéutico para el tratamiento de la FSHD.

En algunas modalidades, la administración provoca una disminución de la degeneración muscular.

En algunas modalidades, la administración provoca una reducción de la apoptosis de las células musculares en el sujeto. En una modalidad, las células musculares tienen una diferenciación terminal.

En varias modalidades, se proporciona un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD). El método puede incluir administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un agente de p38 descrito en la presente, o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el trastorno es una FSHD. La FSHD puede incluir la FSHD1 y/o la FSHD2. En una modalidad, el trastorno es una FSHD1. En otra modalidad, el trastorno es una FSHD2. En una modalidad, el trastorno es FSHD1 y FSHD2.

5 **Compuestos modificados de la invención**

También se contempla un compuesto modificado de cualquiera de esos compuestos, lo cual incluye una modificación con una solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad farmacéuticas y/o un índice terapéutico mejorados, p. ej., potenciados, mayores, en comparación con el compuesto no modificado. Los ejemplos de modificaciones incluyen, de modo no taxativo, los derivados de profármacos y compuestos con etiquetado isotópico, p. ej., compuestos con enriquecimiento de deuterio.

Los derivados de profármacos, a partir de su administración a un sujeto, se convertirán *in vivo* en compuestos activos de la presente invención (Nature Reviews of Drug Discovery, 2008, 7:255). Se observa que, en muchos casos, los profármacos en sí mismos también se encuentran dentro del alcance de la variedad de compuestos de acuerdo con la presente invención. Los profármacos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una reacción orgánica estándar, por ejemplo, mediante la reacción con un agente de carbamilación (p. ej., 1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares) o un agente de acilación. Se describen ejemplos adicionales de métodos y estrategias de elaboración de profármacos en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4:1985.

Determinados compuestos con etiquetado isotópico de las diversas Fórmulas (p. ej., los etiquetados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en los tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C), por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer determinados beneficios terapéuticos como resultado de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, en algunas circunstancias puede preferirse. Los compuestos con etiquetado isotópico de las diversas Fórmulas puede prepararse generalmente al seguir procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o los Ejemplos que figuran más adelante en la presente, al sustituir un reactivo con etiquetado isotópico adecuado por un reactivo sin etiquetado isotópico.

Compuestos con enriquecimiento de deuterio: el deuterio (D o 2H) es un isótopo de hidrógeno estable y no radiactivo y tiene un peso atómico de 2.0144. El hidrógeno aparece en la naturaleza como una mezcla de los isótopos $x\text{H}$ (hidrógeno o protio), D (2H o deuterio) y T (3H o tritio). La

abundancia natural del deuterio es del 0.015 %. El experto en la técnica reconoce que en todos los compuestos químicos con un átomo de H, donde el átomo de H representa en realidad una mezcla de H y D, donde alrededor del 0.015 % es D. Por lo tanto, los compuestos con un nivel de deuterio que se ha enriquecido para que supere su abundancia natural del 0.015 % deberían considerarse no naturales y, en consecuencia, novedosos con respecto a sus equivalentes no enriquecidos.

Se pretende que la presente descripción incluya todos los isótopos de átomos presentes en los compuestos de la presente invención. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. En particular, uno, algunos o todos los hidrógenos pueden ser deuterio. Se pueden usar isótopos radiactivos, por ejemplo, para un análisis estructural o para facilitar el seguimiento del destino de los compuestos o sus productos metabólicos después de la administración. A modo de ejemplo general y no taxativo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Se debe reconocer que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y administrarse opcionalmente en forma de sales y solvatos. Por ejemplo, convertir los compuestos de la presente invención en y usarlos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos y bases de carácter orgánicos e inorgánico, de acuerdo con procedimientos muy conocidos en la técnica, está dentro del alcance de la invención.

Cuando los compuestos de la presente invención tienen una forma de base libre, los compuestos pueden prepararse como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrohaluros tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquil y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos inorgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Otras sales de adición de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (de ácido mónico), galacturonato, glucoheptaoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfonato y ftalato. Se debe reconocer que las formas de bases libres normalmente diferirán de sus respectivas formas de sales en cierta manera en cuanto a sus propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero por lo demás las

sales son equivalentes a sus respectivas formas de bases libres a los efectos de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención tienen una forma de ácido libre, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de esas bases son hidróxidos de metales alcalinos que incluyen hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metales alcalinos, p. ej., etanoato de potasio y propanolato de potasio; y diversas bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietilamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de amonio de los compuestos de la presente invención. Otras sales de bases de la presente invención incluyen, de modo no taxativo: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de cinc. Las sales de bases orgánicas incluyen, de modo no taxativo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, p. ej., arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Se debe reconocer que las formas de ácidos libres normalmente diferirán de sus respectivas formas de sales en cierta manera en cuanto a sus propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivas formas de ácidos libres a los efectos de la presente invención.

En un aspecto, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, sal de bromhidrato, metanosulfonato, toluenosulfonato, acetato, fumarato, sulfato, bisulfato, succinato, citrato, fosfato, maleato, nitrato, tartrato, benzoato, biocarbonato, carbonato, sal de hidróxido de sodio, sal de hidróxido de calcio, sal de hidróxido de potasio, sal de trometamina o mezclas de estas.

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos terciarios que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo (Ci-4), p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de di-alquilo(C1_4), p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo, p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril alquilo (Ci-4), p. ej., cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Esas sales permiten la preparación de compuestos de la presente invención solubles en agua o solubles en aceite.

Se han desarrollado como profármacos óxidos de amina, también conocidos como amina-N-óxido y N-óxido, de agentes contra el cáncer con átomos de nitrógeno terciario (Mal. Cancer Therapy, marzo de 2004; 3(3):233-244). Los compuestos de la presente invención que comprenden átomos de nitrógeno terciario pueden oxidarse mediante agentes tales como peróxido de hidrógeno (H₂O₂), ácido de Caro o perácidos tales como ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA) para formar óxido de amina.

Composiciones farmacéuticas

La invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención y excipientes farmacéuticos, así como otros agentes farmacéuticamente inactivos convencionales. Cualquier excipiente inerte que se use comúnmente como portador o diluyente puede usarse en las composiciones de la presente invención, tales como azúcares, polialcoholes, polímeros solubles, sales y lípidos. Los azúcares y polialcoholes que pueden emplearse incluyen, de modo no taxativo, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol. Algunos ejemplos de polímeros solubles que pueden emplearse son polioxietileno, poloxámeros, polivinilpirrolidona y dextrano. Las sales útiles incluyen, de modo no taxativo, cloruro de sodio, cloruro de magnesio y cloruro de calcio. Los lípidos que pueden emplearse incluyen, de modo no taxativo, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, glicolípidos y fosfolípidos.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además aglutinantes (p. ej., acacia, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes desintegrantes (p. ej., almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, glicolato de almidón sódico, Primogel), agentes de amortiguación (p. ej., tris-HCL, acetato, fosfato) con variación en el pH y la fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción en las superficies, detergentes (p. ej., Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácido biliar), inhibidores de proteasas, tensioactivos (p. ej., laurilsulfato de sodio), potenciadores de la permeabilidad, agentes solubilizantes (p. ej., glicerol, polietilenglicerol, ciclodextrinas), un deslizante (p. ej., dióxido de silicio coloidal), antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico, metilbisulfito de sodio, hidroxianisol butilado), estabilizantes (p. ej., hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes que aumentan la viscosidad (p. ej., carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), endulzantes (p. ej., sacarosa, aspartamo, ácido cítrico), agentes saborizantes (p. ej., menta piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja), conservantes (p. ej., timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (p. ej., ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio), fluidificantes (p. ej., dióxido de silicio coloidal), plastificantes

(p. ej., ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (p. ej., carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), recubrimientos poliméricos (p. ej., poloxámeros o poloxaminas), agentes de recubrimiento y formación de películas (p. ej., etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

5 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas se preparan con portadores que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como una formulación de liberación controlada, lo cual incluye implantes y sistemas de suministro con microencapsulación. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación
10 de esas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente a través de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (incluidos los liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos virales) también pueden usarse como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la
15 técnica, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4,522,811.

De manera adicional, la invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier forma física sólida o líquida del compuesto de la invención. Por ejemplo, los compuestos pueden estar en forma cristalina, en forma amorfa y pueden tener cualquier tamaño de partículas. Las partículas pueden estar micronizadas o pueden ser aglomeraciones, gránulos de partículas, polvos, aceites, suspensiones oleosas o cualquier otra forma de forma física sólida o líquida.
20

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para solubilizar los compuestos. Los expertos en la técnica conocen esos métodos, que incluyen, de modo no taxativo, el ajuste del pH y la formación de sales, el uso de cosolventes tales como etanol, propilenglicol, polietilenglicol (PEG) 300, PEG 400, DMA (10-30 %), DMSO (10-20 %), NMP (10-20 %), el uso de tensioactivos, tales como polisorbato 80, polisorbato 20 (1-10 %), cremofor EL, Cremofor RH40, Cremofor RH60 (5-10 %), Pluronic F68/Poloxamer 188 (20-50 %), Solutol HS15 (20-50 %), Vitamina E TPGS y d-a-tocoferil PEG 1000 succinato (20-50 %), y el uso de estrategias avanzadas tales como micelas, la adición de un polímero, suspensiones de nanopartículas y la formación de liposomas.
25

30 Se puede usar una gran variedad de métodos de administración junto con los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse o coadministrarse por vía tópica, oral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, mediante suministro local (por ejemplo, a través de un catéter o estent), por
35 vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal, transmucosal, pulmonar, o parenteral, por

ejemplo, mediante inyección, lo cual incluye por vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Por ejemplo, la administración puede combinarse con inhibidores de la miostatina, agentes antiinflamatorios y terapia génica para reducir la producción patogénica de proteína DUX4 en la FSHD mediante el control de la metilación de *D4Z4*, la supresión del ARNm de *DUX4* y la inhibición de las vías de DUX4. Por ejemplo, la administración puede combinarse con ARN de interferencia pequeño (ARNip), ARN de horquilla pequeña (ARNhp), microARN (miARN), edición génica CRISPR y oligonucleótidos antisentido dirigidos al DUX4 y a transcritos posteriores.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden administrarse o coadministrarse en formas de dosificación de liberación lenta. Los compuestos pueden encontrarse en forma gaseosa, líquida, semisólida o sólida, formulados de manera adecuada para la vía de administración que se haya de usar. Para la administración oral, las formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, pastillas, sobrecitos y efervescentes, polvos y similares. Las formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, jarabes, emulsiones, aceites y similares. Para la administración parenteral, normalmente se usa la reconstitución de un polvo liofilizado.

Las dosis adecuadas de los compuestos para el uso en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos descritos en la presente pueden ser determinadas por los expertos en la técnica pertinente. Las dosis terapéuticas se identifican generalmente a través de un estudio de búsqueda de dosis en seres humanos según los indicios preliminares derivados de los estudios de animales. Las dosis deben ser suficientes como para producir un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios no deseados. Los expertos en la técnica también pueden usar y ajustar de manera adecuada el modo de administración, las formas de dosificación y los excipientes farmacéuticos adecuados. Todos los cambios y las modificaciones se prevén dentro del alcance de la presente solicitud de patente.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente puede administrarse en una dosis de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 60 mg/kg, o más. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse a un sujeto en una dosificación de 5, 10, 15, 20, 25, 40, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 mg/kg, o en un intervalo entre cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo, entre alrededor de 30 mg/kg y alrededor de 40 mg/kg, entre alrededor de 5 mg/kg y alrededor de 20 mg/kg y similares. En otra modalidad, un compuesto descrito en la presente puede administrarse en una dosis de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse a un sujeto a una dosificación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,

17, 18, 19 o 20 mg/kg, o dentro de un intervalo entre cualquiera de los valores que anteceden, por ejemplo, entre alrededor de 10 mg/kg y alrededor de 15 mg/kg, entre alrededor de 6 mg/kg y alrededor de 12 mg/kg, y similares. En otra modalidad, un compuesto descrito en la presente se administra a una dosificación ≤ 15 mg/kg. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a 15 mg/kg por día durante 7 días para un total de 105 mg/kg por semana. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a 10 mg/kg dos veces al día durante 7 días para un total de 140 mg/kg por semana.

En muchas modalidades, las dosificaciones descritas en la presente pueden hacer referencia a una sola dosificación, una dosificación diaria, o una dosificación semanal.

En una modalidad, se pueden administrar hasta 120 mg/kg de un compuesto por día.

En una modalidad, se pueden administrar hasta 840 mg/kg de un compuesto por semana.

En una modalidad, un compuesto puede administrarse una vez al día. En otra modalidad, un compuesto puede administrarse dos veces al día. En algunas modalidades, un compuesto puede administrarse tres veces al día. En algunas modalidades, un compuesto puede administrarse cuatro veces al día.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente puede administrarse 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 veces por semana. En otras modalidades, el compuesto se administra una vez cada dos semanas.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente puede administrarse por vía oral.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente puede administrarse por vía oral en una dosis ≤ 15 mg/kg una vez al día.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V') puede administrarse por vía oral en una dosis ≤ 15 mg/kg una vez al día.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se administra por vía oral a ≤ 15 mg/kg dos veces al día.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V') puede administrarse por vía oral en una dosis ≤ 15 mg/kg dos veces al día.

La dosificación real empleada puede variar en virtud de los requisitos del paciente y la gravedad de la afección en tratamiento. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular se encuentra dentro del conocimiento en la técnica. Para una mayor comodidad, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse por partes durante el día, de ser necesario.

El régimen de dosificación que utiliza el compuesto descrito se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección que se haya de tratar; la vía de administración; la función renal o

función hepática del paciente; y el compuesto descrito particular que se emplee. Un médico o veterinario experto en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener la evolución de la afección.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de estos se regulará de acuerdo con el criterio del médico tratante tomando en cuenta factores tales como la edad, la condición y tamaño del paciente, así como la gravedad de los síntomas tratados.

ASO	oligonucleótidos antisentido
DAPI	4',6-diamidino-2-fenilindol (diclorhidrato)
DMSO	dimetilsulfóxido
DUX4	homeobox doble 4
DUX4-fl	homeobox doble 4 de longitud completa
FSHD	distrofia muscular facioescapulohumeral
ARNg	ARN guía
<i>MBD3L2</i>	proteína del dominio de unión a CpG-metilo 3 similar a la 2
MHC	cadena pesada de miosina
MPAK14	proteína cinasa activada por mitógenos 14
ARNm	ARN mensajero
<i>MYOG</i>	miogenina (factor miogénico 4)
p HSP27	proteína de choque térmico fosforilada 27
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
pLAM	secuencia señal de poliadenilación
POLR2A	subunidad A de ARN polimerasa II
qPCR	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
ARN	ácido ribonucleico
ARNgs	ARN guía simple
ARNip	ARN interferente pequeño

EJEMPLOS

La descripción se ilustra de manera adicional mediante los ejemplos que siguen pero no ha de interpretarse que estos limiten la presente descripción en cuanto a alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en la presente. Se ha de comprender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas modalidades y que no se pretende que sean una limitación del alcance de la descripción. También se ha de comprender que se puede recurrir a

diversas modalidades adicionales, modificaciones y equivalentes de estas que se le puedan ocurrir al experto en la técnica, sin apartarse del espíritu de la presente descripción.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales:

Mioblastos del músculo esquelético humano:

Para todos los estudios se usaron FTCE-00016-01 (línea de mioblastos inmortalizados con FSHD, 6.3 repeticiones) y líneas isogénicas, normal saludable de control A4 y mioblastos de FSHD C12 (tal como se describe en Mamchaoui et ál., 2011; Thorley et ál., 2016). R. Tawil proporcionó cuatro líneas distintas de mioblastos de pacientes primarios, FTCE-016, 020, 197, 196. Se demostró que los mioblastos con FSHD presentaban una expresión anómala de DUX4 mediante la desmetilación del *D4Z4* en el cromosoma 4q35.

Los componentes de medios y materiales de cultivo tisular incluyeron:

Medio de crecimiento de músculo esquelético (PromoCell, C-23160) complementado con FBS al 15 % (Hyclone, SH30071) y Pen/Strep (Gibco, 15140148). Medio de diferenciación de células del músculo esquelético (PromoCell, C-23061) complementado con remplazo de suero de inactivación al 20 % (Gibco, 10828010) y Pen/Strep (medio de diferenciación). Solución de gelatina al 0.1 % EmbryoMax (EMDmilipore ES-006-B). PBS (Gibco, 10010023), microplaca de 96 pocillos tratada para cultivo tisular (Corning, CLS3595), placa para cultivo celular de múltiples pocillos tratada con TC (Falcon, 353046).

Reactivos y kits de PCR en tiempo real:

Agente de amortiguación de lisis-agente de amortiguación de lisis Roche Realtime Ready 19.5 µL (para 20 µL) (Roche, 07248431001), DNAsa I (Ambion, AM2222) 0.25 µL, inhibidor de RNasa de protección (Roche, 3335402001) 0.25 µL, microkit RNeasy (Qiagen, 74004), mezcla maestra Taqman Preamp (ThermoFisher Scientific, 4391128), mezcla maestra Taqman Multiplex (ThermoFisher Scientific, 4484262), Ensayo Taqman ZSCAN4 (ThermoFisher Scientific, Hs00537549_m1, FAM-MGB), Ensayo Taqman MYOG (ThermoFisher Scientific, Hs01072232_m1, JUN-QSY), Ensayo Taqman RPLP0 (ThermoFisher Scientific, Hs99999902_m1), Ensayo Taqman LEUTX (ThermoFisher Scientific, Hs00418470_m1).

Oligonucleótido antisentido (ASO)

Se adquirieron ASO de Exiqon: FTSE-000001 (DUX4 ASO de Exiqon, CAGCGTCGGAAGGTGG (SEQ ID NO: 1), 300610)), ASO sin direccionamiento (Exiqon, AACACGTCTATACGC (SEQ ID NO: 2), 300610)

5 **Revestimiento de gelatina de las placas de cultivo tisular:**

Se llevó a cabo tres días antes del tratamiento, se elaboró una solución de gelatina al 0.1 % al combinar 1 g de gelatina (p. ej., Sigma G9391) y 1 L de agua para cultivo tisular; autoclave durante 30 minutos para disolverlo y esterilizarlo. Suficiente gelatina al 0.1 % para realizar un recubrimiento mediante el uso de una pipeta estéril, aspirar la solución hasta que se hayan recubierto de las placas. Secar al aire y almacenar en compartimento original a temperatura ambiente.

10 Colocación de las células en placas: Se llevó a cabo tres días antes del tratamiento, se colocaron 10 000 células por pocillo en placas de 96 pocillos gelatinizadas, o 100 000 células en placas de 6 pocillos gelatinizadas.

15 **Oligonucleótido antisentido y tratamiento con el compuesto:**

Para los tratamientos con ASO o compuestos, se colocaron células en placas con 100 µL de medio de crecimiento Promocell que contenía ASO o compuestos en las concentraciones descritas.

20 **Diferenciación de miotubos del músculo esquelético:**

El día 0, se cambió el medio a medio de diferenciación. Retirar placas de la incubadora y aspirar el medio de crecimiento, lavar una vez con PBS, 100 µL para las placas 96 pocillos y 1 mL para una placa de 6 pocillos, agregar 100 µL o 2 mL de medio de diferenciación por pocillo, en los 96 o 6 pocillos, respectivamente. Agregar oligonucleótidos antisentido o fármaco en la concentración deseada y volver a colocar en la incubadora. La fusión debería comenzar el día 1-2. Incubar durante 3-4 días.

25

Preparación de ARN:

Se retiraron las células de la incubadora y se aspiró el medio. Lisado rápido siguiendo uno de estos protocolos: Para la lisis en placas de 96 pocillos, lisis directa y RT-Preamp qPCR protocol en una etapa que se describirá más adelante. Para cada placa de 96 pocillos, preparar una mezcla que contenga: 19.5 µL de agente de amortiguación de lisis Roche Realtime Ready, 0.25 µL de inhibidor de RNAsa, 0.25 µL de DNAsal (de Thermo, no la incluida en el kit). Se agregaron 20 µL de la mezcla a cada pocillo, se mezcló 5 veces y se incubó durante 5 minutos a TA o, de manera alternativa, se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Se observó la lisis con microscopio. Las

30

35

muestras se congelaron a -80 °C durante al menos 15 minutos.

qPCR en una etapa:

Para la qPCR, diluir 1:10 y usar 2 µL para una reacción RT-qPCR en 1 etapa de 10 µL. Para la detección de GAPDH, RPLP0, TBP, MYOG, FRG1, MYH3, ACTN2, etc.). En cada 10 µL de reacción: 2 µL de ARN (lisado de dilución 1:10), 5 µL de mezcla maestra Fast Advanced Taqman (2X), 0.25 µL de mezcla enzimática RT (40X), 0.5 µL de conjunto de sondas Taqman (20X) y 2.25 µL de H₂O. El siguiente protocolo de reacción se ejecutó en QuantStudio 7: 48 °C durante 15 min, 50 °C durante 2 min, 95 °C durante 30 seg, 40x, 95 °C durante 5 seg, 60 °C durante 30 seg, luego se leyeron las placas según lo indicado por el fabricante (Thermo). Para la preamplificación RT en 1 etapa usada para la detección de genes posteriores de DUX4, es decir, MBD3L2, ZSCAN4, LEUTX, TRIM43 y KHDC1L. Se usó POL2RA-VIC como control endógeno. En cada 10 µL de reacción: 2.25 µL de ARN (lisado de dilución 1:10), 5 µL de mezcla maestra Taqman Pre-Amp (2X), 0.25 µL de mezcla enzimática RT (40X), 2.5 µL de conjunto de sondas Taqman (0.2X)*, *

Agrupación de los ensayos TaqMan: volúmenes iguales de cada ensayo de expresión génica 20X TaqMan®, se combinaron hasta 100 ensayos. Por ejemplo, para agrupar 50 ensayos TaqMan, se combinaron 10 µL de cada ensayo en un tubo de microcentrífuga. Los ensayos TaqMan agrupados se diluyeron con 1X agente de amortiguación de TE, de forma tal que cada ensayo tuviera una concentración final de 0.2X. Para el ejemplo que antecede, agregar 500 µL de 1X agente de amortiguación de TE a los ensayos TaqMan agrupados para un volumen final total de 1 mL. Se usó el protocolo QuantStudio7 a 48 °C durante 15 min, 95 °C durante 10 min, 10 ciclos: 95 °C durante 15 seg, 60 °C durante 4 min, 4 °C infinito. Luego se diluyeron las muestras a 50 µL y se continuó con la etapa de qPCR. En cada 10 µL de reacción: 2 µL de dilución Preamp, 5 µL de mezcla maestra Fast Advanced Taqman (2X), 0.5 µL de conjunto de sondas Taqman (20X) y 2.5 µL de H₂O. Al realizar la multiplexación, el volumen se ajustó a 10 µL en total. Se ejecutó el siguiente programa en QuantStudio7: 50 °C durante 2 min, 95 °C durante 30 seg, 40x, 95 °C durante 5 seg, 60 °C durante 30 seg, y las placas se leyeron según las indicaciones del fabricante (Thermo).

Métodos para la extracción de ARN total de miotubos mediante el uso del kit RNeasy Micro Plus:

En una placa de 6 pocillos, se agregaron 450 µL de amortiguador RLT Plus. El lisado se homogeneizó mediante la transferencia del lisado a una columna de centrifugación gDNA Eliminator colocada en un tubo de recolección de 2 mL (suministrado), se centrifugó durante 30 s a

$\geq 8000 \times g$ ($\geq 10\,000$ rpm) y luego se descargó la columna y se conservó el flujo de paso. Luego se agregaron 250 μL de etanol (35 % final) al flujo de paso y se mezcló bien mediante pipeteo, sin centrifugado. Luego se transfirieron las muestras, incluido todo precipitado que pudiera haberse formado, a una columna de centrifugación RNeasy MinElute colocada en un tubo de recolección de 2 mL (suministrado). Luego, las columnas se centrifugaron durante 15 s a $\geq 8000 \times g$. El flujo de paso se descartó o se recolectó para la precipitación de proteínas. Se agregaron 700 μL de agente de amortiguación RW1 a la columna de centrifugación RNeasy MinElute, luego se centrifugó durante 15 s a $\geq 8000 \times g$, tras lo cual se descartó el flujo de paso. El tratamiento con DNAsa se llevó a cabo mezclando suavemente 10 μL de DNAsal con 70 μL de agente de amortiguación RDD, y la adición directa a la columna, que se incubó a temperatura ambiente durante 20 min. Luego, se agregaron 700 μL de agente de amortiguación RW1 (según las indicaciones del fabricante) a la columna de centrifugación RNeasy MinElute, se centrifugó durante 15 s a $\geq 8000 \times g$ y se descartó el flujo de paso. Se agregaron 500 μL de agente de amortiguación RPE a la columna de centrifugación RNeasy MinElute, que se centrifugó durante 15 s a $\geq 8000 \times g$, descartándose el flujo de paso. Se agregaron 500 μL de etanol al 80 % a la columna de centrifugación RNeasy MinElute, se centrifugó durante 2 min a $\geq 8000 \times g$ para lavar la membrana de la columna de centrifugación y el tubo de recolección se descartó con el flujo de paso. La columna de centrifugación RNeasy MinElute se colocó en un nuevo tubo de recolección de 2 mL (suministrado), se centrifugó a toda velocidad durante 5 min para secar la membrana y se descartó el tubo de recolección con el flujo de paso. La columna de centrifugación RNeasy MinElute se colocó en un nuevo tubo de recolección de 1.5 mL (suministrado). Se agregaron 14 μL de agua sin RNAsa directamente al centro de la membrana de la columna de centrifugación, y se centrifugó durante 1 min a toda velocidad para eluir el ARN. Se debería terminar por obtener alrededor de 12 μL de ARN eluido.

Detección de DUX4-fl mediante el uso del método descrito por Himeda et ál. 2015:

Preparación de ADNc. En cada 10 μL de reacción: ARN (1 μg) 1 μL , Oligo dT 0.5 μL , dNTP 10 mM 0.5 μL , H_2O 4.5 μL , las muestras se incubaron a 65 °C durante 2 min y se pasaron rápidamente a hielo y se mantuvieron durante al menos 1 min antes de agregar la mezcla enzimática, agente de amortiguación 5x First strand 2 μL , DTT 0.1M 0.5 μL , inhibidor de RNAsa 0.5 μL , SSIV RT 0.5 μL , las muestras se incubaron a 55 °C durante 20 min y 80 °C durante 10 min, con enfriamiento hasta 4 °C. Se realizó una preamplificación de DUX4: Cada 10 μL de reacción, reacción RT 1 μL , agente de amortiguación 5X GC 2 μL , DMSO 0.8 μL , dNTP 10 mM 0.2 μL , TJ38F 10 μM 0.2 μL , J40R 10 μM 0.2 μL , Phusion II DNA pol 0.1 μL , H_2O 5.5 μL . Se ejecutó el siguiente protocolo en QuantStudio 7: 98 °C durante 2 min; 10 ciclos de 98 °C durante 15 segundos, 64 °C durante 20

segundos, 72 °C durante 15 segundos y 4 °C infinito. qPCR de DUX4 con cebadores anidados: cada 10 µL de reacción, 1 µL de ADN de preamplificación de DUX4, 5 µL de mezcla SYBR IQ 2X, 0.4 µL de TJ38F 10 µM, 0.4 µL de TJ41R 10 µM y 3.2 µL H₂O. Se ejecutó el siguiente protocolo en el QuantStudio7: 95 °C durante 3 min, 40 ciclos de 95 °C durante 10 segundos, 64 °C durante 15 segundos, 72 °C durante 20 segundos, 86 °C durante 10 segundos, luego se leyeron las placas en QuantStudio7 según las instrucciones del fabricante (Thermo). Se extrajeron los valores de Ct del software de PCR en tiempo real QuantStudio y se usó Genedata para calcular los niveles relativos de expresión mediante el uso de POLR2A como gen constitutivo.

Inmunocitoquímica de miotubos con FSHD

En resumen, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % y se permeabilizaron en paraformaldehído (PFA) al 4 % durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se permeabilizaron con PBST (1 x solución de PBS con Tritón X-100 al 0.1 %), antes del bloqueo con suero de burro normal (NDS) al 10 % o BSA al 3 % en PBST. Las células luego se incubaron con anticuerpos primarios diluidos de manera adecuada en PBST con NDS al 5 % durante 1 hora a temperatura ambiente o 12 horas a 4 °C, se lavaron con PBST 3 veces a temperatura ambiente y luego se incubaron con anticuerpos secundarios deseados en TBST con NDS al 5 % y DAPI para contrateñir los núcleos. Se detectó DUX4 mediante inmunocitoquímica mediante el uso del anticuerpo E5-5 en miotubos con FSHD diferenciados. Se detectó Caspasa-3 activada mediante un anticuerpo de señalización celular que se usa para ICC, Asp175 (<https://www.cellsignal.com/products/primary-antibodies/cleaved-caspase-3-asp175-antibody/9661>).

Métodos de RNAseq

Las lecturas de un solo extremo de 40 pb de Illumina tuvieron una buena calidad al comprobarse con FastQC (<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>). Las lecturas se mapearon a hg19 mediante el uso de TopHat v2.1.1. El modelo génico para TopHat se creó al combinar el gen conocido en formato gtf con la tabla kgXref. Tanto el gen conocido como el kgXref se descargaron del navegador de tablas de UCSC en el ensamblaje hg19. Se obtuvieron los recuentos de lectura mediante el uso de la función featureCounts del paquete Subread con una opción de strandness como -r 2. Las lecturas se normalizaron con DESeq2. Las réplicas biológicas en las muestras de neuronas, procesadas en distintos plazos de tiempo, tienen un efecto de lote tal como lo sugiere el análisis de componentes principales. Por consiguiente, se usó Combat para reducir este efecto de lote. Valores de expresión de RPKM estándar calculados. La firma génica total es muy pequeña y se definió en los límites estadísticos estándar: 86/19 799

genes de ARNm. La firma génica regulada por DUX4 constituye la mayor parte de la firma total: 77/86 genes de ARNm = 90 %. Los genes no regulados por DUX4 constituyen una parte menor de la firma total con cambios múltiples moderados: 9/86 genes de ARNm = 10 %; 2-2.7X logFC.

5 **Métodos para la transducción de ARNip y Cas9/ARNgs RNP de miotubos con FSHD:**

Se adquirieron ARNcr sintéticos de Thermo Fisher Scientific y se realizó una hibridación a los ARNtracr de acuerdo con las indicaciones. En resumen, se volvió a suspender ARNcr y ARNtracr en agente de amortiguación TE a 100 μ M, se mezcló y se diluyó 5 veces en agente de amortiguación de hibridación. La hibridación se llevó a cabo en un sistema de PCR ProFlex siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se incubaron 100 ng de ARNcr:ARNtracr ensamblado con 500 ng de Cas9 TrueCut (ThermoFisher, #A36497) en el agente de amortiguación de resuspensión proporcionado con el kit del sistema de transfección Neon (ThermoFisher, #MPK10096). Después de 15 minutos de incubación, la reacción se usó para transfectar 50 000 mioblastos de acuerdo con los métodos descritos. Las secuencias utilizadas para dirigirse a MAPK14 (3 ARNg) y la región de pLAM (secuencia de poliadenilación de DUX4, 4 ARNg) fueron: NT-CTRL, GTATTACTGATATTGGTGGG (SEQ ID NO: 3); MAPK14, GCTGAACAAGACAATCTGGG (SEQ ID NO: 4), CTGCTTTTGACACAAAAACG (SEQ ID NO: 5), CTTATCTACCAAATTCTCCG (SEQ ID NO: 6); pLAM, AGAATTTTCACGGAAGAACAA (SEQ ID NO: 7), CAGGTTTGCCTAGACAGCGT (SEQ ID NO: 12), ATTAAAATGCCCCCTCCCTG (SEQ ID NO: 8), AATCTTCTATAGGATCCACA (SEQ ID NO: 9). ARNip MAPK14, Antisentido: UAGAUUACUAGGUUUUAGGTC (SEQ ID NO: 10), CCUAAAACCUAGUAAUCUATT (SEQ ID NO: 11)

25 **EXPERIMENTOS**

EJEMPLO 1

LA REPRESIÓN DE DUX4 MEDIANTE EL USO DE OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO DIRIGIDOS A LA SECUENCIA REDUCE LOS GENES OBJETIVO POSTERIORES

30 Los miotubos de tipo salvaje se trataron con un vehículo de control de DMSO, y los miotubos con FSHD maduros derivados de pacientes que expresan la proteína de DUX4 se trataron con un control de vehículo de DMSO o 1 μ M de un oligonucleótido antisentido dirigido a la secuencia de DUX4 (ASO; FTX-2) adquirido de Exiqon. Después del tratamiento, los miotubos se lisaron en 19.5. μ L de amortiguador de lisis Real Time Ready de Roche, 0.25 μ L de DNAsa1 (Ambion, AM2222), 0.25 μ L de inhibidor Protector RNasa (Roche, 3335402001), y el ARN se recolectó en

una mezcla maestra de microkit RNeasy. Los niveles de expresión de genes posteriores regulados por DUX4 (ZSCAN4, TRIM43, *MBD3L2*, LEUTX y KHDC1L) se determinaron mediante PCR en tiempo real (ThermoFisher Scientific, 4484262), ZSCAN4 Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs00537549_m1, FAM-MGB), *MYOG* Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs01072232_m1, JUN-QSY), RPLP0 Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs99999902_m1) y/o LEUTX Taqman Assay (ThermoFisher Scientific, Hs00418470_m1). Se extrajeron los valores de Ct del software de PCR en tiempo real QuantStudio y se usó Genedata para calcular los niveles relativos de expresión mediante el uso de POLR2A como gen constitutivo.

Los resultados mostraron que los miotubos con FSHD tratados con ASO dirigidos a la secuencia de DUX4 expresan cantidades reducidas de DUX4 y los genes seleccionados como dianas del factor de transcripción posterior de DUX4 (ZSCAN4, TRIM43, *MBD3L2*, LEUTX y KHDC1L), en comparación con los miotubos con FSHD tratados con control de vehículo de DMSO (Figura 2).

Los datos en la Figura 3A son datos de control de calidad de placas agrupados que comparan la expresión de ARNm de *MBD3L2* en miotubos con FSHD tratados con control de DMSO o DUX4 ASO 1 μ M, y miotubos de control isogénico normales saludables. La Figura 3B muestra datos de control de calidad farmacológicos y la reducción dependiente de la dosis de DUX4 y el gen posterior, *MBD3L2*, mediante el uso de distintas diluciones de ASO de DUX4. La Figura 3C muestra las estadísticas de ensayos basados en placas que comparan los miotubos con FSHD tratados con DMSO con WT: Z' es 0.512 y la señal con respecto a ruido (S/N) es 5.1, y los miotubos con FSHD tratados con DMSO o ASO de DUX4: Z' es 0.319 y la señal con respecto a ruido (S/N) es 4.6.

EJEMPLO 2

LOS INHIBIDORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA DE P38 REDUCEN LA EXPRESIÓN DE ARNM DE *MBD3L2*

Los miotubos de tipo salvaje y los miotubos con FSHD maduros derivados de pacientes que expresan la proteína DUX4 se trataron con el control de vehículo de DMSO o con múltiples concentraciones de diversos inhibidores de p38 α/β con distintos rangos de selectividad de isoforma y cinoma, que incluyen SB239063 (Figura 4A; IC_{50} = 15 nM), VX-702 (Figura 4B), Pamapimod (Figura 4C) y TAK-715 (Figura 4D). Después del tratamiento, se procesaron las células control y tratadas para la cuantificación mediante PCR en tiempo real del ARNm de *MBD3L2* (gen posterior de DUX4) y la expresión del ARNm (control) de la miogenina (*MYOG*). Estos inhibidores de p38 α/β mostraron una reducción potente (IC_{50} aproximadamente <10 nM, Figuras 4A-D) de la expresión de ARNm de *MBD3L2* sin impacto en la expresión de ARNm de *MYOG* en los miotubos con FSHD.

En los miotubos con FSHD, los inhibidores de la cinasa p38 (p. ej., Pamapimod) redujeron de manera dependiente de la dosis la expresión de ARNm de DUX4 y ARNm del gen posterior de DUX4 *MBD3L2* sin afectar la formación de miotubos. En comparación con el tratamiento con DMSO, FTX000839 (Pamapimod) 10, 100 y 1000 nM redujo de manera dependiente de la dosis los niveles de ARNm del gen posterior *MBD3L2* y DUX4-fl normalizados con respecto al ARNm de POLR2A, según lo medido a través de qPCR y Taqman en miotubos con FSHD (Figura 5A) sin afectar a la diferenciación en miotubos (Figura 5B). Los datos muestran que los inhibidores de la cinasa p38 reducen de manera dependiente de la dosis la expresión de ARNm de *MBD3L2* sin afectar la expresión de ARNm de miogenina.

EJEMPLO 3

REDUCCIÓN DE ARNM DE *MBD3L2* Y ARNM DE MAPK14 DE P38 MEDIANTE INACTIVACIÓN DE ARNIP

Los ARNip de p38 α MAPK14 85 y p38 α MAPK14 86 se transfectaron a miotubos con FSHD de pacientes tal como se describe en Materiales y métodos. Cada uno del ARNip de p38 α MAPK14 85 y ARNip p38 α MAPK14 86 (en menor medida) redujo la expresión de MAPK14 de p38, tal como se muestra en la Figura 6A y la expresión de ARNm de *MBD3L2* (gen seleccionado como diana de DUX4), tal como se muestra en la Figura 6B, en comparación con los ARNip de control no seleccionados como dianas (NT CTRL 1 y NT CTRL 2). Los datos muestran que la reducción genómica de MAPK14 de p38 α >50 % redujo específicamente el DUX4 y los genes posteriores seleccionados como dianas, tal como se ejemplifica mediante *MBD3L2*.

EJEMPLO 4

REDUCCIÓN DE ARNM DE *MBD3L2* A TRAVÉS DE CAS9 /ARNGS RNP DE LA CINASA P38 α

El direccionamiento de ARNg de CRISPR de MAPK14 o pLAM (secuencia señal de poliadenilación para DUX4) se realizó tal como se describe en Materiales y métodos. El ARNg de CRISPR dirigido a MAPK14 o pLAM (secuencia señal de poliadenilación para DUX4) dio como resultado una reducción de la expresión de *MBD3L2*, pero no de *MYOG*. Los datos indican que la reducción genómica de MAPK14 de p38 α redujo específicamente el DUX4 y los genes posteriores seleccionados como dianas, tal como se ejemplifica mediante *MBD3L2*.

EJEMPLO 5

EL FTX-1821 REGULA POR DISMINUCIÓN LA PROTEÍNA DUX4 Y EL ARNM DE *MBD3L2*

Los miotubos con FSHD derivados del paciente (con 6 repeticiones de matrices de *D4Z4*) se trataron con control de vehículo de DMSO y diferentes concentraciones de FTX-1821, y los niveles de proteína DUX4 y ARNm de *MBD3L2* se determinaron tal como se describe en Métodos y materiales. Para DUX4 y *MBD3L2*, se analizaron cuatro réplicas biológicas. Además, se determinaron los niveles de pHSP27. Para la cuantificación de pHSP27, se obtuvieron tres réplicas en dos experimentos independientes.

El tratamiento de los miotubos derivados de pacientes con FSHD con FTX 1821 dio como resultado una reducción dependiente de la concentración de la proteína DUX4 ($IC_{50} = 25$ nM) y ARNm de *MBD3L2* ($IC_{50} = 25$ nM) que se correlacionó con los cambios observados en los niveles de fosfo HSP27 ($IC_{50} = 10$ nM) como indicio de unión a la diana (Figura 7). Los resultados indicaron una reducción dependiente de la concentración de la proteína DUX4 ($IC_{50} = 25$ nM) y del ARNm de *MBD3L2* ($IC_{50} = 10$ nM). Las reducciones de la proteína DUX4 y el ARNm de *MBD3L2* se correlacionaron con los cambios observados en los niveles de p-HSP27 ($IC_{50} = 10$ nM) como indicio de unión a la diana. Estos resultados indican que la inhibición de la vía de p38 α mediante FTX-1821 da como resultado una potente regulación por disminución de la proteína DUX4 y el ARNm de *MBD3L2*.

EJEMPLO 6

EL FTX-1821 NO AFECTA LA FORMACIÓN DE MIOTUBOS

Los miotubos con FSHD inmortalizados se diferenciaron y se trataron con control de vehículo de DMSO o FTX-1821 en concentraciones de 1 μ M, 0.33 μ M, 0.11 μ M o 0.037 μ M. Después de 4 días, las células se fijaron y se tiñeron con anticuerpos dirigidos contra MHC o DAPI. Véase la Figura 8A. Se cuantificaron los núcleos de los miotubos de acuerdo con la tinción de MHC (Figura 8B). Los resultados no mostraron cambios en la formación o fusión de miotubos después del tratamiento con FTX-1821 en las concentraciones analizadas.

EJEMPLO 7

EL FTX-1821 REDUCE LA APOPTOSIS EN LOS MIOTUBOS CON FSHD

La apoptosis se midió a través de los niveles activos de Caspasa-3 en los miotubos de FSHD *in vitro*, tal como se describe en Materiales y métodos. La apoptosis se detectó de manera esporádica en un subconjunto de miotubos en cultivo, tal como lo muestran los círculos blancos y la región ampliada en la Figura 9A. Se cuantificó la señal de Caspasa-3 activa en miotubos de FSHD que habían sido tratados con FTX-1821 en diferentes concentraciones (Figura 9B). Los

resultados mostraron una reducción dependiente de la dosis de la señal apoptótica, tal como lo indica la reducción de la detección de Caspasa 3 activa ($IC_{50} = 45$ nM), y este efecto fue específico para los miotubos con FSHD en comparación con miotubos de control. No se observó ningún cambio en la señal de Caspasa-3 activa tras el tratamiento con DMSO.

5

EJEMPLO 8

EL FTX-1821 REDUCE LA EXPRESIÓN PATOLÓGICA DEL PROGRAMA DE TRANSCRIPCIÓN DE DUX4

10

Se realizaron estudios tal como se describe en Métodos y materiales para identificar genes en la vía de DUX4 cuya expresión en miotubos con FSHD fuera regulada por disminución tratados con FTX-1821 en comparación con miotubos con FSHD tratados con control de vehículo de DMSO. Además, se determinó también la expresión génica en miotubos de tipo salvaje tratados con DMSO. Se analizaron mediante RNA-seq tres réplicas para cada afección y los genes se agruparon según la dirección y la intensidad del cambio.

15

Tal como se muestra en el mapa de calor de la Figura 10A, se identificó una cantidad de genes expresados de manera diferencial mediante perfilado de RNA-seq. La barra indica los cambios normalizados observados; por ejemplo, los genes que se vieron regulados por disminución con FTX-1821 se enriquecen en muestras tratadas solamente con DMSO. La expresión de estos genes se normalizó tras el tratamiento con FTX-1821 (1 μ M) y se asemejó más a las observaciones en células de tipo salvaje. Calculada con valores de expresión estándar de RPKM, la firma génica total fue muy pequeña y se definió en los límites estadísticos estándares: 86/19 799 genes de ARNm. La firma génica regulada por DUX4 constituyó la mayor parte de la firma total, y estos genes se enumeran en la Figura 10A. Los genes no regulados por DUX4 constituyeron una parte menor de la firma total con cambios múltiples moderados: 9/86 genes de ARNm = 10 %; 2-2.7X logFC. La Figura 10B muestra las lecturas normalizadas, tal como se describe en Materiales y métodos, de los genes seleccionados como dianas de DUX4 que se regularon por disminución tras el tratamiento con FTX-1821. Se analizaron tres réplicas independientes por grupo.

20

25

EJEMPLO 9

REDUCCIÓN DEL ARNM DE *MBD3L2* EN DIVERSOS GENOTIPOS Y FENOTIPOS DE FSHD1

30

La capacidad de los inhibidores de la cinasa p38 de reducir la expresión de los genes seleccionados como dianas de DUX4 en células obtenidas de pacientes con diferentes genotipos de FSHD1 se llevó a cabo tal como se describe en Métodos y materiales. Cuatro líneas distintas de mioblastos de pacientes con FSHD, es decir, FTCE-016, 020, 197 y 196 (proporcionadas por

35

Rabi Tawil) se trataron con FTX-1821 (1 μ M) o FTX-839 (1 μ M), y se determinaron los niveles de ARNm del gen seleccionado como diana de DUX4, *MBD3L2*, después del tratamiento.

Los niveles de expresión de *MBD3L2* se redujeron en todas las líneas de FSHD, lo que dio como resultado niveles similares a los medidos en los controles saludables, FTCE-396 y FTCE-014 (Figura 11). Esto es un indicio de la reducción del gen seleccionado como diana de DUX4 mediante inhibidores de la cinasa p38 a través de miotubos derivados de diversos genotipos y fenotipos de FSHD1 (se observaron resultados similares para FSHD2, no se muestran los datos).

EJEMPLO 10

REDUCCIÓN DEL ARNM DE *MBD3L2* DE GENOTIPOS Y FENOTIPOS CON FSHD1 Y FSHD2

Para evaluar el efecto del tratamiento de la inhibición selectiva de p38 mediante el uso de FTX-1821 en células con FSHD1 y FSHD2, Rabi Tawil de la Universidad de Rochester proporcionó las líneas de mioblastos primarios. La Figura 13 resume los genotipos y fenotipos de 13 mioblastos de pacientes con FSHD1 y 3 con FSHD2 utilizados en el estudio. Los diversos mioblastos con FSHD1 y FSHD2 se trataron con DMSO, FTX-1821 o FTX-839 (1 μ M) y, después del tratamiento, se determinaron los niveles de expresión de ARNm del gen seleccionado como diana de DUX4, *MBD3L2*. Además, se determinó la apoptosis al medir la caspasa-3 activa en las líneas de FSHD1 y FSHD2.

Cada uno de los diversos mioblastos con FSHD1 y FSHD2 mostró una reducción de *MBD3L2* (Figura 14A, 11 líneas superiores). La reducción dio como resultado niveles de expresión similares a los de las líneas de control saludables (CTRL- FTCE-014) (Figura 14A, 2 líneas inferiores). Además, el tratamiento con FTX-839 mostró una reducción de la apoptosis en las líneas de FSHD1 y FSHD2, a un nivel similar a la cantidad determinada en una línea de control saludable (CTRL- FTCE-014) (Figura 14B). Estos resultados indican que los mioblastos de biopsia clínica con FSHD, cuando se diferencian en miotubos, muestran una reducción en la expresión patológica del gen posterior de DUX4 y la muerte celular resultante en los genotipos y fenotipos de FSHD1 y FSHD2.

EJEMPLO 11

UNIÓN A LA DIANA EN LOS MÚSCULOS DE RATAS DE TIPO SALVAJE DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR DE LA CINASA P38 POTENTE Y SELECTIVO

Se estudiaron en un modelo animal las propiedades farmacocinéticas del FTX-1821. Se administró por vía oral FTX-1821 a ratas Sprague-Dawley macho en ayuno o sin ayuno (N=6 animales por

punto temporal y grupo de tratamiento), y se determinaron los niveles de fosfo p38 α :p38 α total. El análisis farmacodinámico de la unión a la diana del sistema de p38 en el tejido muscular se llevó a cabo al medir el cambio en la relación de proteína cinasa 2 activada por cinasa fosfor MAP (MK2) con respecto a MK2 total antes y después del tratamiento farmacológico. Todos los métodos utilizados se describen en la sección Materiales y métodos.

El FTX-1821 presentó propiedades farmacocinéticas plasmáticas similares a las descritas anteriormente (Aston et ál., 2009; no se muestran los datos). Estos estudios demostraron además una distribución rápida de FTX-1821 a múltiples músculos y el plasma. Las relaciones de exposición de músculo con respecto a plasma fueron iguales o mayores que 1 en las ratas cuando se lograron exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes.

El análisis farmacodinámico demostró que una única dosis oral de FTX-1821 (0.3 mg/kg) dio como resultado concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes (Barbour et ál., 2012) y redujo significativamente la relación de fosfo MK2 a con respecto a MK2 total en el músculo trapecio de rata en un lapso de 1 hora después del tratamiento farmacológico (Figura La unión a la diana del sistema de p38 persistió durante al menos 12 horas después de la única dosis del FTX-1821 (Figura 15). La unión a la diana del sistema de p38 en el músculo trapecio llegó al máximo cuando las concentraciones plasmáticas y musculares de FTX-1821 fueron de más de 20 ng/mL o ng/g y disminuyó en los puntos temporales en que disminuyeron las exposiciones. Se prevé que las concentraciones musculares del FTX-1821 logradas en el estudio de ratas den como resultado una reducción >70 % en C_{máx} en los genes diana dependientes de DUX4 en las biopsias musculares de pacientes con FSHD basadas en datos in vitro en miotubos con FSHD (que anteceden).

Este análisis farmacocinético y farmacodinámico indicó que la inhibición máxima del sistema de p38 en el músculo se logró cuando las concentraciones plasmáticas de FTX-1821 fueron mayores que 20 ng/mL y que se esperaría una inhibición significativa de la vía de p38 en el músculo humano, con dosis clínicas de 7.5 o 15 mg BID (Barbour et ál., 2012).

EJEMPLO 12

INHIBICIÓN DEL PROGRAMA GENÓMICO DE DUX4 EN RATONES CON XENOINJERTO DE FSHD DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR DE LA CINASA P38 POTENTE Y SELECTIVO

Los ratones con xenoinjerto muscular de FSHD y de control se generaron mediante el xenoinjerto de líneas celulares de mioblastos isogénicos inmortalizados humanos derivados de IPSC C6 (FSHD) y A4 (control) en los músculos tibialis anterior (TA) bilaterales de ratones Nod-Rag macho de aproximadamente 8 semanas de vida, tal como describen Sakellariou et ál., 2016. Después del procedimiento de injerto e INMES de 4 semanas de duración, los animales con xenoinjertos de

FSHD se trataron con inyecciones BID de vehículo o FTX-2865 (10 mg/kg) durante 8 días (un total de 14 inyecciones) y se sacrificaron aproximadamente en el momento de las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax) 1 hora después de la inyección matutina final del Día 8. En el momento del sacrificio, se recolectó plasma, músculo trapecio y músculos tibiales anteriores bilaterales y se congelaron rápidamente para el análisis de los criterios de valoración farmacocinéticos, acoplamiento al objetivo y ARNm dependientes de DUX4. MBD3L2 se evaluó mediante qPCR con una sonda específica para seres humanos y se normalizó al gen constitutivo CDKN1B. Las concentraciones de proteínas MK2 y pMK2 se evaluaron a través de un ensayo MSD cuantitativo.

El análisis de tejido de TA mediante qPCR de animales injertados durante 4-6 semanas con tejidos con mioblastos de A4 o C6 mostró un aumento significativo ($p < 0.05$) y > 10 veces de *MBD3L2* y otros genes dependientes de Dux4 (no se muestran) en los músculos TA con xenoinjerto de FSHD (C6) c. control (A4) (Figura 16). N=8 muestras de TA por grupo.

El tratamiento de los animales con xenoinjerto de FSHD con el inhibidor de la cinasa p38 potente y selectivo, FTX-2865, produjo la unión a la diana del sistema de p38, tal como se midió a través de un cambio en la relación de proteína cinasa 2 activada por cinasa fosfo MAP (MK2) con respecto a MK2 total > 50 % en los músculos TA y trapecio de ratones de tipo salvaje tras la administración BID repetida de una dosis de 10 mg/kg otorgada mediante inyección intraperitoneal (IP) (no se muestran los datos). El tratamiento con FTX-2865 disminuyó significativamente ($p < 0.05$) la relación entre el fosfo MK2 y el total en el músculo trapecio de ratón, lo que indica un acoplamiento significativo del sistema de p38 y también una concentraciones farmacológicas suficientes en los músculos esqueléticos de los animales para inhibir el sistema de p38 > 80 % (Figura 17; N=8 muestras de trapecio por grupo). Además, el tratamiento con FTX-286 disminuyó significativamente ($p < 0.05$) la expresión de *MBD3L2* en los músculos TA con xenoinjerto de FSHD en comparación con los animales tratados con vehículo, lo que indica la supresión del programa del gen *DUX4* patológico mediante la inhibición de p38 (Figura 18; N=5-7 muestras de TA por grupo).

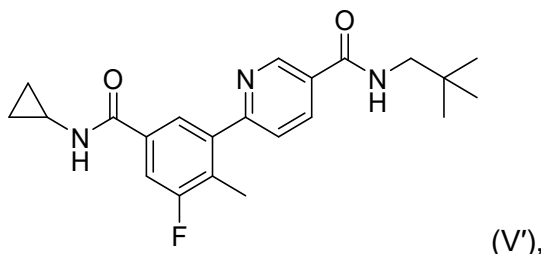
Equivalentes

Si bien la presente invención se describió junto con modalidades específicas indicadas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de estas serán evidentes para los expertos en la técnica. Se pretende que todas estas alternativas, modificaciones y variaciones se encuentren contempladas dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

Además, se pretende que cualquier método descrito en la presente pueda pasarse a formato tipo

suizo para el uso de cualquier agente o inhibidor de la cinasa p38 descrito en la presente, para la fabricación de un medicamento, en el tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos en la presente. Asimismo, se pretende que cualquier método descrito en la presente pueda describirse como un compuesto para una reivindicación de uso.

Por ejemplo, el uso de un inhibidor de la cinasa p38, para la fabricación de un medicamento, para tratar un trastorno que responda a la inhibición de la cinasa p38, donde el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por la Fórmula (V'):



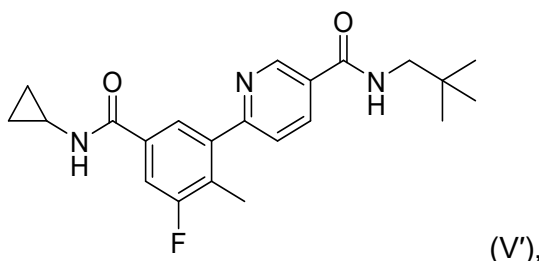
o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; donde el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4, y el inhibidor de la cinasa p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en las células del sujeto.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa p38, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38,

donde el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por la Fórmula (V'):



(V'),

o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4, y

el inhibidor de la cinasa p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en las células del sujeto.

2. El método de la reivindicación 1, donde el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4.

3. El método de la reivindicación 2, donde la expresión del gen DUX4 es el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

4. El método de la reivindicación 2, donde el inhibidor de la cinasa p38 reduce uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A.

5. El método de la reivindicación 1, donde un modulador de la transcripción de DUX4 y los genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A es inhibido por la cinasa p38.

6. El método de la reivindicación 1, donde las células son células musculares.

7. El método de la reivindicación 6, donde las células musculares son células musculares de diferenciación terminal.

8. El método de la reivindicación 1, donde las células tienen un mayor nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o de un polipéptido codificado por el o los genes posteriores seleccionados como dianas, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas en una célula de control.

9. El método de la reivindicación 1, donde las células están asociadas a una distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).

10. El método de la reivindicación 1, donde las células comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

11. El método de la reivindicación 10, donde la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

12. El método de la reivindicación 1, donde las células comprenden una o más mutaciones en un *gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de cromosomas (SMCHD1)*.

13. El método de la reivindicación 12, donde las células comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.

14. El método de la reivindicación 1, donde la expresión o la actividad de la proteína p38 se reduce al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % a partir de la administración del inhibidor de la cinasa p38.

15. El método de la reivindicación 1, donde se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción o la presencia de genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

16. El método de la reivindicación 1, donde las células musculares comprenden una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38.

17. El método de la reivindicación 16, donde la matriz de *D4Z4* desregulada comprende menos de 11 unidades de repetición.

18. El método de la reivindicación 1, que comprende además medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4 y uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A del sujeto antes de la administración, donde los niveles de expresión elevados indican el trastorno.

19. El método de la reivindicación 1, que comprende además medir el nivel de expresión de

uno o más de los siguientes: DUX4 y uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A del sujeto antes y después de la administración, donde un cambio en la expresión de uno o más de DUX4 y genes posteriores indica la eficacia del tratamiento.

20. El método de la reivindicación 1, donde el DUX4 es DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).

21. El método de la reivindicación 1, donde las células comprenden una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35.

22. El método de la reivindicación 21, donde la matriz de *D4Z4* comprende menos de 11 unidades de repetición.

23. El método de la reivindicación 1, donde el agente inhibidor de la cinasa p38 se combina con otro agente farmacéutico para el tratamiento de la FSHD.

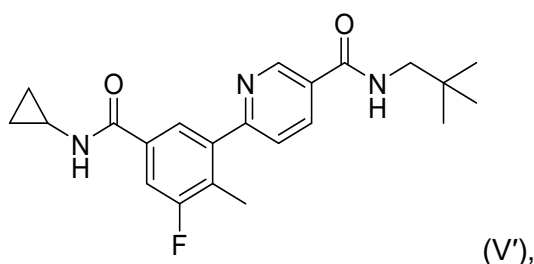
24. El método de la reivindicación 1, donde la administración provoca una disminución de la degeneración muscular en el sujeto.

25. El método de la reivindicación 1, donde la administración provoca una reducción de la apoptosis de las células musculares en el sujeto.

26. El método de la reivindicación 25, donde las células musculares son de diferenciación terminal.

27. Un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD), donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38,

donde el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por la Fórmula (V'):



o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

28. El método de la reivindicación 27, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD tipo 1 (FSHD1) o FSHD tipo 2 (FSHD2).

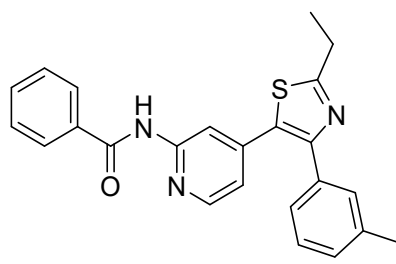
29. El método de la reivindicación 28, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD1.

30. El método de la reivindicación 28, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es

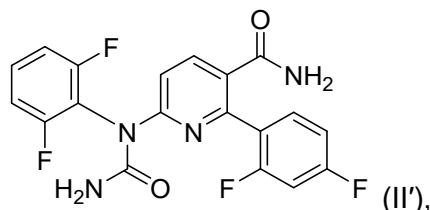
FSDH2.

31. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa p38, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38,

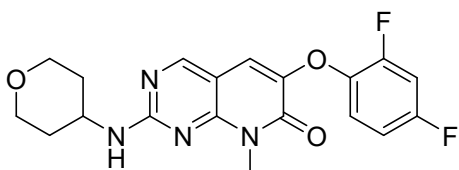
donde el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por las Fórmulas I', II', III'a, III'b o IV'-XIV'.



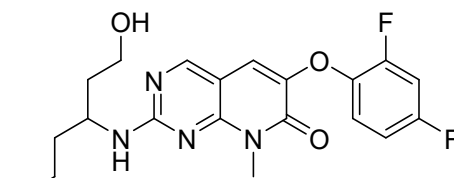
(I'),



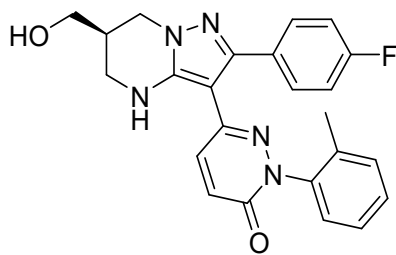
(II'),



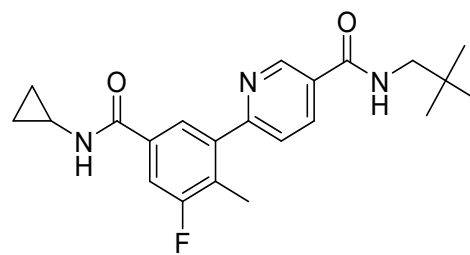
(III'a),



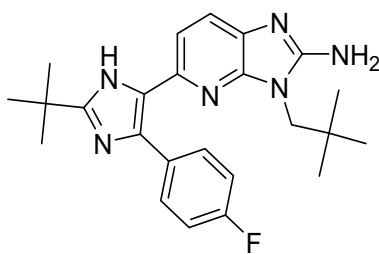
(III'b),



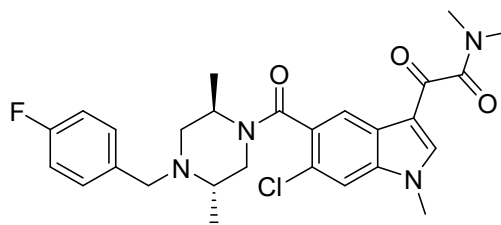
(IV'),



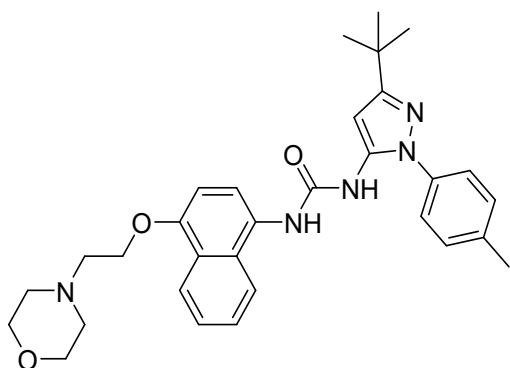
(V'),



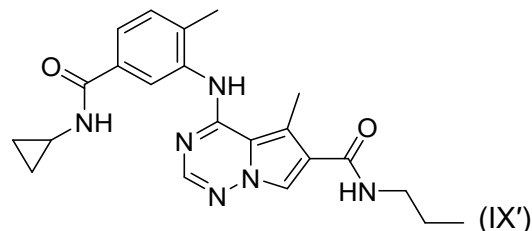
(VI'),



(VII'),

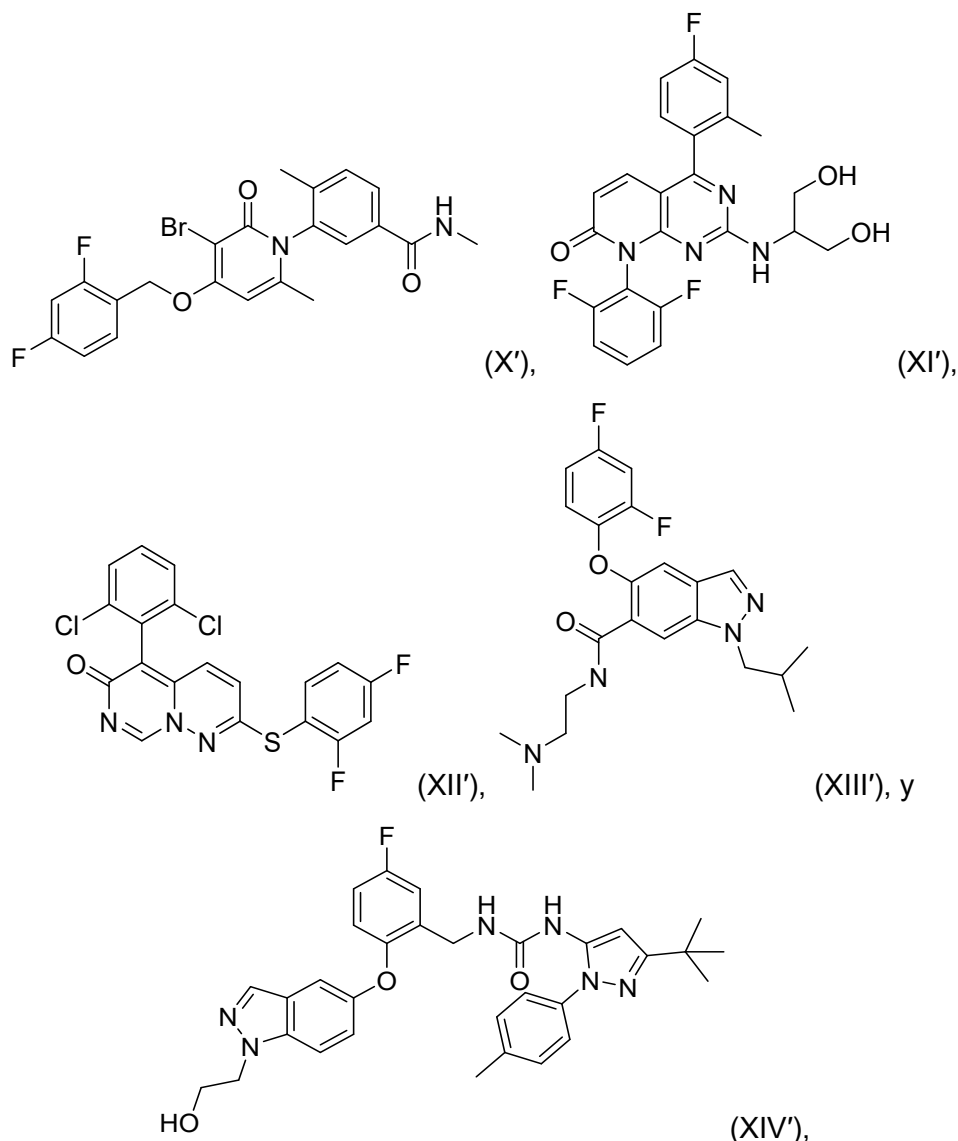


(VIII'),



(IX'),

221



o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4, y

el inhibidor de la cinasa p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en las células del sujeto.

32. El método de la reivindicación 31, donde el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4.

33. El método de la reivindicación 32, donde la expresión del gen DUX4 es el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

34. El método de la reivindicación 32, donde el inhibidor de la cinasa p38 reduce uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2,

KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

35. El método de la reivindicación 31, donde un modulador de la transcripción de DUX4 y los genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A es inhibido por la cinasa p38.

36. El método de la reivindicación 31, donde las células son células musculares.

37. El método de la reivindicación 36, donde las células musculares son células musculares de diferenciación terminal.

38. El método de la reivindicación 31, donde las células tienen un mayor nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o de un polipéptido codificado por el o los genes posteriores seleccionados como dianas, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas en una célula de control.

39. El método de la reivindicación 31, donde las células están asociadas a una distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).

40. El método de la reivindicación 31, donde las células comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

41. El método de la reivindicación 40, donde la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31, donde las células comprenden una o más mutaciones en un *gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de cromosomas (SMCHD1)*.

43. El método de la reivindicación 42, donde las células comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.

44. El método de la reivindicación 31, donde la expresión o la actividad de la proteína p38 se reduce al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % a partir de la administración del inhibidor de la cinasa p38.

45. El método de la reivindicación 31, donde se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción o la presencia de genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

46. El método de la reivindicación 31, donde las células musculares comprenden una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa

p38.

47. El método de la reivindicación 46, donde la matriz de *D4Z4* desregulada comprende menos de 11 unidades de repetición.

48. El método de la reivindicación 31, que comprende además medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4 y uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A del sujeto antes de la administración, donde los niveles de expresión elevados indican el trastorno.

49. El método de la reivindicación 31, que comprende además medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4 y uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 y ZNF280A del sujeto antes y después de la administración, donde un cambio en la expresión de uno o más de DUX4 y genes posteriores indica la eficacia del tratamiento.

50. El método de la reivindicación 31, donde el DUX4 es DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).

51. El método de la reivindicación 31, donde las células comprenden una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35.

52. El método de la reivindicación 51, donde la matriz de *D4Z4* comprende menos de 11 unidades de repetición.

53. El método de la reivindicación 31, donde el agente inhibidor de la cinasa p38 se combina con otro agente farmacéutico para el tratamiento de la FSHD.

54. El método de la reivindicación 31, donde la administración provoca una disminución de la degeneración muscular en el sujeto.

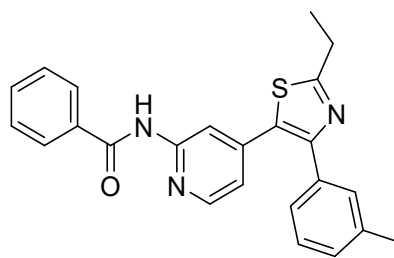
55. El método de la reivindicación 31, donde la administración provoca una reducción de la apoptosis de las células musculares en el sujeto.

56. El método de la reivindicación 55, donde las células musculares son de diferenciación terminal.

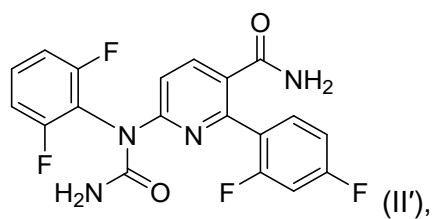
57. Un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD), donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38,

donde el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por las Fórmulas I', II', III'a, III'b o IV'-XIV'.

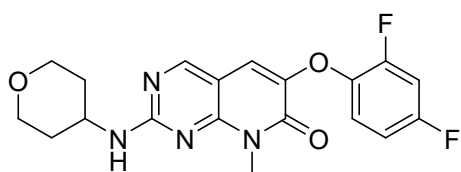
224



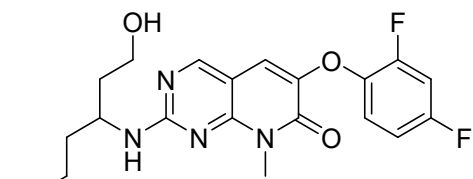
(I'),



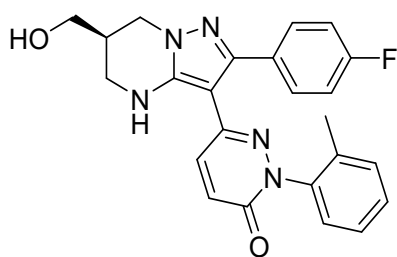
(II'),



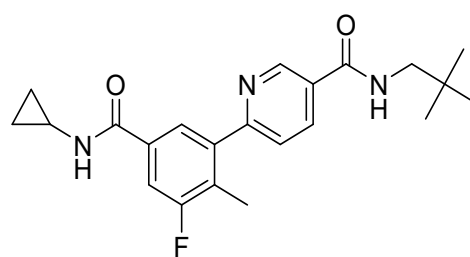
(III'a),



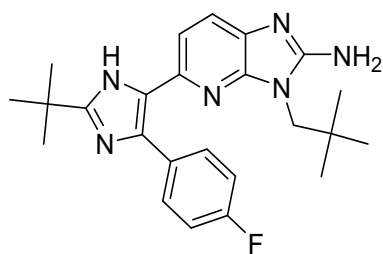
(III'b),



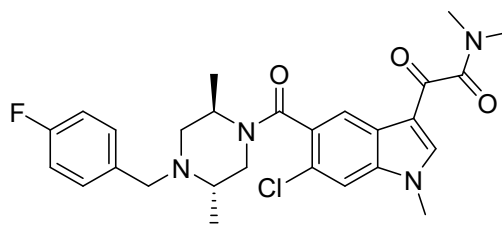
(IV'),



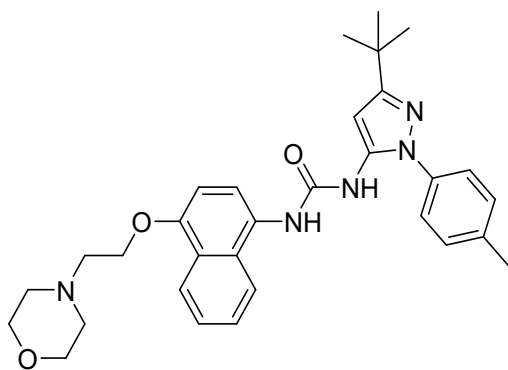
(V'),



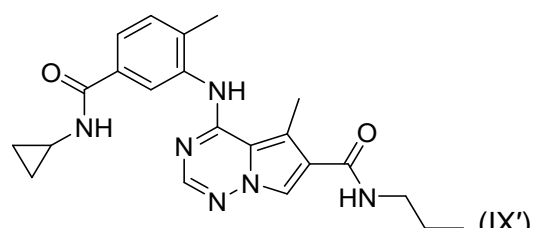
(VI'),



(VII'),

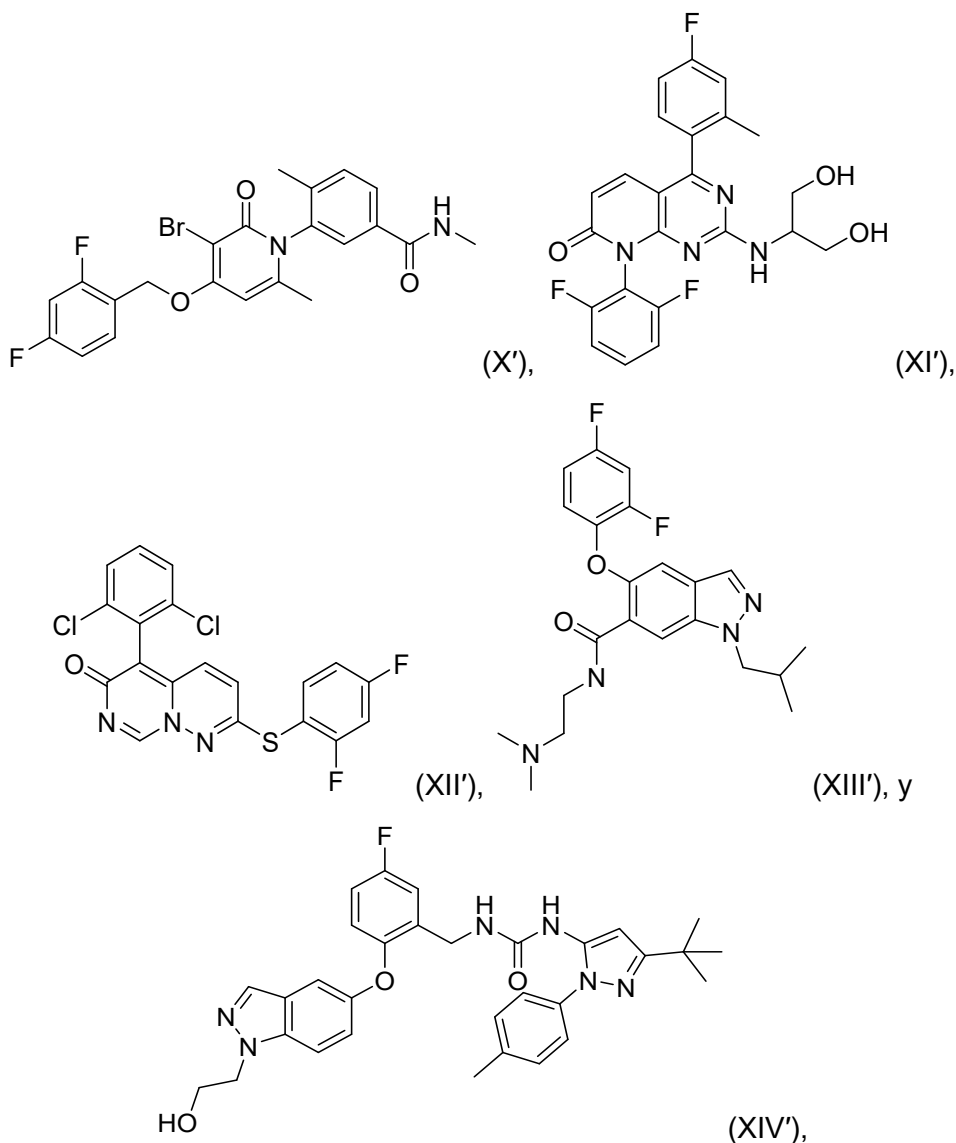


(VIII'),



(IX'),

225



o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

58. El método de la reivindicación 557, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD tipo 1 (FSHD1) o FSHD tipo 2 (FSHD2).

59. El método de la reivindicación 58, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD1.

60. El método de la reivindicación 58, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD2.

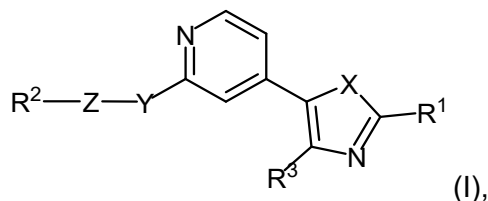
61. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa p38, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38,

donde el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por el Género I, Género II, Género

III, Género IV, Género V, Género VI, Género VII, Género VIII, Género IX, Género X, Género XI, Género XII o Género XIII:

Género I:

Un compuesto opcionalmente N-oxidado de la Fórmula (I):



o un estereoisómero, un compuesto con enriquecimiento isotópico, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

donde:

R¹ se selecciona de entre:

(i) hidrógeno,

(ii) un grupo que se selecciona de entre un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ y aralquilo C₇₋₁₆,

donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro de un Grupo de sustituyentes A,

(iii) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$,

donde:

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆,

donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A,

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R⁷ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, un arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆,

donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

(iv) un grupo amino opcionalmente sustituido con sustituyentes que se seleccionan de entre:

(a) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆,

donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ y un aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se

seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A,

(b) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$, y

(c) alquilideno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A

R^2 es un arilo C_{6-14} monocíclico o policíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A;

R^3 es hidrógeno o arilo C_{6-14} , donde el arilo C_{6-14} opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A;

X es $-S-$, $S(O)-$ o $S(O)_2-$;

Y es un enlace, $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, $S(O)_2-$ o NR^4 ,

donde R^4 es:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} o aralquilo C_{7-16} , donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} y aralquilo C_{7-16} opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

(c) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$;

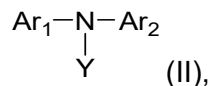
Z es un enlace, alquilenilo C_{1-15} , alquenilenilo C_{2-16} o alquinilenilo C_{2-16} ,

donde el alquilenilo C_{1-15} , alquenilenilo C_{2-16} o alquinilenilo C_{2-16} opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

un sustituyente del Grupo de sustituyentes A se selecciona de entre: oxo, halógeno, alquilendioxi C_{1-3} , nitro, ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, alquenilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, carboxi alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} opcionalmente halogenado, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente halogenado, arilo C_{6-14} , alcoxi C_{1-8} opcionalmente halogenado, alcoxi C_{1-6} -carbonilo-alcoxi C_{1-6} , hidroxilo, ariloxi C_{6-14} , aralquilo C_{7-16} , mercapto, alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado, ariltio C_{6-14} , aralquiltio C_{7-16} , amino, mono-alquilamino C_{1-6} , mono-arilamino C_{6-14} , di-alquilamino C_{1-6} , di-arilamino C_{6-14} , formilo, carboxi, alquilo C_{1-6} -carbonilo, cicloalquilo C_{3-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, arilo C_{6-14} -carbonilo, aralquilo C_{7-16} -carbonilo, ariloxi C_{6-14} -carbonilo, aralquilo C_{7-16} -carbonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, di-alquilo C_{1-6} -carbamoilo, arilo C_{6-14} -carbamoilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo C_{6-14} , alquilsulfinilo C_{1-6} , arilsulfinilo C_{6-14} , formilamino, alquilo C_{1-6} -carbonilamino, arilo C_{6-14} -carbonilamino, alcoxi C_{1-6} -carbonilamino, alquilsulfonilamino C_{1-6} , arilsulfonilamino C_{6-14} , alquilo C_{1-6} -carboniloxi, arilo C_{6-14} -carboniloxi, alcoxi C_{1-6} -carboniloxi, mono-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi, di-alquilo C_{1-6} -carbamoiloxi, arilo C_{6-14} -carbamoiloxi, sulfo, sulfamoilo, sulfinamoilo y sulfenamoilo;

Género II:

Un compuesto de la Fórmula (II):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

Ar₁ y Ar₂ son cada uno de manera independiente arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado con un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado con 0-4 heteroátomos, siempre y cuando Ar₁ o Ar₂ sea heteroarilo;

donde el arilo o heteroarilo opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con

–N(R')₂,
–OR', –CO₂R', –C(O)N(R')₂, –OC(O)N(R')₂, –NR'CO₂R', –NR'C(O)R', –SO₂N(R')₂,
–N=CH–N(R')₂ o –OPO₃H₂; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con –N(R')₂, –OR',
–CO₂R', –C(O)N(R')₂, –OC(O)N(R')₂, –NR'CO₂R', –NR'C(O)R', –SO₂N(R')₂,
–N=CH–N(R')₂ o –OPO₃H₂; –Ar₃; –CF₃; –OCF₃; –OR'; –SR'; –SO₂N(R')₂; –OSO₂R';
–SCF₃; –NO₂; –CN; –N(R')₂; –CO₂R'; –CO₂N(R')₂; –C(O)N(R')₂; –NR'C(O)R';
–NR'CO₂R'; –NR'C(O)C(O)R'; –NR'SO₂R'; –OC(O)R'; –NR'C(O)R²; –NR'CO₂R²;
–NR'C(O)C(O)R²; –NR'C(O)N(R')₂; –OC(O)N(R')₂; –NR'SO₂R²; –NR'R²; –N(R²)₂,
–OC(O)R²; –OPO₃H₂; y –N=CH–N(R')₂;

R' se selecciona de entre hidrógeno; alifático C₁-C₆; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, amino, hidroxilo y alifático C₁-C₆;

R² es un alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con –N(R')₂, –OR', –CO₂R', –C(O)N(R')₂ o –SO₂N(R')₂; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con –N(R')₂, –OR', –CO₂R', –C(O)N(R')₂ o –SO₂N(R')₂;

Ar₃ es un sistema de anillo arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado con un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado con 0-4 heteroátomos,

donde Ar₃ opcionalmente se sustituye en uno o más átomos del anillo con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alifático C₁-C₆ opcionalmente sustituido con –N(R')₂, –OR', –CO₂R', –C(O)N(R')₂, –OC(O)N(R')₂, –NR'CO₂R', –NR'C(O)R', –SO₂N(R')₂, –N=C–N(R')₂ o –OPO₃H₂; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con

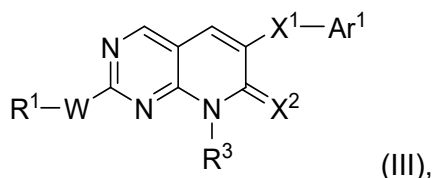
229

$-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'CO_2R$,
 $-NR'C(O)R'$, $-N=C-N(R')_2$ o $-OPO_3H_2$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-OR'$; $-SR'$; $-SO_2N(R')_2$;
 $-OSO_2R'$; $-SCF_3$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R')_2$; $-CO_2R'$; $-CO_2N(R')_2$; $-C(O)N(R')_2$;
 $-NR'C(O)R'$; $-NR'CO_2R'$; $-NR'C(O)C(O)R'$; $-NR'SO_2R'$; $-OC(O)R'$; $-NR'C(O)R^2$;
 $-NR'CO_2R^2$; $-NR'C(O)C(O)R^2$; $-NR'C(O)N(R')_2$; $-OC(O)N(R')_2$; $-NR'SO_2R^2$;
 $-NR'R^2$; $-N(R^2)_2$; $-OC(O)R^2$; $-OPO_3H_2$; y $-N=C-N(R')_2$; y

Y es $-C(O)-NH_2$;

Género III:

Un compuesto de la Fórmula III:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilsustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $R^{12}-SO_2$ -heterocicloamino, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$, (heterocicilil)(cicloalquil)alquilo, o (heterocicilil)(heteroaril)alquilo;

donde:

R^{12} es haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo,

Y^1 e Y^2 cada uno de manera independiente se encuentra ausente o es un grupo alquileo,

y

R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino,

W es NR^2 ;

X^1 es O, NR^4 , S o CR^5R^6 , o $C=O$,

donde:

R^4 es hidrógeno o alquilo, y

R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo;

X^2 es O o NR^7 ,

donde R^7 es hidrógeno o alquilo;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, heteroalquilcarbonilo,

heteroalquilo oxicarbonilo o $\text{---R}^{21}\text{---R}^{22}$,

donde:

R^{21} es alquileo o ---C(=O)--- , y

R^{22} es alquilo o alcoxi;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileo- C(O)---R^{31} , amino, monoalquilamino, dialquilamino o $\text{NR}^{32}\text{---Y}^3\text{---R}^{33}$,

donde:

R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino, y

Y^3 es ---C(O)--- , ---C(O)O--- , $\text{---C(O)N(R}^{34})\text{---}$, $\text{---S(O)}_2\text{---}$, o $\text{---S(O)}_2\text{N(R}^{35})\text{---}$,

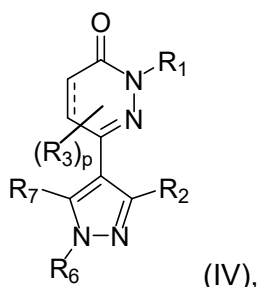
donde:

R^{34} es hidrógeno o alquilo, y

R^{35} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

Género IV:

Un compuesto de la Fórmula (IV):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R^1 se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

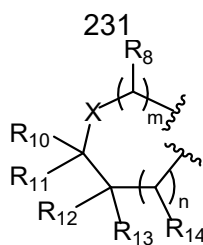
R^2 se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^3 es alquilo inferior;

p es 0, 1 o 2;

--- es un enlace simple o doble; y

R^6 y R^7 se toman juntos para formar un grupo de la Fórmula:



donde:

R^8 es hidrógeno, y

X es oxígeno o N— R^9 , donde R^9 es hidrógeno, alcanoilo inferior sustituido o no sustituido o alquilo inferior sustituido o no sustituido; o

R^8 y R^9 pueden tomarse juntos para formar un enlace; y

m y n son cada uno de manera independiente 0, 1 o 2;

R^{10} y R^{12} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, formilo, ciano, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcocarbonilo sustituido o no sustituido y aciloxi sustituido o no sustituido, o

R^9 y R^{10} pueden tomarse juntos para formar alquileo inferior o un enlace; y

R^{11} , R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de manera independiente entre sí dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxi y alcocarbonilo inferior sustituido o no sustituido, o

R^{10} y R^{11} o R^{12} y R^{13} se toman juntos para formar oxo, hidroximino, alquileo inferior sustituido o no sustituido donde uno o más carbonos pueden remplazarse por uno o más heteroátomos, o alquilideno inferior sustituido o no sustituido, o

R^{11} y R^{12} o R^{13} y R^{14} pueden tomarse juntos para formar un enlace; y

siempre y cuando $n=1$ y R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} sean de manera simultánea hidrógeno, R^9 es alquilo inferior sustituido o no sustituido o alcanoilo inferior sustituido o no sustituido;

Género V:

Un compuesto de la Fórmula (V):



15

20

25

30

35

R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un

anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre oxígeno, azufre y N-R¹⁵, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos grupos alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

R₁₂ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o

R¹¹ y R¹², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre oxígeno, azufre y N-R¹⁵;

R¹³ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, halógeno, -CN, -(CH₂)_sNR¹¹R¹², trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹⁴;

R¹⁴ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y -NR¹¹R¹²;

R¹⁵ se selecciona de entre hidrógeno y metilo;

X e Y se seleccionan cada uno de manera independiente de entre hidrógeno, metilo y halógeno;

Z es halógeno;

m se selecciona de entre 0, 1, 2, 3 y 4, donde cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante opcionalmente puede sustituirse con hasta dos grupos seleccionados de manera independiente de entre alquilo C₁₋₆ y halógeno;

n se selecciona de entre 0, 1 y 2;

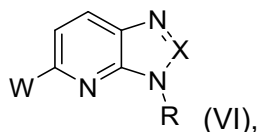
q se selecciona de entre 0, 1 y 2;

r se selecciona de entre 0 y 1; y

s se selecciona de entre 0, 1, 2 y 3;

Género VI:

Un compuesto de la Fórmula VI:

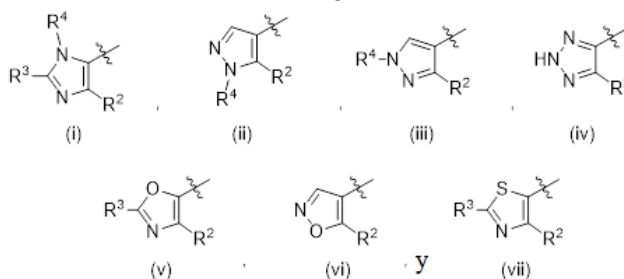


o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

W se selecciona de entre:

234



X es N o C- R^1 ;

R es alquilo C_1 - C_7 , cicloalquilo C_3 - C_7 , (alquilenio C_1 - C_7)-(cicloalquilo C_3 - C_7), $-SO_2-$ (alquilo C_1 - C_7) o $-SO_2-NR^5R^6$;

R^1 es hidrógeno, amino, metilo o $-N=CH(NMe)_2$;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de halo;

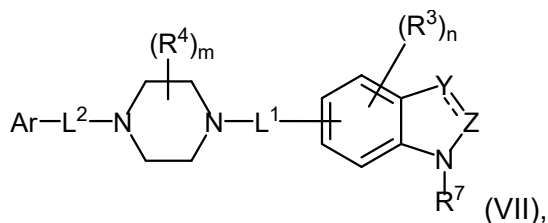
R^3 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_7 , cicloalquilo C_3 - C_7 o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo y trifluorometilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_7 ; y

R^5 y R^6 se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_7 ;

Género VII:

Un compuesto de Fórmula (VII):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

$\equiv$ representa un enlace simple o doble;

uno de Y y Z es CA o CR^8A y el otro es CR^1 , CR^1_2 , NR^6 o N;

donde:

cada R^1 es de manera independiente hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -arilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, alquilo- $OC(O)R$, $-SO_3R$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-SiR_3$ y $-NO_2$,

donde:

cada R es de manera independiente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo;

R^6 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo o heteroarilo, o es $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-alquilo-C(O)R$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$ o $-SiR_3$,

donde:

5 cada R es de manera independiente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo;

R^8 es H, halo, alquilo o alquenilo;

A es $-W_i-C(O)X_jY$,

donde:

Y es $C(O)R^2$, y

10 donde:

R^2 es hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de cadena recta o ramificada, cada uno opcionalmente sustituido con halo, alquilo, $-SR$, $-OR$, $-NR_2$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NRS(O)_2NR_2$, $-OC(O)NR_2$, $-CN$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$ o $-SiR_3$, donde cada R es de manera independiente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo, o

15 R^2 es $-OR$, $-NR_2$, $-NRCONR_2$, $-OC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2$, heteroarilalquilo, $-C(O)OR$, $-NRNR_2$, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilo-NR o $-NROR$,

donde:

20 cada R es de manera independiente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros seleccionado dentro del grupo que consiste en un anillo piperazina, un anillo morfolina, un anillo tiazolidina, un anillo oxazolidina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo azaciclopropano, un anillo azaciclobutano y un anillo azaciclooctano; y

25 donde dicho anillo opcionalmente se sustituye con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con halo, $-SR$, $-OR$, $-NR_2$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NRS(O)_2NR_2$, $-OC(O)NR_2$ o $-SiR_3$,

30 donde:

cada R es de manera independiente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente, y

35 cada uno de W y X es alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo sustituido o no sustituido, cada uno de

2-6 Å o

Y es tetrazol; 1,2,3-triazol; 1,2,4-triazol; o imidazol, y
cada uno de i y j es de manera independiente 0 o 1;

R^7 es $-H$ o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-alquilo-COR$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_2$, $-OR$, $-alquilo-SR$, $-alquilo-S(O)R$, $-alquilo-S(O)_2R$, $-alquilo-OC(O)R$, $-alquilo-C(O)OR$, $alquilo-CN$, $-alquilo-C(O)NR_2$ o $-SiR_3$,

donde cada R es de manera independiente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo o R^7 es metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, benciloximetilo o 2-metoxietiloxi metilo;

cada R^3 es de manera independiente halo, alquilo, $-OC(O)R$, $-OR$, $-NRC(O)R$, $-SR$ o $-NR_2$,
donde R es H, alquilo o arilo;

n es 0-3;

L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o alquilenio (1-4C);

L^2 es alquilenio (1-4C) o alquenilenio (2-4C) opcionalmente sustituido con uno o dos restos que se
selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo,
aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$,
 $-NRC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-alquilo-OC(O)R$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2CN$, $-CF_3$ y $-SiR_3$,

donde cada R es de manera independiente H, alquilo, alquenilo o arilo, y donde dos
sustituyentes en L^2 pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado no aromático
que incluya 0-3 heteroátomos que sean O, S y/o N y que contenga de 3 a 8 miembros, o
dichos sustituyentes pueden unirse para formar un resto carbonilo o una oxima, un éter de
oxima, un éster de oxima o un ketal de dicho resto carbonilo;

cada R^4 se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo,
alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-OCOR$, $-NRCOR$, $-NRCONR_2$, $-NRCOOR$, $-OCONR_2$, $-RCO$, $-COOR$, $-alquilo-OOCR$, $-SO_3R$, $-CONR_2$, $-SO_2NR_2$, $-NRSO_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-SiR_3$ y $-NO_2$, o

dos R^4 en posiciones adyacentes pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado,
aromático o no aromático, fusionado y opcionalmente sustituido que contenga 3-8
miembros, o R^4 es $=O$ o una oxima, un éter de oxima, un éster de oxima o un ketal suyo

donde cada R es de manera independiente H, alquilo, alquenilo o arilo;

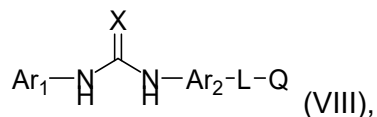
m es 0-4;

Ar es un grupo arilo sustituido con 0-5 sustituyentes que se seleccionan dentro del grupo que
consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo,
halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-$

OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -alquilo-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂CN, -CF₃, -SiR₃ y -NO₂, donde cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo y donde dos de dichos sustituyentes opcionales en posiciones adyacentes pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, fusionado y opcionalmente sustituido que contenga 3-8 miembros;

Género VIII:

Un compuesto de Fórmula (VIII):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde

Ar₁ es pirazol opcionalmente sustituido por uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es fenilo, naftilo quinolina, isoquinolina, tetahidronaftilo, tetahidroquinolina, tetrahydroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye con de uno a tres grupos R₂;

L es una cadena de carbono C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada saturada o insaturada;

donde uno o más grupos metileno opcionalmente se remplazan de manera independiente por O, N o S; y

donde dicho grupo enlazador opcionalmente se sustituye con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₋₄ ramificados o no ramificados que pueden sustituirse por uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona del grupo que consiste en:

a) piridina, pirimidina, piridina, imidazol, bencimidazol, oxazo[4,5-b]piridina e imidazo[4,5-b]piridina, que opcionalmente se sustituyen con de uno a tres grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono o di-(alquilo C₁₋₃)amino, alquilo C₁₋₆-S(O)_m y fenilamino donde el anillo fenilo opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

b) morfolina, tiomorfolina, sulfóxido de tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, piperidina, piperidinona y tetrahidropirimidona que opcionalmente se sustituyen con de uno a tres grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono o di-(alquilo C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₃, fenilamino-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃;

R₁ se selecciona dentro del grupo que consiste en:

5

10

15

20

25

30

35

a) alquilo C₃₋₁₀ ramificado o no ramificado, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, y opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de esos fenilos, naftilos o heterociclos se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, y se sustituye con de 0 a 5 grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₅₋₈, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₃ que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, NH₂C(O) y dialquilaminocarbonilo(C₁₋₃);

b) cicloalquilo C₃₋₇ que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente y que opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₃, o un análogo de ese grupo cicloalquilo donde de uno a grupos metileno del anillo se remplazan por grupos que se seleccionan de manera independiente de entre O, S, CHOH, >C=O, >C=S y NH;

c) alquenilo C₃₋₁₀ ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, y que opcionalmente se sustituye con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₅ ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o heterocíclicos, donde cada uno de esos grupos heterocíclicos se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y cada uno de esos grupos fenilo, naftilo o heterocíclico se sustituye con de 0 a 5 grupos que se seleccionan de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₃ que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, NH₂C(O), mono o dialquilaminocarbonilo(C₁₋₃);

d) cicloalquenilo C₅₋₇ que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, donde ese grupo cicloalquenilo opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;

e) ciano; y

f) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;

R_2 se selecciona dentro del grupo que consiste en:

a) alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, acetilo, aroilo, alcoxi C₁₋₄ ramificado o no ramificado, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, halógeno, metoxicarbonilo y fenilsulfonilo;

R_3 se selecciona dentro del grupo que consiste en:

a) un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico que se selecciona dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzpirazolilo, benztiofuranilo, cinolinilo, pterindinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo; donde ese grupo fenilo, naftilo o heterocíclico opcionalmente se sustituye con de uno a cinco grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo, heterociclo que se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenilo alquilo C₁₋₅, naftilo alquilo C₁₋₅, halo, hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₃ que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, feniloxi, naftiloxi, heteroarilo donde el resto heterocíclico se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C₁₋₃), fenilamino, naftilamino, heterociclilamino,

donde el resto heterocíclico se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, un mono o di-alquilo(C_{1-3}) aminocarbonilo, alquilo $\text{C}_{1-5}\text{-C}(\text{O})$ —alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-5} , mono o di-alquilamino(C_{1-3})—alquilo C_{1-5} , amino- $\text{S}(\text{O})_2$, di-alquilamino(C_{1-3})- $\text{S}(\text{O})_2$, R_4 —alquilo C_{1-5} , R_5 —alcoxi C_{1-5} , $\text{R}_6\text{-C}(\text{O})$ —alquilo C_{1-5} y R_7 —alquilo $\text{C}_{1-5}(\text{R}_8)\text{N}$;

b) un arilo fusionado que se selecciona dentro del grupo que consiste en benzociclobutano, indano, indano, dihidronaftilo, tetahidronaftilo, benzocicloheptano y benzociclohepteno, o un heterociclo fusionado que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol,

ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno, donde el anillo heterociclilo fusionado o arilo fusionado se sustituye con de 0 a 3 grupos que se seleccionan de manera independiente de entre fenilo naftilo y heterociclilo que se seleccionan dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, halo, ciano, alquiloxi C₁₋₃ que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, feniloxi, naftiloxi, heterociclioxi donde el resto heterociclilo se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C₁₋₃), fenilamino, naftilamino, heterocicilamino,

donde el resto heterociclilo se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente, NH₂C(O), un mono o di-alquilo(C₁₋₃) aminocarbonilo, alquilo C₁₋₄-OC(O), alquilo C₁₋₅-C(O)—alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C₁₋₅, mono o di-alquilamino(C₁₋₃)-alquilo C₁₋₅, R₉—alquilo C₁₋₅, R₁₀—alcoxi C₁₋₅, R₁₁—C(O)—alquilo C₁₋₅ y R₁₂—alquilo C₁₋₅(R₁₃)N;

c) cicloalquilo que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo,

donde el cicloalquilo opcionalmente se halogena parcial o totalmente y que opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;

d) cicloalquenilo C₅₋₇, que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo,

donde ese grupo cicloalquenilo opcionalmente se sustituye con 1-3 grupos alquilo C₁₋₃;

e) acetilo, aroilo, alcoxycarbonilalquilo fenilsulfonilo; y

f) alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado opcionalmente se halogena parcial o totalmente; o R₁ y R₂ se toman juntos para formar un anillo fenilo o piridinilo fusionado;

cada uno de R₈ y R₁₃ se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente;

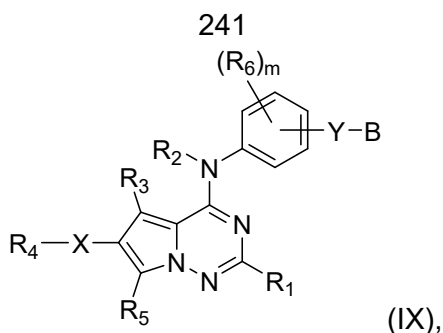
cada R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m 0, 1 o 2; y

X = O o S;

Género IX:

Un compuesto de Fórmula (IX):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

X se selecciona de entre $-O-$; $-OC(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-NR_8-$, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)NR_9-$, $-NR_8CO_2-$, $-NR_8SO_2-$, $-NR_8SO_2NR_9-$, $-SO_2NR_8-$, $-C(=O)NR_8-$, halógeno, nitro y ciano, o X está ausente;

Y es $-C(=O)NH-$, $-NR_{10a}CO-B^a$, $-NR_{10}CO_2-B^{aa}$, $-NR_{10}SO_2$ o $-SO_2NR_{10}$;

B^a y B^{aa} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en un cicloalquilo C_{3-7} , un heteroarilo de 5 miembros y un heterociclo de 5-6 miembros, donde el cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5 miembros o heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente se sustituye con 1-2 R_7 ;

donde:

(a) R_7 se une a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de B^a o B^{aa} cuando B^a o B^{aa} es un cicloalquilo sustituido, un heterociclo sustituido o un heteroarilo sustituido, y

(b) en cada aparición R_7 se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en keto ($=O$), alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido, ciano, $-SR_{20}$, $-OR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}SO_2R_{21}$, $-SO_2R_{19}$, $-SO_2NR_{20}R_{21}$, $-CO_2R_{20}$, $-C(=O)R_{20}$, $-C(=O)NR_{20}R_{21}$, $-OC(=O)R_{20}$, $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}C(=O)R_{21}$, $-NR_{20}CO_2R_{21}$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo; y/o

(c) cuando B^a o B^{aa} es cicloalquilo, dos grupos R_7 pueden unirse para formar un puente carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono, o dos grupos R_7 pueden unirse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo fusionado, donde dicho anillo fusionado a su vez opcionalmente se sustituye con de uno a tres R_{22} ;

B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o arilo sustituido con un R_{11} y 0-2 R_{12} , o

B se selecciona de entre $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_1 y R_5 se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}R_{14a}$, $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)R_{14a}$, $-NR_{14}CO_2R_{14a}$, $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$, halógeno, nitro y ciano;

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_3 es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, $-NH_2$ o $-NH(CH_3)$;

R_4 se selecciona de entre:

a) hidrógeno, siempre y cuando R_4 no sea hidrógeno si X es $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR_8CO_2-$ o $-NR_8SO_2-$;

b) alquilo, alqueno y alquino, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con keto y/o de uno a cuatro R_{17} ;

c) arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres R_{16} ; y

d) heterociclo y cicloalquilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con keto y/o de uno a tres R_{16} ; o

R_4 está ausente si X es halógeno, nitro o ciano;

R_6 se une a cualquier átomo de carbono disponible de anillos fenilo y en cada aparición se selecciona de manera independiente de entre alquilo, halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^e$, $-C(=O)R^e$, $-OC(=O)R^e$, $-SH$, $-SR^e$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-R'CO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR^e$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)(arilo)$, $-NHSO_2(arilo)$, $-NHSO_3(arilo)$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_3H$, $-SO_2(R^e)$, $-SO_3(R^e)$, $-SO_2NH_2$, fenilo, bencilo, $-O(arilo)$ y $-O(bencilo)$, donde:

R^e es alquilo, y

R^f es alqueno, y cada grupo alquilo, alqueno, arilo o bencilo de R_6 a su vez puede sustituirse de manera adicional por uno o dos R_{18} ;

R_8 y R_9 se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo;

R_{10} y R_{10a} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido, alcoxi y arilo;

R_{11} se selecciona de entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{12} se selecciona de entre alquilo, R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con keto ($=O$) y/o de uno a tres R_{17} ;

R_{13} y R_{13a} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

R_{14} , R_{14a} y R_{14b} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo, excepto cuando R_{14} se une a un grupo

243

sulfonilo tal como en $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$ y $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, en ese caso R_{14} no es hidrógeno; R_{16} se selecciona de entre alquilo, R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con keto ($=O$) y/o de uno a tres R_{17} ; R_{17} se selecciona de entre (a) halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, $-SR_{23}$, $-OR_{23}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}SO_2R_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{23}R_{24}$, $-CO_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-C(=O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}C(=O)R_{24}$, $-NR_{23}CO_2R_{24}$; (b) arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres R_{26} ; o (c) cicloalquilo o heterociclo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con uno o más de keto ($=O$) y 1-3 R_{26} ;

R_{18} y R_{26} se seleccionan de manera independiente de entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

R_{19} es alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , o heteroarilo o heterociclo de 5-6 miembros,

R_{20} y R_{21} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquilo sustituido, alqueno sustituido, fenilo, arilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo y heteroarilo de cinco a seis miembros;

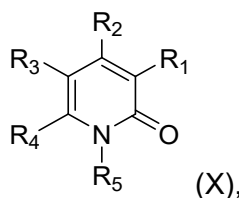
R_{22} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

R_{23} y R_{24} se seleccionan cada uno de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo;

R_{25} se selecciona de entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, ciclo alquilo y heterociclo; y m es 0, 1, 2 o 3;

Género X:

Un compuesto de Fórmula (X):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R_1 es halógeno sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, $-alquilo(C_1-C_6)-N(R)-CO_2R_{30}$, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-NR_6R_7$, $R_6R_7N-(alquilo C_1-C_6)-$, $-C(O)NR_6R_7$, $-alquilo(C_1-C_4)-C(O)NR_6R_7$, $-(alquilo C_1-C_4)-NRC(O)NR_{16}R_{17}$, haloalcoxi, alquilo, $-CN$, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi,

alcoxicarbonilo, fenilo, $-\text{SO}_2$ -fenilo donde los grupos fenilo y $-\text{SO}_2$ -fenilo opcionalmente se sustituyen con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente halógeno o $-\text{NO}_2$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$,

donde:

R_{16} y R_{17} son de manera independiente $-\text{H}$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o

R_{16} , R_{17} y el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo morfolinilo;

R_6 y R_7 son de manera independiente en cada aparición $-\text{H}$, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, alcanoilo, arilalquilo, arilalcoxi, alcoxicarbonilo, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{OH}$, alcoxi, alcoxialquilo, arilalcoxicarbonilo, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)-CO}_2\text{-alquilo}$, heteroarilalquilo o arilalcanoilo,

donde cada uno no se sustituye o se sustituye con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, alcoxi, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, $-\text{O-alcanoilo}$, alquilo, haloalquilo, carboxaldehído o haloalcoxi, o

R_6 , R_7 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo-S-óxido, tiomorfolinilo S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo que opcionalmente se sustituye con 1 o 2 grupos que son de manera independiente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxicarbonilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo o halógeno;

R_{30} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son de manera independiente $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

R_3 es $-\text{H}$, halógeno, alcoxicarbonilo, arilalcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalquilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$, arilalcoxi, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$, ariloxi, ariltio, tioalcoxi, ariltioalcoxi, alquenilo, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{NR}_6\text{R}_7\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ o alquilo,

donde:

la parte de arilo de arilalcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalquilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$, arilalcoxi, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$ y ariltioalcoxi no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, alcoxi, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi,

donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_4 es alquilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos que son de manera independiente $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})-$

alcoxi(C₁-C₆) o -NR₆R₇, arilalcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, haloalquilo, R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)-, -NR₆R₇, alcoxi, carboxaldehído, -C(O)NR₆R₇, CO₂R, alcoxialquilo o alcoxialcoxi, donde las partes de heteroarilo o arilo de los anteriores no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, hidroxil, alcoxi, alquilo, -CO₂-alquilo(C₁-C₆), -CONR₆R₇, -NR₆R₇, R₆R₇N-alquilo(C₁-C₆)-, nitro, haloalquilo o haloalcoxi; y

R₅ es H, arilo, arilalquilo, ariltioalquilo, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente arilalcoxicarbonilo, -NR₈R₉, halógeno, -C(O)NR₈R₉, alcoxycarbonilo, cicloalquilo C₃-C₇ o alcanoilo, alcoxi, alcoxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, amino, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquinilo, -SO₂-alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -alquilo-S-arilo, -alquilo-SO₂-arilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o alqueno opcionalmente sustituido con alcoxycarbonilo, donde:

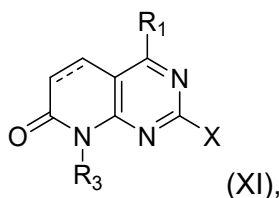
cada uno de los anteriores no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, arilalcoxi, tioalcoxi, alcoxycarbonilo, arilalcoxicarbonilo, CO₂R, CN, OH, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, amidinooxima, -NR₆R₇, -NR₈R₉, R₆R₇N-(alquilo C₁-C₆)-, carboxaldehído, SO₂ alquilo, -SO₂H, -SO₂NR₆R₇, alcanoilo donde la parte de alquilo opcionalmente se sustituye con OH, halógeno o alcoxi, -C(O)NR₆R₇, -(alquilo C₁-C₄)-C(O)NR₆R₇, amidino, haloalquilo, -(alquilo C₁-C₄)-NR₁₅C(O)NR₁₆R₁₇, -(alquilo C₁-C₄)-NR₁₅C(O)R₁₈, -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O- o haloalcoxi; donde:

R₁₅ es H o alquilo C₁-C₆; y

R₁₈ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -O-(alcanoilo C₂-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, dihidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆; amino alquilo C₁-C₆, mono o dialquilamino alquilo C₁-C₆;

Género XI:

Un compuesto de Fórmula (XI):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

==== es un enlace simple o doble;

R₁ es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R₂ es un resto que se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico y heterociclilalquilo C₁₋₁₀, donde cada resto, sin incluir el hidrógeno, opcionalmente se sustituye, o

R₂ es X₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o C(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

A₃ es hidrógeno o es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido; y donde A₁, A₂ y A₃, sin incluir el hidrógeno, opcionalmente se sustituyen de 1 a 4 veces por (CR₁₀R₂₀)_nOR₆;

R₃ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇alquilo C₁₋₁₀, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o heterociclilalquilo C₁₋₁₀, donde estos restos opcionalmente se sustituyen;

R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀;

R₁₀ y R₂₀ se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄ o (CH₂)_nN(R₂)₂;

X₁ es N(R₁₀), O, S(O)_m o CR₁₀R₂₀;

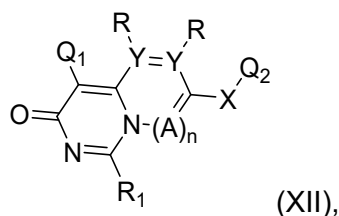
n es 0 o un número entero con un valor de 1 a 10;

m es 0 o un entero con un valor de 1 o 2; y

q es 0 o un número entero con un valor de 1 a 10;

Género XII:

Un compuesto de la Fórmula (XII):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

cada uno de Q₁ y Q₂ se selecciona de manera independiente de entre fenilo y sistemas de anillos heteroarilo de 5-6 miembros con un heteroátomo de nitrógeno;

Q₁ se sustituye con de 1 a 4 sustituyentes, que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con -NR'₂, -OR', -CO₂R' o -CONR'₂; -O-(C₁₋₃)-

247

alquilo; $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alquilo}$ sustituido con $-\text{NR}'_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$ o $-\text{CONR}'_2$; $-\text{NR}'_2$; $-\text{OCF}_3$; $-\text{CF}_3$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{CONR}'$; $-\text{SR}'$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{SCF}_3$; o $-\text{CN}$; y

Q₂ opcionalmente se sustituye con hasta 4 sustituyentes, que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alquilo recto o ramificado C_1-C_3 ; alquilo C_1-C_3 recto o ramificado sustituido con $-\text{NR}'$, $-\text{NR}'_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$ o $-\text{CONR}'_2$; $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alquilo}$; $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alquilo}$ sustituido con $-\text{NR}'$, $-\text{NR}'_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$ o $-\text{CONR}'_2$; $-\text{NR}'_2$; $-\text{OCF}_3$; $-\text{CF}_3$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{CONR}'$; $-\text{SR}'$; $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{SCF}_3$; o $-\text{CN}$;

donde R' se selecciona de entre hidrógeno, $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alquilo}$ o $(\text{C}_2-\text{C}_3)\text{-alqueno}$ o alquino; y

X se selecciona de entre $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R})-$ o $-\text{C}(\text{R})_2-$;

cada R se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) .

Y es C;

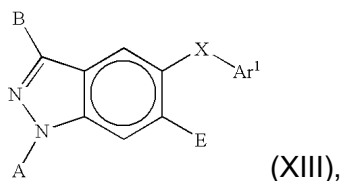
A es CR' ;

n es 1; y

R₁ se selecciona de entre hidrógeno, $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alquilo}$, $-\text{O}$ o $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alquilo}$; y

Género XIII:

Un compuesto de la Fórmula (XIII):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

A es $-\text{H}$, $-\text{OH}$, un grupo protector de amina, $-\text{Z}_n\text{-NR}^2\text{R}^3$, $-\text{Z}_n\text{-NR}^2(\text{C}=\text{O})\text{R}^2$, $-\text{Z}_n\text{-SO}_2\text{R}^2$, $-\text{Z}_n\text{-SOR}^2$, $-\text{Z}_n\text{-SR}^2$, $-\text{Z}_n\text{-OR}^2$, $-\text{Z}_n\text{-(C=O)R}^2$, $-\text{Z}_n\text{-(C=O)OR}^2$, $-\text{Z}_n\text{-O-(C=O)R}^2$, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, $-\text{Z}_n\text{-cicloalquilo}$, $-\text{Z}_n\text{-heterocicloalquilo}$ o $-\text{Z}_n\text{-Ar}^1$, donde dicho alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, $-\text{Z}_n\text{-cicloalquilo}$, $-\text{Z}_n\text{-heterocicloalquilo}$ o $-\text{Z}_n\text{-Ar}^1$ puede estar sustituido o no sustituido;

Z es alqueno de 1 a 4 carbonos, o alqueno o alquino, cada uno de 2 a 4 carbonos, donde dicho alqueno, alqueno o alquino puede estar sustituido o no sustituido;

R² y R³ son de manera independiente $-\text{H}$, $-\text{OH}$, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalqueno, heteroalquino, alcoxi, heteroalcoxi, $-\text{Z}_n\text{-}$

cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo o $-Z_n$ -Ar¹,

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

R² junto con R³ y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 1 o más heteroátomos en dicho anillo, donde dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y donde dicho heterociclo puede fusionarse a un anillo aromático;

B es -H, -NH₂ o metilo sustituido o no sustituido;

E es $-Z_n$ -NR²R³, $-Z_n$ -(C=O)R⁴, $-Z_n$ -(C=O)R⁵, $-Z_n$ -NR⁵(C=O)R⁵, $-Z_n$ -O(C=O)R⁵, $-Z_n$ -OR⁵, $-Z_n$ -SO₂R⁵, $-Z_n$ -SOR⁵, $-Z_n$ -SR⁵ o $-Z_n$ -NH(C=O)NHR⁵;

R⁴ es -NH(CHR⁶)(CH₂)_mOR⁵, donde m es un número entero de 1 a 4, o -NR²R³;

R⁵ es -H, -OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo o $-Z_n$ -Ar¹,

donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo o $-Z_n$ -

Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácido natural, $-Z_n$ -NR²R³, Z_n -OR⁵, Z_n -SO₂R⁵, Z_n -SOR⁵ o Z_n -SR⁵;

y

n es 0 o 1,

donde el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4, y

el inhibidor de la cinasa p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o la expresión de uno o más genes posteriores en las células del sujeto.

62. El método de la reivindicación 61, donde el trastorno está asociado a la expresión del gen DUX4.

63. El método de la reivindicación 62, donde la expresión del gen DUX4 es el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

64. El método de la reivindicación 62, donde el inhibidor de la cinasa p38 reduce uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre *MBD3L2*, *ZSCAN4*, *LEUTX*, *PRAMEF2*, *TRIM43* y *KHDC1L*.

65. El método de la reivindicación 61, donde un modulador de la transcripción de DUX4 y los genes posteriores *ZSCAN4*, *LEUTX*, *PRAMEF2*, *TRIM43*, *MBD3L2*, *KHDC1L*, *RFPL2*, *CCNA1*, *SLC34A2*, *TPRX1*, *PRAMEF20*, *TRIM49*, *PRAMEF4*, *PRAME6*, *PRAMEF15* o *ZNF280A* es

inhibido por la cinasa p38.

66. El método de la reivindicación 61, donde las células son células musculares.

67. El método de la reivindicación 66, donde las células musculares son células musculares de diferenciación terminal.

68. El método de la reivindicación 61, donde las células tienen un mayor nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o de un polipéptido codificado por el o los genes posteriores seleccionados como dianas, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas en una célula de control.

69. El método de la reivindicación 61, donde las células están asociadas a una distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).

70. El método de la reivindicación 61, donde las células comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

71. El método de la reivindicación 70, donde la célula comprende ≤ 7 repeticiones de *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 61, donde las células comprenden una o más mutaciones en un *gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de cromosomas (SMCHD1)*.

73. El método de la reivindicación 72, donde las células comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.

74. El método de la reivindicación 61, donde la expresión o la actividad de la proteína p38 se reduce al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % a partir de la administración del inhibidor de la cinasa p38.

75. El método de la reivindicación 61, donde se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción o la presencia de genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2 o KHDC1L.

76. El método de la reivindicación 61, donde las células musculares comprenden una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la cinasa p38.

77. El método de la reivindicación 76, donde la matriz de *D4Z4* desregulada comprende menos de 11 unidades de repetición.

78. El método de la reivindicación 61, que comprende además medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4 y uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2 y KHDC1L del sujeto antes de la administración,

donde los niveles de expresión elevados indican el trastorno.

79. El método de la reivindicación 61, que comprende además medir el nivel de expresión de uno o más de los siguientes: DUX4 y uno o más genes posteriores que se seleccionan de entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2 y KHDC1L del sujeto antes y después de la administración, donde un cambio en la expresión de uno o más de DUX4 y genes posteriores indica la eficacia del tratamiento.

80. El método de la reivindicación 61, donde el DUX4 es DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).

81. El método de la reivindicación 61, donde las células comprenden una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35.

82. El método de la reivindicación 81, donde la matriz de *D4Z4* comprende menos de 11 unidades de repetición.

83. El método de la reivindicación 61, donde el agente inhibidor de la cinasa p38 se combina con otro agente farmacéutico para el tratamiento de la FSHD.

84. El método de la reivindicación 61, donde la administración provoca una disminución de la degeneración muscular en el sujeto.

85. El método de la reivindicación 61, donde la administración provoca una reducción de la apoptosis de las células musculares en el sujeto.

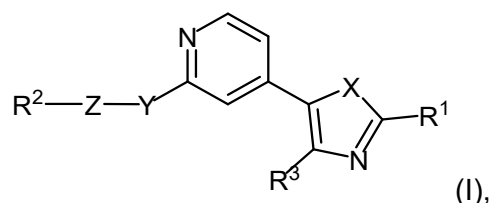
86. El método de la reivindicación 85, donde las células musculares son de diferenciación terminal.

87. Un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD), donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un inhibidor de la cinasa p38,

donde el inhibidor de la cinasa p38 está caracterizado por el Género I, Género II, Género III, Género IV, Género V, Género VI, Género VII, Género VIII, Género IX, Género X, Género XI, Género XII o Género XIII:

Género I:

Un compuesto opcionalmente N-oxidado de la Fórmula (I):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R¹ se selecciona de entre:

(i) hidrógeno,

(ii) un grupo que se selecciona de entre un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} y aralquilo C_{7-16} ,

donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} o aralquilo C_{7-16} opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro de un Grupo de sustituyentes A,

(iii) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$,

donde:

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} o aralquilo C_{7-16} ,

donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} o aralquilo C_{7-16} opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A,

R^6 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^7 es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , un arilo C_{6-14} o aralquilo C_{7-16} ,

donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} o aralquilo C_{7-16} opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

(iv) un grupo amino opcionalmente sustituido con sustituyentes que se seleccionan de entre:

(a) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} o aralquilo C_{7-16} , donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-14} y un aralquilo C_{7-16} opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A,

(b) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$, y

(c) alquilideno C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A

R^2 es un arilo C_{6-14} monocíclico o policíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A;

R^3 es hidrógeno o arilo C_{6-14} , donde el arilo C_{6-14} opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A;

X es $-S-$, $S(O)-$ o $S(O)_2-$;

Y es un enlace, $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, $S(O)_2-$ o NR^4 ,

donde R^4 es:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ o aralquilo C₇₋₁₆, donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₄ y aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

(c) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$;

Z es un enlace, alquilenilo C₁₋₁₅, alquenilenilo C₂₋₁₆ o alquinilenilo C₂₋₁₆,

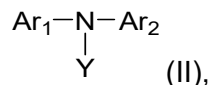
donde el alquilenilo C₁₋₁₅, alquenilenilo C₂₋₁₆ o alquinilenilo C₂₋₁₆ opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan dentro del Grupo de sustituyentes A, o

un sustituyente del Grupo de sustituyentes A se selecciona de entre: oxo, halógeno, alquilendioxi

C₁₋₃, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente halogenado, carboxi alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente halogenado, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente halogenado, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente halogenado, alcoxi C₁₋₆-carbonilo-alcoxi C₁₋₆, hidroxi, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, mercapto, alquiltio C₁₋₆ opcionalmente halogenado, ariltio C₆₋₁₄, aralquiltio C₇₋₁₆, amino, mono-alquilamino C₁₋₆, mono-arilamino C₆₋₁₄, di-alquilamino C₁₋₆, di-arilamino C₆₋₁₄, formilo, carboxi, alquilo C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, arilo C₆₋₁₄-carbonilo, aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo, ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo, aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, di-alquilo C₁₋₆-carbamoilo, arilo C₆₋₁₄-carbamoilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilsulfonilo C₆₋₁₄, alquilsulfinilo C₁₋₆, arilsulfinilo C₆₋₁₄, formilamino, alquilo C₁₋₆-carbonilamino, arilo C₆₋₁₄-carbonilamino, alcoxi C₁₋₆-carbonilamino, alquilsulfonilamino C₁₋₆, arilsulfonilamino C₆₋₁₄, alquilo C₁₋₆-carboniloxi, arilo C₆₋₁₄-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carboniloxi, mono-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, di-alquilo C₁₋₆-carbamoiloxi, arilo C₆₋₁₄-carbamoiloxi, sulfo, sulfamoilo, sulfinamoilo y sulfenamoilo;

Género II:

Un compuesto de la Fórmula (II):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

Ar₁ y Ar₂ son cada uno de manera independiente arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado con un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado con 0-4 heteroátomos, siempre y cuando Ar₁ o Ar₂ sea heteroarilo;

donde el arilo o heteroarilo opcionalmente se sustituye con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alifático C₁-C₆ opcionalmente

sustituido con $-N(R')_2$,
 $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-SO_2N(R')_2$,
 $-N=CH-N(R')_2$ o $-OPO_3H_2$; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$,
 $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-SO_2N(R')_2$,
 $-N=CH-N(R')_2$ o $-OPO_3H_2$; $-Ar_3$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-OR'$; $-SR'$; $-SO_2N(R')_2$; $-OSO_2R'$;
 $-SCF_3$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R')_2$; $-CO_2R'$; $-CO_2N(R')_2$; $-C(O)N(R')_2$; $-NR'C(O)R'$;
 $-NR'CO_2R'$; $-NR'C(O)C(O)R'$; $-NR'SO_2R'$; $-OC(O)R'$; $-NR'C(O)R^2$; $-NR'CO_2R^2$;
 $-NR'C(O)C(O)R^2$; $-NR'C(O)N(R')_2$; $-OC(O)N(R')_2$; $-NR'SO_2R^2$; $-NR'R^2$; $-N(R^2)_2$,
 $-OC(O)R^2$; $-OPO_3H_2$; y $-N=CH-N(R')_2$;

R' se selecciona de entre hidrógeno; alifático C_1-C_6 ; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo, alcoxi C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, hidroxilo y alifático C_1-C_6 ;

R^2 es un alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$ o $-SO_2N(R')_2$; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$ o $-SO_2N(R')_2$;

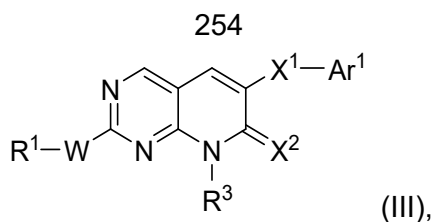
Ar_3 es un sistema de anillo arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado con un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado con 0-4 heteroátomos,

donde Ar_3 opcionalmente se sustituye en uno o más átomos del anillo con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alifático C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N=C-N(R')_2$ o $-OPO_3H_2$; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-N=C-N(R')_2$ o $-OPO_3H_2$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-OR'$; $-SR'$; $-SO_2N(R')_2$; $-OSO_2R'$; $-SCF_3$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R')_2$; $-CO_2R'$; $-CO_2N(R')_2$; $-C(O)N(R')_2$; $-NR'C(O)R'$; $-NR'CO_2R'$; $-NR'C(O)C(O)R'$; $-NR'SO_2R'$; $-OC(O)R'$; $-NR'C(O)R^2$; $-NR'CO_2R^2$; $-NR'C(O)C(O)R^2$; $-NR'C(O)N(R')_2$; $-OC(O)N(R')_2$; $-NR'SO_2R^2$; $-NR'R^2$; $-N(R^2)_2$; $-OC(O)R^2$; $-OPO_3H_2$; y $-N=C-N(R')_2$; y

Y es $-C(O)-NH_2$;

Género III:

Un compuesto de la Fórmula III:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilsustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, R¹²-SO₂-heterocicloamino, -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹, (heterociclil)(cicloalquil)alquilo, o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

donde:

R¹² es haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo,

Y¹ e Y² cada uno de manera independiente se encuentra ausente o es un grupo alquileno,

y

R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino,

W es NR²;

X¹ es O, NR⁴, S o CR⁵R⁶, o C=O,

donde:

R⁴ es hidrógeno o alquilo, y

R⁵ y R⁶ son cada uno de manera independiente hidrógeno o alquilo;

X² es O o NR⁷,

donde R⁷ es hidrógeno o alquilo;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloalcoxycarbonilo o —R²¹—R²²,

donde:

R²¹ es alquileno o —C(=O)—, y

R²² es alquilo o alcoxi;

R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileno-C(O)—R³¹, amino, monoalquilamino, dialquilamino o NR³²—Y³—R³³,

donde:

R³¹ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino, y

Y³ es —C(O)—, —C(O)O—, —C(O)N(R³⁴)—, —S(O)₂—, o —S(O)₂N(R³⁵)—,

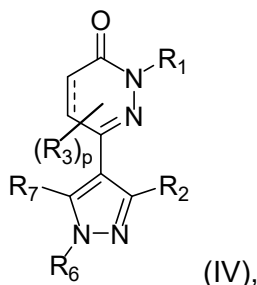
donde:

R^{34} es hidrógeno o alquilo, y

R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

Género IV:

Un compuesto de la Fórmula (IV):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R^1 se selecciona dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

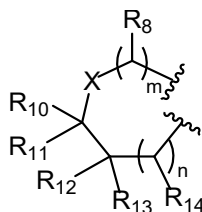
R^2 se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^3 es alquilo inferior;

p es 0, 1 o 2;

$\equiv$ es un enlace simple o doble; y

R^6 y R^7 se toman juntos para formar un grupo de la Fórmula:



donde:

R^8 es hidrógeno, y

X es oxígeno o $N-R^9$, donde R^9 es hidrógeno, alcanoilo inferior sustituido o no sustituido o alquilo inferior sustituido o no sustituido; o

R^8 y R^9 pueden tomarse juntos para formar un enlace; y

m y n son cada uno de manera independiente 0, 1 o 2;

R^{10} y R^{12} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, formilo, ciano, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino

sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido y aciloxi sustituido o no sustituido, o

R^9 y R^{10} pueden tomarse juntos para formar alquileo inferior o un enlace; y

R^{11} , R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de manera independiente entre sí dentro del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxi y alcóxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido, o

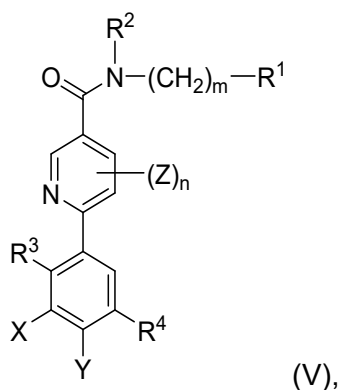
R^{10} y R^{11} o R^{12} y R^{13} se toman juntos para formar oxo, hidroxiimino, alquileo inferior sustituido o no sustituido donde uno o más carbonos pueden remplazarse por uno o más heteroátomos, o alquilideno inferior sustituido o no sustituido, o

R^{11} y R^{12} o R^{13} y R^{14} pueden tomarse juntos para formar un enlace; y

siempre y cuando $n=1$ y R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} sean de manera simultánea hidrógeno, R^9 es alquilo inferior sustituido o no sustituido o alcanoilo inferior sustituido o no sustituido;

Género V:

Un compuesto de la Fórmula (V):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R^1 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hasta tres grupos que se seleccionan de entre alcoxi C_{1-6} , halógeno e hidroxí, alquenoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos que se seleccionan de entre R^5 y R^6 , y heteroarilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos que se seleccionan de entre R^5 y R^6 ,

R^2 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} , o

$-(CH_2)_mR^1$ y R^2 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por hasta tres

grupos alquilo C₁₋₆;

R³ es cloro o metilo;

R⁴ es –NH–CO–R⁷ o –CO–NH–(CH₂)_q–R⁸;

R⁵ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, –(CH₂)_q–cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, –CONR⁹R¹⁰, –NHCOR¹⁰, –SO₂NHR⁹, (CH₂)_sNHSO₂R¹⁰, halógeno, –CN, –OH, –(CH₂)_sNR¹¹R¹² y trifluorometilo;

R⁶ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y –(CH₂)_sNR¹¹R¹²;

R⁷ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, –(CH₂)_q–cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, –(CH₂)_r–heteroarilo opcionalmente sustituido por R¹³ y/o R¹⁴, y –(CH₂)_r–fenilo opcionalmente sustituido por R¹³ y/o R¹⁴;

R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, –CONHR⁹, fenilo opcionalmente sustituido por R¹³ y/o R¹⁴, y heteroarilo opcionalmente sustituido por R¹³ y/o R¹⁴;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno de manera independiente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o R⁹ y R¹⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre oxígeno, azufre y N–R¹⁵, donde el anillo puede sustituirse por hasta dos grupos alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y –(CH₂)_q–cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

R₁₂ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o

R¹¹ y R¹², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona de entre oxígeno, azufre y N–R¹⁵;

R¹³ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, –(CH₂)_q–cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, –CONR⁹R¹⁰, –NHCOR¹⁰, halógeno, –CN, –(CH₂)_sNR¹¹R¹², trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹⁴;

R¹⁴ se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y –NR¹¹R¹²;

R¹⁵ se selecciona de entre hidrógeno y metilo;

X e Y se seleccionan cada uno de manera independiente de entre hidrógeno, metilo y halógeno;

Z es halógeno;

m se selecciona de entre 0, 1, 2, 3 y 4, donde cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante opcionalmente puede sustituirse con hasta dos grupos seleccionados de manera

independiente de entre alquilo C₁₋₆ y halógeno;

n se selecciona de entre 0, 1 y 2;

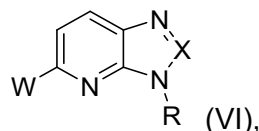
q se selecciona de entre 0, 1 y 2;

r se selecciona de entre 0 y 1; y

s se selecciona de entre 0, 1, 2 y 3;

Género VI:

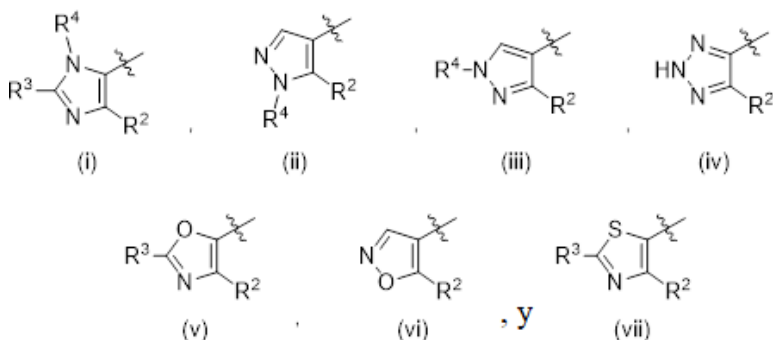
Un compuesto de la Fórmula VI:



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

W se selecciona de entre:



X es N o C–R¹;

R es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, (alquileo C₁₋₇)-(cicloalquilo C₃₋₇), –SO₂– (alquilo C₁₋₇) o –SO₂–NR⁵R⁶;

R¹ es hidrógeno, amino, metilo o –N=CH(NMe)₂;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de halo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre halo y trifluorometilo;

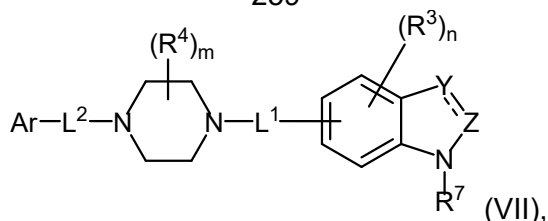
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇; y

R⁵ y R⁶ se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇;

Género VII:

Un compuesto de Fórmula (VII):

259



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

— representa un enlace simple o doble;

uno de Y y Z es CA o CR⁸A y el otro es CR¹, CR¹₂, NR⁶ o N;

donde:

cada R¹ es de manera independiente hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, —NH-arilo, halo, —OR, —NR₂, —SR, —S(O)R, —S(O)₂R, —OC(O)R, —NRC(O)R, —NRC(O)NR₂, —NRC(O)OR, —OC(O)NR₂, —C(O)R, —C(O)OR, alquilo-OC(O)R, —SO₃R, —C(O)NR₂, —S(O)₂NR₂, —NRS(O)₂NR₂, —CN, —CF₃, —SiR₃ y —NO₂,

donde:

cada R es de manera independiente —H, alquilo, alquenilo o arilo;

R⁶ es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo o heteroarilo, o es —S(O)R, —S(O)₂R, —C(O)R, —C(O)OR, —alquilo-C(O)R, —S(O)₂OR, —C(O)NR₂, —S(O)₂NR₂, —CN, —CF₃ o —SiR₃,

donde:

cada R es de manera independiente —H, alquilo, alquenilo o arilo;

R⁸ es H, halo, alquilo o alquenilo;

A es —W_i—C(O)X_jY,

donde:

Y es C(O)R², y

donde:

R² es hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de cadena recta o ramificada, cada uno opcionalmente sustituido con halo, alquilo, —SR, —OR, —NR₂, —OC(O)R, —NRC(O)R, —NRC(O)NR₂, —NRS(O)₂R, —NRS(O)₂NR₂, —OC(O)NR₂, —CN, —C(O)OR, —C(O)NR₂, —C(O)R o —SiR₃, donde cada R es de manera independiente —H, alquilo, alquenilo o arilo, o

R² es —OR, —NR₂, —NRCONR₂, —OC(O)NR₂, —NRS(O)₂NR₂, heteroarilalquilo, —C(O)OR, —NRNR₂, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilo-NR o —NROR,

donde:

cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros seleccionado dentro del grupo que consiste en un anillo piperazina, un anillo morfolina, un anillo tiazolidina, un anillo oxazolidina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo azaciclopropano, un anillo azaciclobutano y un anillo azaciclooctano; y

donde dicho anillo opcionalmente se sustituye con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con halo, -SR, -OR, -NR₂, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NRS(O)₂NR₂, -OC(O)NR₂ o -SiR₃,

donde:

cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo, o dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente, y

cada uno de W y X es alquilenilo, alquenileno o alquinileno sustituido o no sustituido, cada uno de 2-6 Å o

Y es tetrazol; 1,2,3-triazol; 1,2,4-triazol; o imidazol, y

cada uno de i y j es de manera independiente 0 o 1;

R⁷ es -H o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -alquilo-COR, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -NR₂, -OR, -alquilo-SR, -alquilo-S(O)R, -alquilo-S(O)₂R, -alquilo-OC(O)R, -alquilo-C(O)OR, alquilo-CN, -alquilo-C(O)NR₂ o -SiR₃,

donde cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo o R⁷ es metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, benciloximetilo o 2-metoxietiloxi metilo;

cada R³ es de manera independiente halo, alquilo, -OC(O)R, -OR, -NRC(O)R, -SR o -NR₂, donde R es H, alquilo o arilo;

n es 0-3;

L¹ es -C(O)-, -S(O)₂- o alquilenilo (1-4C);

L² es alquilenilo (1-4C) o alquenileno (2-4C) opcionalmente sustituido con uno o dos restos que se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, -NH-arilo, halo, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -alquilo-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂CN, -CF₃ y -SiR₃,

donde cada R es de manera independiente H, alquilo, alquenilo o arilo, y donde dos sustituyentes en L² pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado no aromático que incluya 0-3 heteroátomos que sean O, S y/o N y que contenga de 3 a 8 miembros, o dichos sustituyentes pueden unirse para formar un resto carbonilo o una oxima, un éter de oxima, un éster de oxima o un ketal de dicho resto carbonilo;

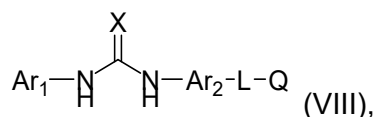
cada R⁴ se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, -NH-arilo, halo, -OR, -NR₂, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, -RCO, -COOR, -alquilo-OOCR, -SO₃R, -CONR₂, -SO₂NR₂, -NRSO₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃ y -NO₂, o dos R⁴ en posiciones adyacentes pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, fusionado y opcionalmente sustituido que contenga 3-8 miembros, o R⁴ es =O o una oxima, un éter de oxima, un éster de oxima o un ketal suyo donde cada R es de manera independiente H, alquilo, alquenilo o arilo;

m es 0-4;

Ar es un grupo arilo sustituido con 0-5 sustituyentes que se seleccionan dentro del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, -NH-arilo, halo, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -alquilo-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂CN, -CF₃, -SiR₃ y -NO₂, donde cada R es de manera independiente -H, alquilo, alquenilo o arilo y donde dos de dichos sustituyentes opcionales en posiciones adyacentes pueden unirse para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, fusionado y opcionalmente sustituido que contenga 3-8 miembros;

Género VIII:

Un compuesto de Fórmula (VIII):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde

Ar₁ es pirazol opcionalmente sustituido por uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es fenilo, naftilo, quinolina, isoquinolina, tetahidronaftilo, tetahidroquinolina, tetrahydroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye con de uno a tres grupos R₂;

L es una cadena de carbono C₁₋₁₀ ramificada o no ramificada saturada o insaturada;

donde uno o más grupos metileno opcionalmente se remplazan de manera independiente por O, N o S; y

donde dicho grupo enlazador opcionalmente se sustituye con 0-2 grupos oxo y uno o más alquilos C₁₄ ramificados o no ramificados que pueden sustituirse por uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona del grupo que consiste en:

a) piridina, pirimidina, piridina, imidazol, bencimidazol, oxazo[4,5-b]piridina e imidazo[4,5-b]piridina, que opcionalmente se sustituyen con de uno a tres grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono o di-(alquilo C₁₋₃)amino, alquilo C₁₋₆-S(O)_m y fenilamino donde el anillo fenilo opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

b) morfolina, tiomorfolina, sulfóxido de tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, piperidina, piperidinona y tetrahidropirrimidona que opcionalmente se sustituyen con de uno a tres grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, mono o di-(alquilo C₁₋₃)amino-alquilo C₁₋₃, fenilamino-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃;

R₁ se selecciona dentro del grupo que consiste en:

a) alquilo C₃₋₁₀ ramificado o no ramificado, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, y opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos fenilo, naftilo o heterocíclicos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo; cada uno de esos fenilos, naftilos o heterociclos se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, y se sustituye con de 0 a 5 grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₅₋₈, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₃ que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, NH₂C(O) y dialquilaminocarbonilo(C₁₋₃);

b) cicloalquilo C₃₋₇ que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente y que opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₃, o un análogo de ese grupo cicloalquilo donde de uno a grupos metileno del anillo se remplazan por grupos que se seleccionan de manera independiente de entre O, S, CHOH, >C=O, >C=S y NH;

c) alqueno C3-10 ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, y que opcionalmente se sustituye con de uno a tres grupos alquilo C1-5 ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o heterocíclicos, donde cada uno de esos grupos heterocíclicos se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, y cada uno de esos grupos fenilo, naftilo o heterocíclico se sustituye con de 0 a 5 grupos que se seleccionan de entre halógeno, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₃ que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, NH₂C(O), mono o dialquilaminocarbonilo(C₁₋₃);

d) cicloalquenilo C₅₋₇ que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, donde ese grupo cicloalquenilo opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₃;

e) ciano; y

f) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;

R_2 se selecciona dentro del grupo que consiste en:

a) alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, acetilo, aroilo, alcoxi C₁₋₄ ramificado o no ramificado, que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, halógeno, metoxicarbonilo y fenilsulfonilo;

R_3 se selecciona dentro del grupo que consiste en:

a) un grupo fenilo, naftilo o heterocíclico que se selecciona dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzpirazolilo, benztiofuranilo, cinolinilo, pterindinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo e indazolilo; donde ese grupo fenilo, naftilo o heterocíclico opcionalmente se sustituye con de uno a cinco grupos que se seleccionan dentro del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo, heterociclo que se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenilo alquilo C₁₋₅, naftilo alquilo C₁₋₅, halo, hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₃ que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente, feniloxi,

naftiloxi, heteroarilo donde el resto heterocíclico se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C₁₋₃), fenilamino, naftilamino, heterocicililamino,

donde el resto heterociclilo se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente, NH₂C(O), un mono o di-alquilo(C₁₋₃) aminocarbonilo, alquilo C₁₋₅-C(O)—alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₅, mono o di-alquilamino(C₁₋₃)-alquilo C₁₋₅, amino-S(O)₂, di-alquilamino(C₁₋₃)-S(O)₂, R₄—alquilo C₁₋₅, R₅—alcoxi C₁₋₅, R₆—C(O)—alquilo C₁₋₅ y R₇—alquilo C₁₋₅(R₈)N;

b) un arilo fusionado que se selecciona dentro del grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indanilo, dihidronaftilo, tetahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclilo fusionado que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno,

donde el anillo heterociclilo fusionado o arilo fusionado se sustituye con de 0 a 3 grupos que se seleccionan de manera independiente de entre fenilo naftilo y heterociclilo que se seleccionan dentro del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo e isotiazolilo, alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, halo, ciano, alquilo C₁₋₃ que opcionalmente se halogena parcial o totalmente, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi donde el resto heterociclilo se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente en la presente, nitro, amino, mono o di-alquilamino(C₁₋₃), fenilamino, naftilamino, heterocicililamino,

donde el resto heterociclilo se selecciona dentro del grupo descrito anteriormente, NH₂C(O), un mono o di-alquilo(C₁₋₃) aminocarbonilo, alquilo C₁₋₄-OC(O), alquilo C₁₋₅-C(O)—alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, un amino-alquilo C₁₋₅, mono o di-alquilamino(C₁₋₃)-alquilo C₁₋₅, R₉—alquilo C₁₋₅, R₁₀—alcoxi C₁₋₅, R₁₁—C(O)—alquilo C₁₋₅ y R₁₂—alquilo C₁₋₅(R₁₃)N;

c) cicloalquilo que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo,

donde el cicloalquilo opcionalmente se halogena parcial o totalmente y que opcionalmente

265

puede sustituirse con de uno a tres grupos alquilo C_{1-3} ;

d) cicloalquenilo C_{5-7} , que se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo,

donde ese grupo cicloalquenilo opcionalmente se sustituye con 1-3 grupos alquilo C_{1-3} ;

e) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo fenilsulfonilo; y

f) alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado opcionalmente se halogena parcial o totalmente; o R_1 y R_2 se toman juntos para formar un anillo fenilo o piridinilo fusionado;

cada uno de R_8 y R_{13} se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado que opcionalmente puede halogenarse parcial o totalmente;

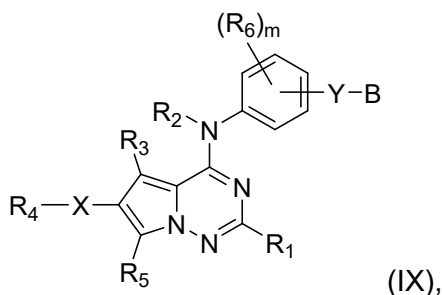
cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m 0, 1 o 2; y

$X = O$ o S ;

Género IX:

Un compuesto de Fórmula (IX):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

X se selecciona de entre $-O-$, $-OC(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-NR_8-$, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)NR_9-$, $-NR_8CO_2-$, $-NR_8SO_2-$, $-NR_8SO_2NR_9-$, $-SO_2NR_8-$, $-C(=O)NR_8-$, halógeno, nitro y ciano, o X está ausente;

Y es $-C(=O)NH-$, $-NR_{10a}CO-B^a$, $-NR_{10}CO_2-B^{aa}$, $-NR_{10}SO_2$ o $-SO_2NR_{10}$;

B^a y B^{aa} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en un cicloalquilo C_{3-7} , un heteroarilo de 5 miembros y un heterociclo de 5-6 miembros, donde el cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5 miembros o heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente se sustituye con 1-2 R_7 ;

donde:

(a) R_7 se une a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de B^a o B^{aa} cuando B^a o B^{aa} es un cicloalquilo sustituido, un heterociclo sustituido o un heteroarilo sustituido, y

(b) en cada aparición R_7 se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en keto ($=O$), alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido, ciano, $-SR_{20}$, $-OR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}SO_2R_{21}$, $-SO_2R_{19}$, $-SO_2NR_{20}R_{21}$, $-CO_2R_{20}$, $-C(=O)R_{20}$, $-C(=O)NR_{20}R_{21}$, $-OC(=O)R_{20}$, $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}C(=O)R_{21}$, $-NR_{20}CO_2R_{21}$, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo; y/o

(c) cuando B^a o B^{aa} es cicloalquilo, dos grupos R_7 pueden unirse para formar un puente carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono, o dos grupos R_7 pueden unirse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo fusionado, donde dicho anillo fusionado a su vez opcionalmente se sustituye con de uno a tres R_{22} ;

B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o arilo sustituido con un R_{11} y 0-2 R_{12} , o

B se selecciona de entre $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$ y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_1 y R_5 se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}R_{14a}$, $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)R_{14a}$, $-NR_{14}CO_2R_{14a}$, $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$, halógeno, nitro y ciano;

R_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_3 es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, $-NH_2$ o $-NH(CH_3)$;

R_4 se selecciona de entre:

a) hidrógeno, siempre y cuando R_4 no sea hidrógeno si X es $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR_8CO_2-$ o $-NR_8SO_2-$;

b) alquilo, alqueno y alquino, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con keto y/o de uno a cuatro R_{17} ;

c) arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres R_{16} ; y

d) heterociclo y cicloalquilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con keto y/o de uno a tres R_{16} ; o

R_4 está ausente si X es halógeno, nitro o ciano;

R_6 se une a cualquier átomo de carbono disponible de anillos fenilo y en cada aparición se selecciona de manera independiente de entre alquilo, halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^e$, $-$

$C(=O)R^e$, $-OC(=O)R^e$, $-SH$, $-SR^e$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-R^fCO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR^e$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)(arilo)$, $-NHSO_2(arilo)$, $-NHSO_3(arilo)$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_3H$, $-SO_2(R^e)$, $-SO_3(R^e)$, $-SO_2NH_2$, fenilo, bencilo, $-O(arilo)$ y $-O(bencilo)$,

donde:

- 5 R^e es alquilo, y
- R^f es alquilenio, y cada grupo alquilo, alquilenio, arilo o bencilo de R_6 a su vez puede sustituirse de manera adicional por uno o dos R_{18} ;
- R_8 y R_9 se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo;
- 10 R_{10} y R_{10a} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido, alcoxi y arilo;
- R_{11} se selecciona de entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R_{12} se selecciona de entre alquilo, R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con keto ($=O$) y/o de uno a tres R_{17} ;
- 15 R_{13} y R_{13a} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;
- R_{14} , R_{14a} y R_{14b} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo, excepto cuando R_{14} se une a un grupo sulfonilo tal como en $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$ y $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, en ese caso R_{14} no es hidrógeno;
- R_{16} se selecciona de entre alquilo, R_{17} y alquilo C_{1-4} sustituido con keto ($=O$) y/o de uno a tres R_{17} ;
- 20 R_{17} se selecciona de entre (a) halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, $-SR_{23}$, $-OR_{23}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}SO_2R_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{23}R_{24}$, $-CO_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-C(=O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}C(=O)R_{24}$, $-NR_{23}CO_2R_{24}$; (b) arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con de uno a tres R_{26} ; o (c) cicloalquilo o heterociclo, cualquiera de los cuales opcionalmente puede sustituirse con uno o
- 25 más de keto ($=O$) y 1-3 R_{26} ;
- R_{18} y R_{26} se seleccionan de manera independiente de entre alquilo C_{1-6} , alquilenio C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio C_{1-4} , fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;
- R_{19} es alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , o heteroarilo o heterociclo de 5-6 miembros,
- 30 R_{20} y R_{21} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenio, alquilo sustituido, alquilenio sustituido, fenilo, arilo, cicloalquilo C_{3-7} y heterociclo y heteroarilo de cinco a seis miembros;
- R_{22} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilenio C_{2-6} , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;
- 35

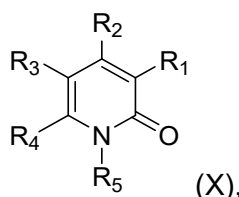
268

R_{23} y R_{24} se seleccionan cada uno de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo;

R_{25} se selecciona de entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, ciclo alquilo y heterociclo; y m es 0, 1, 2 o 3;

Género X:

Un compuesto de Fórmula (X):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

R_1 es halógeno sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, –alquilo(C_1 – C_6)– $N(R)$ – CO_2R_{30} , haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, – NR_6R_7 , R_6R_7N –(alquilo C_1 – C_6)–, – $C(O)NR_6R_7$, –alquilo(C_1 – C_4)– $C(O)NR_6R_7$, –(alquilo C_1 – C_4)– $NRC(O)NR_{16}R_{17}$, haloalcoxi, alquilo, –CN, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, fenilo, – SO_2 –fenilo donde los grupos fenilo y – SO_2 –fenilo opcionalmente se sustituyen con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente halógeno o – NO_2 , o – $OC(O)NR_6R_7$,

donde:

R_{16} y R_{17} son de manera independiente –H o alquilo C_1 – C_6 , o

R_{16} , R_{17} y el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo morfolinilo;

R_6 y R_7 son de manera independiente en cada aparición –H, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, alcanilo, arilalquilo, arilalcoxi, alcoxycarbonilo, – SO_2 –alquilo, –OH, alcoxi, alcoxialquilo, arilalcoxycarbonilo, –alquilo (C_1 – C_4)– CO_2 –alquilo, heteroarilalquilo o arilalcanoilo,

donde cada uno no se sustituye o se sustituye con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente halógeno, –OH, –SH, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo C_3 – C_7 , alcoxi, – NH_2 , – NH (alquilo), – N (alquilo)(alquilo), –O–alcanoilo, alquilo, haloalquilo, carboxaldehído o haloalcoxi, o

R_6 , R_7 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo-S-óxido, tiomorfolinilo S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo que opcionalmente se sustituye con 1 o 2 grupos que son

de manera independiente alquilo C_1-C_4 , alcóxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo o halógeno;

R_{30} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son de manera independiente $-OH$, $-SH$, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R_3 es $-H$, halógeno, alcóxicarbonilo, arilalcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, arilalquilo, $-OC(O)NH(CH_2)_n$ arilo, arilalcoxi, $-OC(O)N(\text{alquilo})(CH_2)_n$ arilo, ariloxi, ariltio, tioalcoxi, ariltioalcoxi, alquenilo, $-NR_6R_7$, NR_6R_7 -alquilo(C_1-C_6) o alquilo, donde:

la parte de arilo de arilalcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, arilalquilo, $-OC(O)NH(CH_2)_n$ arilo, arilalcoxi, $-OC(O)N(\text{alquilo})(CH_2)_n$ arilo y ariltioalcoxi no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, alcoxi, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi, donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_4 es alquilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos que son de manera independiente $-CO_2R$, $-CO_2$ -alquilo(C_1-C_6), $-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-N(R_{30})C(O)NR_{16}R_{17}$, $-N(R_{30})C(O)$ -alcoxi(C_1-C_6) o $-NR_6R_7$, arilalcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, haloalquilo, R_6R_7N -(alquilo C_1-C_6)-, $-NR_6R_7$, alcoxi, carboxaldehído, $-C(O)NR_6R_7$, CO_2R , alcóxialquilo o alcóxialcoxi, donde las partes de heteroarilo o arilo de los anteriores no se sustituyen o se sustituyen con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, $-CO_2$ -alquilo(C_1-C_6), $-CONR_6R_7$, $-NR_6R_7$, R_6R_7N -alquilo(C_1-C_6)-, nitro, haloalquilo o haloalcoxi; y

R_5 es H , arilo, arilalquilo, ariltioalquilo, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos que son de manera independiente arilalcóxicarbonilo, $-NR_8R_9$, halógeno, $-C(O)NR_8R_9$, alcóxicarbonilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanilo, alcoxi, alcóxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, amino, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquínilo, $-SO_2$ -alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -alquilo-S-arilo, -alquilo- SO_2 -arilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o alquenilo opcionalmente sustituido con alcóxicarbonilo, donde:

cada uno de los anteriores no se sustituye o se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son de manera independiente alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, arilalcoxi, tioalcoxi, alcóxicarbonilo, arilalcóxicarbonilo, CO_2R , CN , OH , hidroxialquilo, dihidroxialquilo, amidinooxima, $-NR_6R_7$, $-NR_8R_9$, R_6R_7N -(alquilo C_1-C_6)-,

270

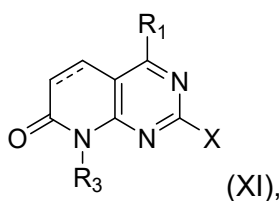
carboxaldehído, SO_2 alquilo, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, alcanoilo donde la parte de alquilo opcionalmente se sustituye con OH, halógeno o alcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, amidino, haloalquilo, $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ o haloalcoxi; donde:

R_{15} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

R_{18} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con $-\text{O}-(\text{alcanoilo } \text{C}_2\text{-C}_6)$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, dihidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; amino alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, mono o dialquilamino alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

Género XI:

Un compuesto de Fórmula (XI):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

==== es un enlace simple o doble;

R_1 es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R_2 es un resto que se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico y heterociclilalquilo C_{1-10} , donde cada resto, sin incluir el hidrógeno, opcionalmente se sustituye, o

R_2 es $\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_q\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$ o $\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$;

A_1 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido;

A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido; y donde A_1 , A_2 y A_3 , sin incluir el hidrógeno, opcionalmente se sustituyen de 1 a 4 veces por $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$;

R_3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-10} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o heterociclilalquilo C_{1-10} , donde estos restos opcionalmente se sustituyen;

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-10} ;

R_{10} y R_{20} se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

X es R_2 , OR_2 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{10})\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{10})\text{C}(\text{O})\text{R}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)_2$;

X_1 es $\text{N}(\text{R}_{10})$, O, $\text{S}(\text{O})_m$ o $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

271

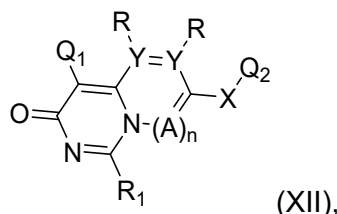
n es 0 o un número entero con un valor de 1 a 10;

m es 0 o un entero con un valor de 1 o 2; y

q es 0 o un número entero con un valor de 1 a 10;

Género XII:

Un compuesto de la Fórmula (XII):



o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

cada uno de Q_1 y Q_2 se selecciona de manera independiente de entre fenilo y sistemas de anillos heteroarilo de 5-6 miembros con un heteroátomo de nitrógeno;

Q_1 se sustituye con de 1 a 4 sustituyentes, que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alquilo C_1-C_3 ; alquilo C_1-C_3 sustituido con $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ o $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo sustituido con $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ o $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; o $-CN$; y

Q_2 opcionalmente se sustituye con hasta 4 sustituyentes, que se seleccionan de manera independiente de entre halo; alquilo recto o ramificado C_1-C_3 ; alquilo C_1-C_3 recto o ramificado sustituido con $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ o $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo sustituido con $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$ o $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; o $-CN$;

donde R' se selecciona de entre hidrógeno, (C_1-C_3) -alquilo o (C_2-C_3) -alquenilo o alquinilo; y

X se selecciona de entre $-S-$, $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R)-$ o $-C(R)_2-$;

cada R se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_3) .

Y es C;

A es CR' ;

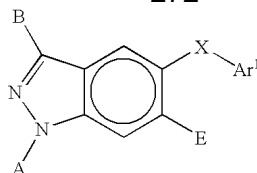
n es 1; y

R_1 se selecciona de entre hidrógeno, (C_1-C_3) -alquilo, $-O$ o $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; y

Género XIII:

Un compuesto de la Fórmula (XIII):

272



(XIII),

o estereoisómeros, compuestos con enriquecimiento isotópico, profármacos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este;

donde:

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

A es -H, -OH, un grupo protector de amina, -Z_n-NR²R³, -Z_n-NR²(C=O)R², -Z_n-SO₂R², -Z_n-SOR², -Z_n-SR², -Z_n-OR², -Z_n-(C=O)R², -Z_n-(C=O)OR², -Z_n-O-(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-Ar¹, donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido;

Z es alquileo de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno, cada uno de 2 a 4 carbonos, donde dicho alquileo, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido o no sustituido;

R² y R³ son de manera independiente -H, -OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-Ar¹,

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

R² junto con R³ y N forma un anillo heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 1 o más heteroátomos en dicho anillo, donde dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y donde dicho heterociclo puede fusionarse a un anillo aromático;

B es -H, -NH₂ o metilo sustituido o no sustituido;

E es -Z_n-NR²R³, -Z_n-(C=O)R⁴, -Z_n-(C=O)R⁵, -Z_n-NR⁵(C=O)R⁵, -Z_n-O(C=O)R⁵, -Z_n-OR⁵, -Z_n-SO₂R⁵, -Z_n-SOR⁵, -Z_n-SR⁵ o -Z_n-NH(C=O)NHR⁵;

R⁴ es -NH(CHR⁶)(CH₂)_mOR⁵, donde m es un número entero de 1 a 4, o -NR²R³;

R⁵ es -H, -OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo o -Z_n-Ar¹,

donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo,

heteroalquínilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo o $-Z_n$ -

Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácido natural, $-Z_n$ -NR²R³, Z_n -OR⁵, Z_n -SO₂R⁵, Z_n -SOR⁵ o Z_n -SR⁵;

y

n es 0 o 1.

88. El método de la reivindicación 87, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD tipo 1 (FSHD1) o FSHD tipo 2 (FSHD2).

89. El método de la reivindicación 88, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD1.

90. El método de la reivindicación 88, donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD2.

91. Un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un agente de p38, donde el agente de p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o el nivel de expresión de uno o más genes posteriores seleccionados como diana en las células musculares del sujeto.

92. Un método para tratar la distrofia muscular facioescapulohumeral, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un agente de p38, donde el agente de p38 reduce el DUX4 y los genes posteriores seleccionados como diana ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A, donde el agente de p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o los niveles de expresión de uno o más genes posteriores seleccionados como diana en las células musculares del sujeto.

93. El método de la reivindicación 91, donde el modulador de la transcripción de DUX4 y los genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A es inhibido por la cinasa p38.

94. El método de las reivindicaciones 91 a 93, donde la célula muscular es una célula muscular de diferenciación terminal.

95. El método de la reivindicación 91 a 94, donde se identifica que el sujeto padece FSHD en función de la presencia de un DUX4 con actividad de transcripción o genes posteriores ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

96. El método de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 95, donde la célula muscular comprende una matriz de *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de agente de p38.

97. El método de la reivindicación 96, donde la matriz de *D4Z4* desregulada epigenéticamente comprende menos de 11 unidades de repetición.

98. El método de la reivindicación 91 a 97, que comprende además medir el nivel de expresión de DUX4 y el gen posterior ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A del sujeto antes o después de la administración, donde un cambio en la expresión de uno o más de DUX4 y genes posteriores indica la eficacia del tratamiento.

99. El método de la reivindicación 91, donde las células tienen un mayor nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o de un polipéptido codificado por el o los genes posteriores seleccionados como dianas, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido de DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes posteriores seleccionados como dianas en una célula de control.

100. El método de la reivindicación 91, donde las células comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

101. El método de la reivindicación 100, donde la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

102. El método de cualquiera de las reivindicaciones 91, donde las células comprenden una o más mutaciones en un *gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de cromosomas (SMCHD1)*.

103. El método de la reivindicación 102, donde las células comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.

104. El método de la reivindicación 91, donde la expresión o la actividad de la proteína p38 se reduce al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % a partir de la administración del agente de p38.

105. El método de la reivindicación 91, donde la administración provoca una disminución de la degeneración muscular en el sujeto.

106. El método de la reivindicación 91, donde la administración provoca una reducción de la apoptosis de las células musculares en el sujeto.

107. El método de la reivindicación 106, donde las células musculares son de diferenciación terminal.

108. Un método para identificar un modulador de la expresión de DUX4, donde el método comprende:

afectar a una célula caracterizada por la expresión de DUX4 y genes posteriores que incluyen ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2,

TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A con un agente candidato para inhibir la cinasa p38 que modula la expresión de DUX4 y genes posteriores; e

identificar disminuciones de DUX4 mediante el uso de mediciones de expresión de MBD3L3 con respecto a una célula de control luego del tratamiento con un agente de p38 candidato.

109. El método de la reivindicación 108, donde el DUX4 es DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).

110. El método de las reivindicaciones 108 y 110, donde el *MBD3L2* es un sustituto para la expresión del gen DUX4.

111. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 110, donde la célula es una célula muscular, opcionalmente una célula muscular de diferenciación terminal.

112. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 111, donde la célula se obtiene a partir de un paciente con FSHD.

113. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 112, donde la célula desreguló la matriz de *D4Z4* en el cromosoma 4q35.

114. El método de la reivindicación 113, donde la matriz de *D4Z4* comprende menos de 11 unidades de repetición.

115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 114, donde el agente de p38 candidato se selecciona dentro de un conjunto de compuestos.

116. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 115, donde el agente de p38 candidato es una molécula pequeña.

117. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 116, donde el agente de p38 candidato se selecciona de entre un oligonucleótido antisentido, ARN de molécula pequeña, ARN de interferencia pequeño, ARNg dirigido a CRISPR u otra molécula que module directamente el transcrito de p38.

118. El método de cualquier reivindicación 108 a 116, donde el agente de p38 candidato se combina con otro agente farmacéutico para el tratamiento de la FSHD.

119. Un método para tratar un trastorno en respuesta a la inhibición de la cinasa p38, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un agente de p38, donde el agente de p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o el nivel de expresión de uno o más genes posteriores seleccionados como diana en las células musculares del sujeto.

120. Un método para tratar un trastorno en respuesta a la inhibición de la cinasa p38, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un agente de p38, donde el agente de p38 reduce el DUX4 y los genes posteriores seleccionados como diana ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1,

PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A, donde el agente de p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o los niveles de expresión de uno o más genes posteriores seleccionados como diana en las células musculares del sujeto.

5

10

15

20

25

30

35

277
RESUMEN

La descripción hace referencia a métodos y composiciones que incluyen inhibidores de la cinasa p38 y agentes que regulan la expresión de DUX4 y genes posteriores que incluyen, de modo no taxativo, ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A. Se describen métodos útiles para tratar una enfermedad asociada a la expresión anómala de DUX4 y genes posteriores (p. ej., la distrofia muscular facioescapulohumeral).