

AGENTES INHIBIDORES DE ASK1

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/690,674, presentada el 27 de junio de 2018, cuyo contenido se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.

CAMPO TÉCNICO

Se proporcionan determinados agentes que inhiben la cinasa reguladora de las señales de apoptosis 1 (ASK1) y métodos para utilizar y realizar dichos agentes.

ANTECEDENTES

La cinasa reguladora de las señales de apoptosis 1 (ASK1), también conocida como MAP3K5, es un miembro de la familia de proteína cinasa activada por mitógenos ("MAP3K") que activa la proteína cinasa de extremo N c-Jun ("JNK") y MAP cinasa p38 (Ichijo, H. *et ál.*, Science 1997, 275, 90-94). ASK1 es una proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) que reacciona al estrés y conservada de manera evolutiva. En los ratones, se descubrió que ASK1 se expresa en el corazón, cerebro, pulmones, hígado y riñones así como en la piel, cartílago y hueso en desarrollo (Tobiume *et ál.*, Biochem Biophys Res Commun. 1997, 239(3), 905-10). ASK1 es un regulador central de la muerte celular y participa en varias sendas de muerte celular mediadas por el receptor e inducidas por estrés desencadenadas por varias formas de estrés celular, que incluyen estrés oxidativo, especies de oxígeno reactivo (ROS), estrés del retículo endoplasmático (ER) y respuesta de proteínas desdobladas (UPR), estrés mitocondrial, infección bacteriana, flujo de calcio aumentado, daño al ADN, radiación UV, infección viral, choque térmico, choque osmótico, lipopolisacárido endotóxico (LPS), FasL, y activación por citosinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina-1 (Nishitoh *et ál.*, Genes Dev. 2002, 16, 1345-1355;

Matsukawa *et ál.*, Nat. Immunol., 2005, 6, 587-592; Tobiume *et ál.*, EMBO Rep. 2001, 2, 222-228; Hayakawa R. *et ál.*, Proc. Jpn. Acad. Ser B Phys. Biol. Sci. 2012, 88(8), 434-53; Takeda *et ál.* Cell Struct. Funct. 2003, 28(1), 23-29; Tibbles *et ál.*, Cell Mol Life Sci. 1999, 55(10), 1230-1254; Hattori *et ál.*, Cell Comm. Signal. 2009, 7, 1-10; Takeda *et ál.*, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007, 48, 1-8.27; Nagai *et ál.* J. Biochem. Mol. Biol. 2007, 40, 1-6).

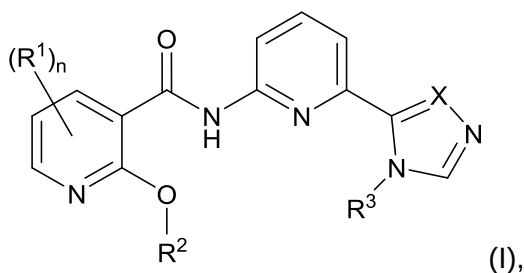
ASK1 se somete a activación por medio de autofosforilación en Thr838 como respuesta a estas señales y a su vez fosforila MAP2K, tal como MKK3/6 y MKK4/7, que luego fosforila y activa MAPK de p38 y JNK, respectivamente. La activación de las sendas JNK y p38 induce respuestas de estrés con relación a la muerte celular, diferenciación y la producción de citosinas inflamatorias. En condiciones no estresadas, ASK1 se mantiene en un estado inactivo que se une a su represor Thioredoxin (Trx) (Saitoh, M. *et ál.*, Embo J. 1998, 17, 2596-2606), y a través de la asociación con AKT (Zhang, L., *et ál.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 1999, 96, 8511-8515).

ASK1 cumple una función esencial no solo en las sendas de muerte celular sino también en respuestas inflamatorias e inmunitarias innatas que incluyen respuestas de citosina y diferenciación celular. La fosforilación de la proteína ASK1 puede llevar a apoptosis u otras respuestas celulares dependiendo del tipo celular. Se ha reportado que la activación y señalización de ASK1 cumple una función importante en una amplia gama de enfermedades que incluyen trastornos neurodegenerativos, cardiovasculares, inflamatorios, autoinmunes y metabólicos. Además, ASK1 estuvo implicado en la mediación del daño a órganos que siguen a la isquemia y reperusión del corazón, cerebro y riñón (Watanabe *et ál.* BBRC 2005, 333, 562-567; Zhang *et ál.*, Life Sci 2003, 74-37-43; Terada *et ál.* BBRC 2007, 364: 1043-49).

Por lo tanto, se necesitan nuevos compuestos que puedan funcionar como inhibidores de ASK1.

COMPENDIO

Una primera modalidad de la invención es un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde:

X es CR⁴ o N;

n es 1 o 2;

5 R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)OR^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂, y -S(O)₂N(R^{1a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, y alquiniloC₂₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁰;

10 R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están sustituidos, opcional e independientemente, con uno o más R¹⁰;

15 R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan

20 independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂;

R^{10a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆; carbociclilo, y heterociclilo;

R² se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están
5 sustituidos, opcional e independientemente, con uno o más R²⁰;

R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, halo y -OR^{20a};

R^{20a} es H o alquiloC₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están
10 sustituidos, opcionalmente con uno o más R³⁰;

R³⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{30a}, -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30a}, -OR^{30a}, -OC(O)R^{30a}, -OC(O)N(R^{30a})₂, -SR^{30a}, -S(O)R^{30a}, -S(O)₂R^{30a}, -S(O)N(R^{30a})₂, y -S(O)₂N(R^{30a})₂,
15 donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{30a}, -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30a}, -OR^{30a}, -OC(O)R^{30a}, -OC(O)N(R^{30a})₂, -SR^{30a}, -S(O)R^{30a}, -S(O)₂R^{30a}, -S(O)N(R^{30a})₂, y -S(O)₂N(R^{30a})₂;

R^{30a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde cada uno de dicho carbociclilo y heterociclilo está
20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y halo;

R⁴ se selecciona de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{4a}, -C(O)OR^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})C(O)R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)OR^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})S(O)₂R^{4a}, -OR^{4a}, -OC(O)R^{4a}, -OC(O)N(R^{4a})₂, -SR^{4a}, -

$S(O)R^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$, $-S(O)N(R^{4a})_2$, y $-S(O)_2N(R^{4a})_2$, donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{40} ;

R^{40} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo, heterociclilo, halo, $-CN$, $-C(O)R^{40a}$, $-C(O)OR^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$, $-OR^{40a}$, $-OC(O)R^{40a}$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-SR^{40a}$, $-S(O)R^{40a}$, $-S(O)_2R^{40a}$, $-S(O)N(R^{40a})_2$, y $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, $-CN$, $-C(O)R^{40a}$, $-C(O)OR^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$, $-OR^{40a}$, $-OC(O)R^{40a}$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-SR^{40a}$, $-S(O)R^{40a}$, $-S(O)_2R^{40a}$, $-S(O)N(R^{40a})_2$, y $-S(O)_2N(R^{40a})_2$; y;

R^{40a} en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} .

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en el presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la invención es un método para el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de ASK1 en un sujeto, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención incluye también el uso de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de ASK1. También se proporciona un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de ASK1.

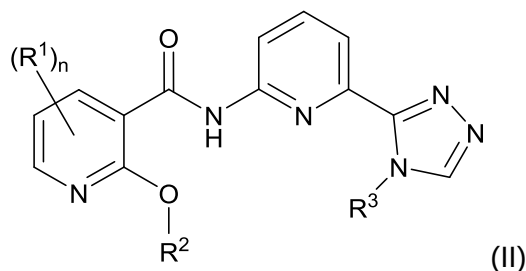
Otras características y ventajas serán evidentes en función de la descripción detallada de diversas modalidades que obra a continuación, así como de las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos como se describe en la presente pueden tener actividad como moduladores de ASK1. En particular, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos como se describe en la presente pueden ser

5 inhibidores de ASK1.

En una segunda modalidad de la invención, el compuesto se representa mediante la Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^2 , R^3 , y n son tal como se definen

10 en la primera modalidad.

En una tercera modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I) o (II), o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es alquilo C_{1-6} , y los valores de las otras variables son tal como se definen en la primera o segunda modalidad.

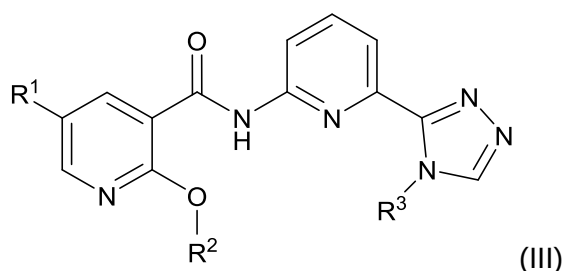
En una cuarta modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I) o (II), o sal

15 farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 es CH_3 y los valores de las otras variables son tal como se definen en la primera o segunda modalidad.

En una quinta modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I) o (II), o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde n es 1 y los valores de las otras variables son tal como se definen en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una sexta modalidad, el compuesto se representa mediante la fórmula (III):

20



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde las variables son tal como se definen en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una séptima modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo, -CN, -C(O) R^{1a} , -C(O)OR 1a , -C(O)N(R^{1a}) $_2$, -N(R^{1a}) $_2$, -OR 1a , -S(O) $_2R^{1a}$, y -S(O) $_2N(R^{1a})_2$, donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o tres R^{10} ; y

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halo, -N(R^{10a}) $_2$, -OR 10a , -N(R^{10a})C(O) R^{10a} , -C(O)N(R^{10a}) $_2$, -SR 10a , -S(O) $_2R^{10a}$, -S(O) $_2N(R^{10a})_2$, -CN, cicloalquilo C_{3-6} , y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más halo, -CN, -C(O) R^{10a} , -C(O)OR 10a , -C(O)N(R^{10a}) $_2$, -N(R^{10a}) $_2$, -N(R^{10a})C(O) R^{10a} , -N(R^{10a})C(O)OR 10a , -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a}) $_2$, -N(R^{10a})S(O) $_2R^{10a}$, -OR 10a , -OC(O) R^{10a} , -OC(O)N(R^{10a}) $_2$, -SR 10a , -S(O) R^{10a} , -S(O) $_2R^{10a}$, -S(O)N(R^{10a}) $_2$, y -S(O) $_2N(R^{10a})_2$;

R^{10a} en cada aparición es independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} , y donde los valores de las otras variables son tal como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta modalidad.

En una octava modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} , y halo en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{10} ;

5 R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} , y donde los valores de las otras variables son tal como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta modalidad.

En una novena modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

10 n es 1;

R^1 se selecciona de H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, y -CH₃, y donde los valores de las otras variables son tal como se definen para la primera, segunda, tercera, o cuarta modalidad.

En una décima modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

15 R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres R^{30} ;

R^{30} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O) R^{30a} , -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -OR^{30a}, y -OC(O) R^{30a} , donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O) R^{30a} , -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂ R^{30a} , -OR^{30a}, -OC(O) R^{30a} , -OC(O)N(R^{30a})₂, -SR^{30a}, -S(O) R^{30a} , -S(O)₂ R^{30a} , -S(O)N(R^{30a})₂, y -S(O)₂N(R^{30a})₂;

R^{30a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , fenilo, y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, y heteroarilo que

contiene N de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres alquiloC₁₋₄ o halo; y los valores de las otras variables son tal como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava o novena modalidad.

En una décima primera modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

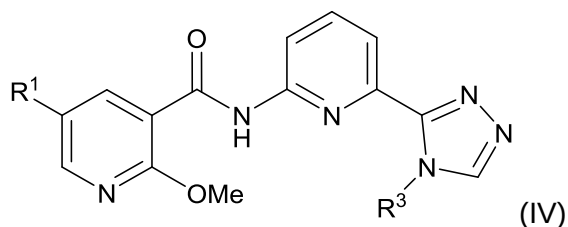
R³ es alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆, donde cada uno de dicho alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R³⁰;

R³⁰ en cada aparición es independientemente alquiloC₁₋₆ o halo, donde dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres halo, en donde los valores de las otras variables son tal como se definen para la primera y la quinta, sexta, séptima, octava, novena o décima modalidad.

En una décima segunda modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R³ es -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CHF₂, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)₂, ciclopropilo, o ciclobutilo, donde dicho ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos fluoro o CF₃, y donde los valores de las otras variables son tal como se definen para la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena o décima modalidad.

En una décima tercera modalidad, el compuesto se representa mediante la fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ es H, halo o alquiloC₁₋₆; y

R³ es alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆, donde dicho alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alquiloC₁₋₄ o haloalquiloC₁₋₄.

En una décima cuarta modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (IV), o una

sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R^3 es alquilo C_{1-3} , ciclopropilo o ciclobutilo, donde dicho alquilo C_{1-3} , ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} , y donde los valores de las otras variables son tal como se definen en la décima tercera modalidad.

En una décima quinta modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o $-CH_3$; y

R^3 es $-CH(CF_3)CH_3$, $-CH(CHF_2)CH_3$, o $-CH(CH_2F)CH_3$.

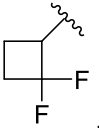
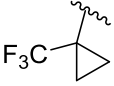
En una décima sexta modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o $-CH_3$; y

R^3 es ciclopropilo o ciclobutilo, donde dicho ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro y $-CF_3$.

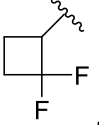
En una décima séptima modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o $-CH_3$; y

R^3 es , , $-CH(CF_3)CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$.

En una décima octava modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

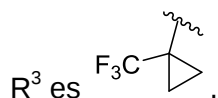
R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o $-CH_3$; y

R^3 es .

En una décima novena modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (IV), o

una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o $-CH_3$; y



En una vigésima modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (IV), o una sal

5 farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o $-CH_3$; y

R^3 es $-CH(CF_3)CH_3$.

En una vigésima primera modalidad, el compuesto se representa mediante la Fórmula (IV), o

una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

10 R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o $-CH_3$; y

R^3 es $-CH(CH_3)CH_3$.

En una modalidad, la invención es cualquiera de los compuestos descritos en la sección de ejemplificación como un compuesto libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tal como se usa en la presente, salvo que se especifique lo contrario o que fuera evidente a
15 partir del contexto, el término “incluye” y sus variantes (“incluyen”, “que incluye/n”, etc.) no son taxativos. Es decir, salvo que se especifique lo contrario o que fuera evidente a partir del contexto, “incluye” significa “incluye de modo no taxativo, etc.”

Tal como se usa en la presente, el término «alquilo» hace referencia a un resto hidrocarburo ramificado o no ramificado saturado. Preferentemente, el alquilo comprende de 1 a 6 átomos de
20 carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas modalidades, un alquilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o n-hexilo.

«Alquenilo» hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Se pueden preferir grupos alquenilo
25 con 2-6 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-

carbono, o más. Algunos ejemplos de grupos alquenoilo incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares.

«Alquinilo» hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Se pueden preferir grupos alquinilo con 2-6 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, o más. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares.

El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en la presente mediante el prefijo “C_{x-xx}”, donde x y xx son enteros. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₄” es un grupo alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

«Halógeno» o «halo» puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se utiliza en la presente, el término «heterociclilo» hace referencia a (1) un sistema de anillo saturado o insaturado, monocíclico o bicíclico (por ejemplo, sistemas de anillo puenteados o espiro) que tiene de 3 a 10 miembros del anillo o en particular de 3 a 8 miembros del anillo, de 3 a 7 miembros del anillo, de 3 a 6 miembros del anillo, o de 5 a 7 miembros del anillo o de 4 a 7 miembros del anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo, y hasta 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) de los cuales pueden ser heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de O, S y N y en donde C se puede oxidar (por ejemplo, C(O)), N se puede oxidar (por ejemplo, N(O)) o cuaternizar y S se puede oxidar opcionalmente y convertirse en sulfóxido y/o sulfona; o (2) un grupo heteroarilo. Tal como se usa en la presente, el término «heteroarilo» hace referencia a un sistema de anillo monocíclico de 5 o 6 miembros aromático, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre O, S y N, y en donde N puede oxidarse (por ejemplo, N(O)) o cuaternizarse y S puede oxidarse opcionalmente y convertirse en sulfóxido y sulfona. En una modalidad, un heterociclilo es un anillo monocíclico saturado de 3 a 7 miembros o un anillo monocíclico saturado de 3 a 6 miembros o un anillo monocíclico saturado de 5 a 7 miembros o un anillo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros. En una modalidad, un heterociclilo es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros o un monocíclico de 3 a 6 miembros o un monocíclico de 5 a 7 miembros. En otra modalidad, un heterociclilo es un anillo bicíclico de 6 o 7 miembros. En aún otra

modalidad, un heterociclilo es un anillo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros. En otra modalidad, un heterociclilo es un anillo bicíclico puenteado o espiro de 6 a 8 miembros. El grupo heterociclilo puede presentar unión en un heteroátomo o un átomo de carbono. Los ejemplos de heterociclilos incluyen, anillos de aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, 5 tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, trioxanilo, tritiano, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofurano, imidazolinilo, dihidropiranilo y heteroarilo, inclusive azetilo, tietilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 10 isotiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piranilo, tiopiranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, oxatiano, triazinilo, tetrazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo y tiazepinilo y similares.

En una modalidad, un heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros. Los ejemplos de sistemas de anillo heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros incluyen, azetidinilo, 15 pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofurano, imidazolinilo, dihidropiranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo (o tienilo), imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 20 piridinilo, piranilo, tiopiranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, ditiinilo, oxatiano, triazinilo, tetrazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, diazepinilo, y tiazepinilo.

Tal como se usa en la presente, un “heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros” es un heterociclilo monocíclico con 4 a 7 miembros del anillo y está saturado o parcialmente insaturado (es decir, no aromático). Los ejemplos de sistemas de heterociclilos no aromáticos 25 monocíclicos de 4 a 7 miembros incluyen, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tiolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo,

ditiolanilo, oxatiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tianilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo ditianilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, dihidrofuranilo, imidazolinilo, y dihidropiranilo.

Tal como se utiliza en la presente, “heterociclilo bicíclico puenteado o espiro de 6 a 8 miembros” se refiere a un heterociclilo bicíclico que es un sistema anular espiro o puenteado con un total de 6 a 8 miembros del anillo. Los ejemplos de sistemas anulares heterocíclicos bicíclicos puenteados o espiro de 6 a 8 miembros incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 2-azaspiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 6--oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, y 5-azaspiro[2.3]hexanilo.

La expresión «sistema de anillo puenteado», tal como se usa en la presente, es un sistema de anillo que tiene un anillo carbociclilo o heterociclilo en donde se conectan dos átomos no contiguos del anillo (se puentean) mediante uno o más (preferentemente de uno a tres) átomos que se seleccionan de C, N, O o S. Un sistema de anillo puenteado puede tener de 6 a 8 miembros del anillo.

El término «sistema de anillo espiro», tal como se utiliza en la presente, es un sistema de anillos que tiene dos anillos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de un carbociclilo o un heterociclilo, en donde las dos estructuras de anillo tienen un átomo del anillo en común. Los sistemas de anillo espiro tienen de 5 a 8 miembros del anillo.

Tal como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo que contiene N” o “heteroarilo que contiene N” se refiere a un heterociclilo o un heteroarilo que contiene al menos un N como átomo del anillo. El grupo heterociclilo que contiene N o el grupo heteroarilo que contiene N puede estar unido con un N o un átomo de carbono. Un “heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros” es un heterociclilo que contiene N saturado o parcialmente insaturado que es monocíclico. Los ejemplos heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros incluyen azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepano, y imidazolino. Un “heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros” es un heteroarilo que contiene N que contiene 5 o 6 miembros. Los ejemplos de heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros incluyen imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,

tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo y similares.

Según se utiliza en la presente, el término "carbociclilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos, saturados o insaturados de 3-7 átomos de carbono, 3-6 o 5-7 átomos de carbono. El término «carbociclilo» comprende los grupos cicloalquilo y los grupos aromáticos. El término «cicloalquilo» hace referencia a grupos hidrocarburo saturados, monocíclicos, bicíclicos o espiro de 3-7 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono o 5-7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos carbociclilo monocíclicos de ejemplo incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclobutadienilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, fenilo y cicloheptatrienilo. Ejemplos de grupos carbociclilo bicíclicos incluyen biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, triciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptanilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo o 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, espiro[2.2]pentanilo y espiro[3.3]heptanilo.

En los casos en los que un compuesto proporcionado en la presente es lo suficientemente básico o ácido como para formar sales ácidas o básicas estables no tóxicas, puede resultar adecuada la preparación y administración de los compuestos como sales farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de adición de ácido orgánicas formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas, inclusive sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse utilizando procedimientos estándar conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido adecuado, proporcionando así un anión fisiológicamente aceptable. También pueden realizarse sales de un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

Es posible preparar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de

bases inorgánicas y orgánicas. Las sales de bases inorgánicas pueden incluir sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio o magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas pueden incluir, de modo no taxativo, sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil) aminas sustituidas, tri(alquil) aminas sustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil) aminas sustituidas, tri(alquenil) aminas sustituidas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilamina disustituida, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilamina disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocicloalquilo, aminas diheterocicloalquilo, aminas triheterocicloalquilo o diaminas y triaminas mixtas donde al menos dos de los sustituyentes de la amina pueden ser diferentes y pueden ser alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo y similares.

También se incluye aminas donde los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo. Los ejemplos de aminas pueden incluir isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(iso-propil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trimetamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares. Pueden ser útiles otros derivados del ácido carboxílico, por ejemplo, amidas del ácido carboxílico, inclusive carboxamidas, carboxamidas de alquilo inferior, carboxamidas de dialquilo y similares.

Los compuestos, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos descritas en la presente, pueden contener uno o más centros asimétricos en la molécula. De acuerdo con la presente descripción, debe entenderse que cualquier estructura que no designe la estereoquímica comprende todos los diversos estereoisómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) en forma pura o considerablemente pura, así como mezclas de estos (tal como una mezcla racémica o una mezcla

enriquecida de manera enantiomérica). En la técnica, se conoce bien cómo preparar dichas formas activas desde el punto de vista óptico (por ejemplo, resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida activos desde el punto de vista óptico, por síntesis quiral o separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral). Cuando un estereoisómero particular de un compuesto utilizado en los métodos descritos se ilustra por nombre o estructura, la pureza estereoquímica de los compuestos es al menos del 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 97 %, el 99 %, el 99,5 % o el 99,9 %. «Pureza estereoquímica» significa el porcentaje en peso del estereoisómero deseado con relación al peso combinado de todos los estereoisómeros. Cuando un estereoisómero particular de un compuesto utilizado en los métodos descritos se ilustra por nombre o estructura, indicando un enantiómero simple, la pureza estereoquímica de los compuestos es al menos del 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 97 %, el 99 %, el 99,5 % o el 99,9 %. «Pureza enantiomérica» significa el porcentaje en peso del estereoisómero deseado con relación al peso combinado del estereoisómero deseado y su enantiómero.

Los compuestos descritos pueden existir en formas tautoméricas y se contemplan las mezclas y los tautómeros individuales separados. Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de estos incluyen deuterio en mayor abundancia que la natural.

Otra modalidad es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que se describen en la presente pueden usarse para disminuir la actividad de ASK1, o para afectar de otro modo las propiedades y/o el comportamiento de ASK1, por ejemplo, la estabilidad, la fosforilación, la actividad de cinasas, las interacciones con otras proteínas, etc.

Una modalidad de la invención incluye un método para el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de ASK1 en un sujeto, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de al menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 Los estudios han demostrado que ASK1 está implicado en mecanismos de enfermedades relacionadas con estrés del ROS o ER, lo que sugiere su función terapéutica en varias enfermedades humanas. La acumulación de proteínas con mal plegamiento dentro del retículo endoplasmático induce estrés del ER lo que lleva al trastorno de la función del ER. La respuesta de proteínas desdobladas (UPR) es el sistema de control de calidad del ER para restaurar la función. La
10 señalización de apoptosis es inducida con estrés del ER prolongado o mal funcionamiento de la UPR. La función de la activación de ASK1 en una enfermedad neurodegenerativa implica mecanismos de estrés oxidativo y de ER.

En algunas modalidades, los trastornos que responden a la inhibición de ASK1 incluyen,
15 trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos (por ejemplo diabetes), enfermedades inflamatorias, daño por isquemia, trastornos autoinmunes, trastornos óseos destructivos, enfermedades de poliglutamina, neurotoxicidad de glutamato, dolor, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia, hipoxia aguda, fibrosis del riñón (fibrosis renal), lesión renal (Terada *et ál.*, *Biochem Biophys Res Commun.* 2007, 364(4), 1043-
20 92007), enfermedad renal diabética/nefropatía diabética, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipertensión arterial pulmonar (PAH), neuritis óptica, enfermedades hepáticas, enfermedad respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica COPD, lesión pulmonar), daño cardíaco por reperfusión (Gerczuk PZ *et ál.*, *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012, 60(3), 276-82.), hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca (Yamaguchi *et ál.*, *J Clin Invest.* 2004, 114(7), 937-43.), trastornos metabólicos de
25 energía, cáncer (tal como cáncer de hígado, cáncer gástrico (Hayakawa *et ál.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011, 108(2), 780-5), e infección (por ejemplo sepsis).

En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa. En algunas modalidades, las enfermedades neurodegenerativas incluyen enfermedad de Alzheimer, esclerosis del hipocampo, demencia frontotemporal (FTD), degeneración del lóbulo frontotemporal (FTLD), enfermedad de Huntington, degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, enfermedades de la neurona motora, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedades causadas por priones, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, isquemia cerebral, hipoxia, y neurotoxicidad de glutamato. En algunas modalidades, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona de enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

La ALS es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal. La degeneración progresiva de las neuronas motoras en ALS finalmente lleva a su muerte. Cuando las neuronas mueren, se pierde la capacidad del cerebro de iniciar y controlar el movimiento muscular. Cuando se afecta progresivamente la acción muscular voluntaria, las personas pueden perder la capacidad de hablar, comer, moverse y respirar. Los pacientes en las últimas etapas de la enfermedad pueden quedar totalmente paralizados.

Estudios *in vitro* muestran que ASK1 es necesario para la muerte inducida por el receptor de Fas de las neuronas motoras primarias de ratón, y las neuronas motoras mutSOD1 demuestran aumento de susceptibilidad (Raoul *et ál.*, Neuron. 2002, 35(6), 1067-83). La proteína SOD1 mutante provoca la muerte de neuronas motoras a través de la activación de ASK1. La activación de la senda ASK1 aumenta en neuronas motoras mutSOD1, y está activa tempranamente en la evolución de la enfermedad del ratón SOD1 (Wengenack *et ál.*, Brain Res. 2004, 1027(1-2), 73-86; Holsek *et ál.*, Brain Res. 2005, 1045(1-2), 185-98). En las células, ASK1 media la señalización citotóxica en las células que expresan mutSOD1 y el efecto protector de sendas pro-supervivencia en neuronas motoras de mutSOD1 implica la inhibición de ASK1 (Pevani *et ál.*, Mol Neurobiol. 2014, 49(1):136-48).

En los estudios de ratones transgénicos, tanto la eliminación genética (Nishitoh *et ál.*, Genes and Dev 2008, 22(11), 1451-64) como la inhibición farmacológica de ASK1 (Fujisawa *et ál.*, Hum. Mol. Genet. 2016, 25(2), 245-53) han demostrado pérdida reducida de neuronas motoras y vida aumentada/ampliada, así como neuroinflamación reducida en el modelo de ratones transgénicos SOD1_G93A de ALS.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno del sistema nervioso que resulta de la pérdida de células en varias partes del cerebro, incluida una región llamada sustancia negra. Las células de la sustancia negra producen dopamina, un mensajero químico responsable de la transmisión de señales dentro del cerebro que permite la coordinación de movimiento. La pérdida de dopamina provoca que las neuronas se activen sin control normal, dejando a los pacientes menos capaces de dirigir o controlar su movimiento. La enfermedad de Parkinson es una de las varias enfermedades categorizadas por los médicos como trastornos del movimiento.

En el modelo MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) inhibidor de complejo mitocondrial 1 de pérdida de células dopaminérgicas, se muestra que los ratones sin ASK1 son relativamente resistentes a lesiones de MPTP. La toxicidad de neuronas de dopamina inducida por MPTP y el deterioro motor también se ven atenuados en ratones inactivados con ASK1, como la neuroinflamación, lo que sugiere efectos protectores de la inhibición de ASK1 (Lee *et ál.*, PlosOne 2012; 7(1), e29935). Eliminar la actividad de ASK en otro modelo MPTP también atenuó la pérdida de células dopaminérgicas (Karunakaran *et ál.*, FASEB J. 2007, 21(9), 2226-36).

La acumulación de proteínas patogénicas tales como alfa-sinucleína, en alfa-sinucleopatías que incluyen enfermedad de Parkinson y su sobreexpresión y agregación en sistemas modelos está asociada con neuroinflamación y aumento de estrés oxidativo. Los ratones transgénicos de alfasinucleína sin ASK1 demuestran una mejor función motora (Lee *et ál.*, NeuroBiolAging 2015, 36(1), 519-26).

Además, en modelos 6-hidroxidopamina (6-OHDA, una toxina que provoca pérdida de células dopaminérgicas), atenuando la cascada de señalización de ASK1 proporciona protección contra pérdida de neuronas dopaminérgicas (Hu *et ál.*, J Neurosci. 2011, 31(1), 247-61).

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un tipo de demencia que provoca problemas con la memoria, el razonamiento y la conducta. En AD las células del cerebro se degeneran y mueren provocando una disminución estable en la función de la memoria y mental. AD está caracterizado por niveles aumentados de péptidos beta amiloides (ABeta) y Tau hiperfosforilado que lleva a las patologías distintivas de placas ABeta amiloides y ovillos de Tau.

La activación de ASK1 puede estar asociada con AD. Las neuronas tratadas con péptidos ABeta tóxicos demuestran un aumento de toxicidad debido al estrés oxidativo (ROS). La exposición a péptidos ABeta lleva a la activación de ASK1 (Wang *et ál.*, J Mol Neurosci. 2015, 55(1), 227-32). La muerte neuronal inducida por ABeta mediante la activación de ASK1 mediada por ROS es un mecanismo clave para neurotoxicidad inducida por ABeta (Kadowaki *et ál.*, Cell Death Differ. 2005, 12(1), 19-24). También se necesita ASK1 para activación de JNK inducida por ROS y apoptosis.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad heredada que provoca la descomposición (degeneración) progresiva de células nerviosas en el cerebro. La enfermedad de Huntington tiene un amplio impacto sobre las capacidades funcionales de una persona y normalmente resulta en trastornos del movimiento, del razonamiento (cognitivos) y psiquiátricos. Las mutaciones en el gen HTT provoca la enfermedad de Huntington. El gen HTT proporciona instrucciones para hacer una proteína llamada huntingtina. Aunque la función de esta proteína es desconocida, parece cumplir una función importante en las células nerviosas (neuronas) en el cerebro.

La mutación de HTT que provoca la enfermedad de Huntington implica un segmento de ADN conocido como una repetición de trinucleótidos CAG. Este segmento está compuesto por una serie de tres bloques de construcción de ADN (citosina, adenina y guanina) que aparecen múltiples veces en una fila. Normalmente, el segmento de CAG se repite 10 a 35 veces dentro del gen. En las personas con enfermedad de Huntington, el segmento CAG se repite 36 a más de 120 veces. Las personas con 36 a 39 repeticiones de CAG pueden o no desarrollar los signos y síntomas de la enfermedad de Huntington, mientras que las personas con 40 o más repeticiones casi siempre desarrollan el trastorno. Durante la síntesis de proteínas, las repeticiones de CAG ampliadas se

traducen en una serie de residuos de glutamina ininterrumpidos que forman lo que denomina tracto de poliglutamina ("polyQ"). Dichos tractos de poliglutamina pueden estar sometidos a agregación aumentada.

Los estudios han demostrado que ASK1 es esencial para la muerte de células neuronales inducida por estrés del retículo endoplasmático desencadenada por repeticiones de pliglutamina ampliadas. (Nishitoh *et ál.*, Genes Dev. 2002, 16(11), 1345-55).

Otra modalidad de la invención incluye un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la enfermedad autoinmune se selecciona de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes, esclerosis sistémica, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, neuritis óptica y síndrome de Sjogren.

En algunas modalidades, la enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple (MS).

La esclerosis múltiple (MS) implica un proceso inmuno-mediado donde una respuesta anormal del sistema inmunitario del cuerpo se dirige contra el sistema nervioso central (CNS), que está formado por el cerebro, la médula espinal y nervios ópticos. El sistema inmunitario ataca mielina que rodea y aísla las fibras nerviosas. Cuando se daña la mielina, se forma tejido cicatrizal (esclerosis) que le da nombre a la enfermedad. El veinte por ciento de los pacientes con MS presenta inicialmente neuritis óptica, y el 30-70% de los pacientes con MS desarrolla neuritis óptica durante el transcurso de la enfermedad (pérdida de agudeza visual, que puede llevar a neuromielitis óptica y pérdida visual severa e irreversible). La neuritis óptica es una inflamación del nervio óptico que es la forma más común de la neuropatía óptica.

En modelos experimentales de encefalomiелitis autoinmune (EAE) de inflamación, desmielinización, y degeneración axonal, la gravedad de la EAE se reduce en ratones sin ASK1, así como en ratones tratados con inhibidores de ASK1. Los inhibidores ASK1 suprimieron la inflamación inducida por EAE tanto en la médula espinal como en los nervios ópticos, lo que sugiere que la senda

TLR-ASK1-p38 puede servir como diana terapéutica para trastornos de desmielinización inmunorelacionados (Guo *et ál.*, EMBOMol. Med. 2 (2010) 504–515; Azuchi *et ál.*, Neurosci Lett. 2017, 639, 82-87).

En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las enfermedades cardiovasculares se refieren a enfermedades de la cardiovascular (corazón y vasos sanguíneos) que surgen de una o más de, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (incluida insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca diastólica e insuficiencia cardíaca sistólica), insuficiencia cardíaca aguda, isquemia, isquemia recurrente, infarto de miocardio, arritmias, angina (incluida angina inducida por ejercicio, angina variable, angina estable, angina inestable), síndrome coronario agudo, diabetes, aterosclerosis y claudicación intermitente. Las enfermedades cardiovasculares también incluyen enfermedades asociadas con el mal funcionamiento de las válvulas del corazón que no permiten el flujo de suficiente sangre (tal como estenosis valvular, insuficiencia valvular o regurgitación, enfermedad valvular congénita, enfermedad valvular aórtica bicúspida o enfermedad valvular adquirida).

La apoplejía ocurre cuando se interrumpe el flujo sanguíneo a un área del cerebro. Cuando este ocurre, las células del cerebro no tienen oxígeno y comienzan a morir. Un accidente cerebrovascular hemorrágico es un aneurisma cerebral abrupto o una fuga por un vaso sanguíneo debilitado. La hemorragia intracerebral, un accidente cerebrovascular más común, ocurre cuando un vaso sanguíneo en el cerebro se rompe y se filtra la sangre en el tejido cerebral circundante. La hemorragia subaracnoidea implica sangrado en el área entre el cerebro y el tejido que cubre el cerebro, conocido como espacio subaracnoideo. Este tipo de accidente cerebrovascular por lo general es causado por un aneurisma abrupto. La isquemia cerebral es una afección que ocurre cuando no hay suficiente flujo de sangre hacia el cerebro para satisfacer la demanda metabólica, y se puede considerar un subtipo de accidente cerebrovascular. Esto resulta en poco suministro de oxígeno o hipoxia cerebral y lleva a la muerte del tejido cerebral, infarto cerebral o accidente

cerebrovascular isquémico. El accidente cerebrovascular isquémico ocurre cuando un vaso sanguíneo que transporta sangre al cerebro está bloqueado por un coágulo. El accidente cerebrovascular embólico o trombótico son formas en las cuales puede ocurrir un accidente cerebrovascular isquémico. En un accidente cerebrovascular embólico, un coágulo o fragmento de
5 placa se forma en algún lugar del cuerpo (normalmente en el corazón) y se desplaza al cerebro. Una vez en el cerebro, el coágulo se desplaza a un vaso sanguíneo que de tan pequeño bloquea su pasaje. Un accidente cerebrovascular trombótico es causado por un coágulo que se forma dentro de una de las arterias que suministran sangre al cerebro.

En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar un accidente
10 cerebrovascular en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El daño cerebral traumático (TBI), una forma de daño cerebral adquirido, ocurre cuando un traumatismo repentino provoca daño al cerebro. Dado que poco se puede hacer para revertir el daño cerebral inicial causado por un traumatismo, el personal médico trata de estabilizar al individuo con
15 TBI y se enfoca en prevenir un daño mayor. Las principales preocupaciones incluyen asegurar un adecuado suministro de oxígeno al cerebro y al resto del cuerpo, mantener un flujo sanguíneo apropiado y controlar la presión sanguínea.

En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar un daño cerebral traumático en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz
20 de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

"Claudicación intermitente" se refiere al dolor asociado con la enfermedad arterial periférica. "Enfermedad arterial periférica" o PAD es un tipo de enfermedad vascular periférica oclusiva (PVD). PAD afecta las arterias fuera del corazón y el cerebro. El síntoma más común de PAD es un calambre muy doloroso en las caderas, muslos o pantorrillas al caminar, subir escaleras o hacer ejercicio. El
25 dolor se denomina claudicación intermitente. Al enumerar el síntoma claudicación intermitente se pretende incluir PAD y PVD.

Arritmia se refiere a un ritmo cardíaco anormal. Bradicardia se refiere a un ritmo cardíaco

anormalmente bajo mientras que taquicardia se refiere a un ritmo cardiaco anormalmente rápido. Tal como se usa en la presente, el tratamiento de arritmia pretende incluir el tratamiento de taquicardias supraventriculares tales como fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia por reentrada del nódulo AV, taquicardia auricular, y las taquicardias ventriculares (VT), que incluyen taquicardia ventricular idiopática, fibrilación ventricular, síndrome preexcitación, y Torsade de Pointes (TdP).

En otra modalidad, la invención proporciona un método para tratar isquemia en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La activación de ASK1 mediante especie de oxígeno reactivo (ROS) se ha vinculado con lesión vascular y muerte neuronal luego de una isquemia cerebral. Los estudios muestran que la inducción de la expresión de ASK1 fomenta la muerte celular apoptótica luego de la isquemia y el silenciamiento de la expresión de ASK1 reduce el infarto cerebral en el cerebro (Kim et ál BrainRes. 2011, 1412, 73-78). La inhibición de ASK1 ha demostrado ejercer efectos protectores en el edema cerebral inducido por isquemia (Song et ál., BrainRes. 2015, 1595, 143-155). Prevenir la activación de ASK1 en un modelo de isquemia-reperfusión también se sabe que ejerce neuroprotección (Liu et ál., Neuroscience. 2013, 229, 36-48).

En un modelo de oclusión de la arteria cerebral media (MCA), la inhibición de ASK1 mostró muerte celular reducida así como en modelos de lesión por hipoxia/reperfusión (Cheon et ál., Front Cell Neurosci. 2016, 10, 213).

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar daño hepático en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La sobredosis de acetaminofeno (APAP) es la forma más común de lesión hepática inducida por fármaco. La activación de JNK es una consecuencia de estrés oxidativo producido durante el metabolismo de APAP, lo que resulta en daño de hepatocitos con muerte celular apoptótica y necrótica. (Nakagawa et ál., Gastroenterology. 2008, 135(4), 1311-21). Se ha demostrado que los inhibidores de ASK1 protegen contra lesión hepática inducida por APAP (Xie et ál., Toxicol Appl

Pharmacol. 2015, 286(1), 1-9; He *et ál.*, Asian Pac J Trop Med. 2016, 9(3), 283-7).

Tal como se usa en la presente, los términos «sujeto» y «paciente» se pueden usar indistintamente y significa un mamífero que necesite tratamiento, por ejemplo , animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, 5 ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayos y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano que necesita el tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, los términos «tratar» o «tratamiento» hacen referencia a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, lo que incluye lograr, parcial o considerablemente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o 10 totalmente el grado de la enfermedad, trastorno o síndrome; aliviar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado al trastorno; o retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad del avance de la enfermedad, trastorno o síndrome.

La dosis de un compuesto que se proporciona en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que se administra a un sujeto puede ser de 10 µg -500 mg.

15 Administrarle un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un mamífero comprende cualquier método de administración adecuado. Administrarle un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un mamífero incluye administrar un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por vía tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa, mediante inhalación, por vía 20 intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea a un mamífero. Administrarle un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un mamífero incluye administrarle por vía tópica, enteral, parenteral, transdérmica, transmucosa, mediante inhalación, por vía intracisternal, epidural, intravaginal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intravítrea a un mamífero un compuesto que 25 se metaboliza dentro o en una superficie del cuerpo del mamífero en un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Por lo tanto, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente, puede administrarse de forma sistémica, por ejemplo, por vía oral, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente inerte o un portador comestible que se pueda asimilar. Pueden estar contenidos en cápsulas de gelatina duras o blandas, se pueden 5 comprimir en comprimidos o se pueden incorporar directamente al alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente, puede combinarse con uno o más excipientes y utilizarse en forma de comprimidos que se puedan ingerir, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes u obleas, y similares. Dichas composiciones y preparaciones deberían 10 contener al menos alrededor de 0,1 % del compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y las preparaciones puede, por supuesto, variar y convenientemente puede ser de entre alrededor de 2 y alrededor de 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria determinada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles puede ser tal que se obtenga un nivel de dosificación eficaz.

15 Los comprimidos, píldoras, pastillas, cápsulas y similares pueden incluir lo siguiente: aglutinantes como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante como estearato de magnesio; o se puede agregar un agente endulzante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante.

20 El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal, por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua y se pueden mezclar opcionalmente con un tensioactivo no tóxico.

Los ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas para la inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente 25 activo, que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o no fusionables estériles. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad necesaria en el solvente adecuado con varios de los otros ingredientes mencionados anteriormente, según sea necesario, seguido por la esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de
5 preparación pueden ser las técnicas de secado al vacío y liofilización que pueden proporcionar un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones filtradas previamente en condiciones estériles.

Los ejemplos de portadores sólidos pueden incluir sólidos divididos finamente tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles
10 incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en los cuales se pueden disolver o dispersar los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de estos como se describe en la presente, en niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos.

Las dosis útiles de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente pueden determinarse comparando su actividad in vitro y su actividad in vivo
15 en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones y otros animales, a humanos se conocen en la técnica; por ejemplo, véase la patente estadounidense n.º 4.938.949, que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

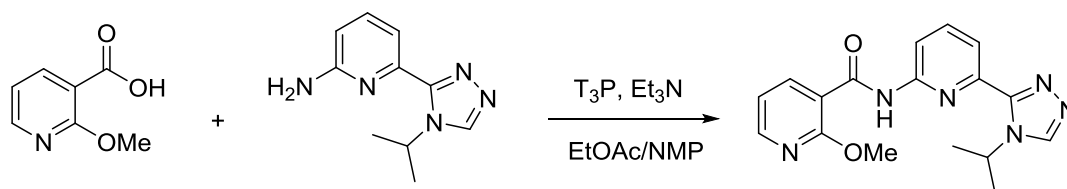
La cantidad de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente, necesario para su utilización en el tratamiento, puede variar no solo
20 dependiendo de la sal particular seleccionada, sino también de la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y estado del paciente y en última instancia puede quedar a criterio del médico o clínico tratante. Sin embargo, en general la dosis puede encontrarse en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día.

El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente,
25 se puede administrar convenientemente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene 0,01 a 10 mg o 0,05 a 1 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En algunas modalidades, puede ser adecuada una dosis de 5 mg/kg o menos.

La dosis deseada se puede presentar, de forma conveniente, en una dosis única o como dosis divididas, administradas en intervalos adecuados.

El método que se describe puede incluir un kit que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente, y material instructivo que puede describir la administración de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente, o una composición que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente, a una célula o un sujeto. Debe interpretarse que esto incluye otras modalidades de kits que son conocidos por los expertos en la técnica, tal como los kits que comprenden un solvente (tal como un solvente estéril) para la disolución o suspensión de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este tal como se describe en la presente, o una composición antes de administrar un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente, o una composición a una célula o a un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto puede ser un ser humano.

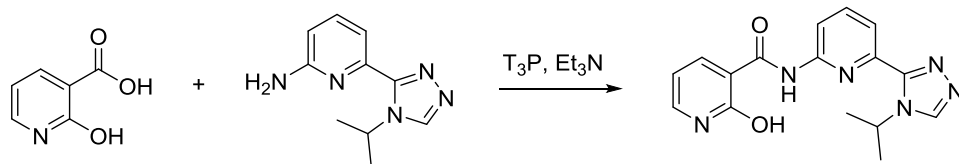
15 **Ejemplo 1: *N*-(6-(4-Isopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida**



Un vial de 2 tambores se cargó con ácido 2-metoxinicotínico (37 mg, 0,18 mmol). Una solución madre de 6-(4-isopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (17 mg, 0,08 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona y EtOAc (1:1 Vol%, 0,8 mL) y trietilamina (0,15 mL, 1,09 mmol) se preparó y agregó al vial, seguido de una solución T₃P (anhídrido propilfosfónico) (≥50 % en peso de EtOAc, 0,32 mL, 0,54 mmol). La solución de la reacción se calentó a 60 °C durante 16 h y después de este tiempo la mezcla se enfrió a ta y se diluyó con agua y EtOAc (1:1 Vol%, 4 mL). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (x2) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron para dar un sólido. Este material bruto se sometió a HPLC de fase inversa (usando una columna Waters SunFire Prep C18

OBD, de 5 μ m, 19x100 mm y usando agua/CH₃CN (que contiene 0,1% TFA) de 95/5 a 30/70 como la fase móvil a una velocidad de flujo de 30 mL/min) para dar el compuesto del título (17,2 mg, 27%) como un sólido ligeramente amarillo. MS (ESI): 339,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 2: 2-Hidroxi-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida

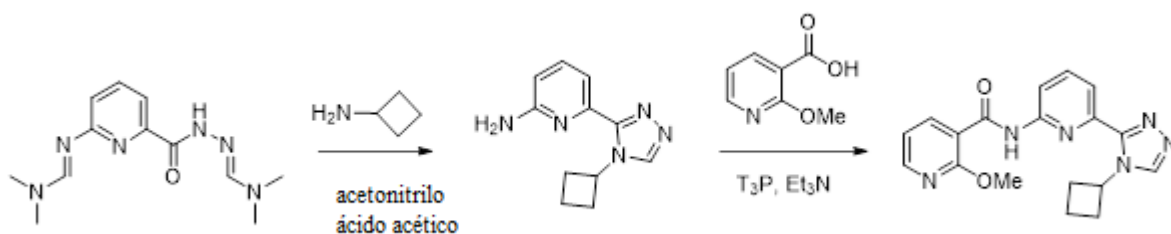


A una mezcla de 6-(4-isopropil-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (32 mg, 0,16 mmol) y ácido 2-oxo-1H-piridina-3-carboxílico (23 mg, 0,17 mmol) en un recipiente de reacción de microondas equipado con una barra de agitación magnética, se le agregó trietilamina (0,26 mL, 1,9 mmol) y anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 0,26 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 1,5 h. Después de este tiempo la mezcla se inactivó con una pequeña cantidad de MeOH (~ 1mL) y luego se dividió entre EtOAc y agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc, y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con MeOH/agua (2/1, 1 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (6,8 mg, 13%) como un sólido marrón rojizo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,67 (dd, $J=7,40$, 2,13 Hz, 1H), 8,46 (d, $J=7,78$ Hz, 1H), 8,02 (t, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=7,03$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J=6,27$, 2,01 Hz, 1H), 6,68 (dd, $J=7,15$, 6,40 Hz, 1H), 5,49 - 5,71 (m, 1H), 1,64 (d, $J=6,78$ Hz, 6H). MS (ESI): 325,0 [M + H]⁺.

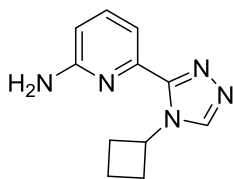
10

15

Ejemplo 3: N-(6-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida



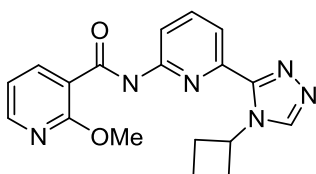
Paso A: 6-(4-Ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina



A una mezcla de (*E*)-*N'*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metilen)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (263 mg, 1,0 mmol) y ciclobutanamina (0,17 mL, 2,0 mmol) en un recipiente de reacción de microondas equipado con una barra de agitación magnética, se agregó acetonitrilo (3 mL), seguido de ácido acético (1 mL). La mezcla se calentó en una placa caliente a 120 °C durante 24 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a ta y se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ (solución acuosa saturada). Se extrajo la capa acuosa separada con EtOAc, y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante columna de fase normal eluyendo con 100% EtOAc para dar el compuesto del título (188 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,28, 7,53 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=7,28 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=8,28 Hz, 1H), 5,38 - 5,59 (m, 1H), 2,48 - 2,67 (m, 2H), 2,39 (quind, *J*=9,57, 9,57, 9,57, 9,57, 2,64 Hz, 2H), 1,79 - 1,99 (m, 2H). MS (ESI): 216,0 [M + H]⁺.

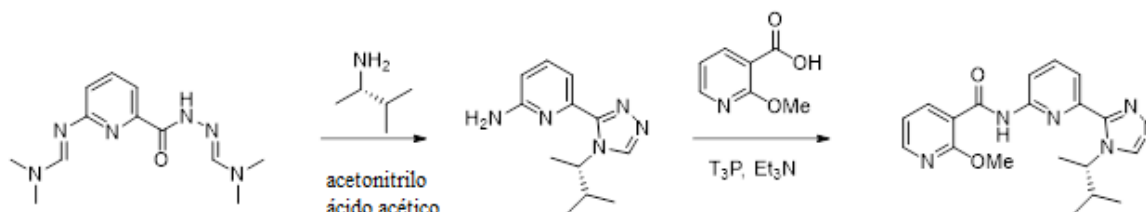
Paso B: *N*-(6-(4-ciclobutil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida



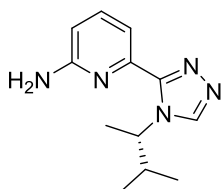
A una mezcla de 6-(4-ciclobutil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (30 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-metoxipiridina-3-carboxílico (24 mg, 0,15 mmol) en un recipiente de reacción de microondas equipado con una barra de agitación magnética, se le agregó trietilamina (0,25 mL, 1,80 mmol) y anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 0,25 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 1 hora. Después de este tiempo la reacción se inactivó con una pequeña cantidad de MeOH (~1 mL). El sólido se filtró y se lavó con EtOAc (~1 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 51%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,43 – 8,56 (m, 2H), 8,40 (dd, *J*=4,77, 2,01 Hz, 1H), 8,01 (t,

$J=8,03$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=7,28$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=7,53$, 4,77 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,21 – 5,78 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,60 – 2,77 (m, 2H), 2,52 (td, $J=9,73$, 2,38 Hz, 2H), 1,79 – 2,10 (m, 2H). MS (ESI): 350,9 $[M + H]^+$.

Ejemplo 4: (S)-2-Metoxi-N-(6-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida

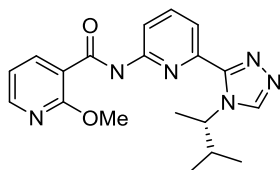


Paso A: (S)-6-(4-(3-Metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina



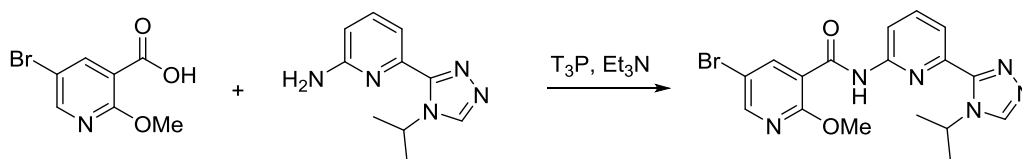
A una mezcla de (*E*)-*N'*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metilen)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (1,05 g, 4,00 mmol) y (*S*)-3-metilbutan-2-amina (1,05 mL, 9,06 mmol) en un recipiente de reacción de microondas, se agregó acetonitrilo (6 mL), seguido de ácido acético (2 mL). La mezcla se calentó en una placa caliente a 120 °C durante 24 h. Después de este tiempo la reacción se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ (solución acuosa saturada). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc, y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto mediante columna de fase normal eluyendo con EtOAc/EtOH (3/1) para dar el compuesto del título (802 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 7,57 (dd, $J=8,28$, 7,53 Hz, 1H), 7,17 (d, $J=7,03$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=8,03$ Hz, 1H), 5,08 - 5,34 (m, 1H), 1,96 - 2,11 (m, 1H), 1,55 (d, $J=6,78$ Hz, 3H), 3,09 - 0,97 (m, 3H), 0,67 - 0,78 (m, 3H). MS (ESI): 232,0 $[M + H]^+$.

Paso B: (S)-2-Metoxi-N-(6-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida



A una mezcla de (S)-6-(4-(3-metilbutan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (46 mg, 0,20 mmol) y ácido 2-metoxipiridina-3-carboxílico (34 mg, 0,22 mmol) en un recipiente de reacción de microondas equipado con una barra de agitación magnética, se le agregó trietilamina (0,32 mL, 2,33 mmol) y anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 0,32 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 1,5 h. Después de este tiempo la reacción se inactivó con una pequeña cantidad de MeOH (~ 1 mL) y luego se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ (solución acuosa saturada). La fase orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un gradiente de elución EtOAc/EtOH (7/1) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 48%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,81 - 8,93 (m, 1H), 8,42 - 8,56 (m, 2H), 8,28 - 8,42 (m, 1H), 7,95 - 8,10 (m, 1H), 7,78 - 7,91 (m, 1H), 7,06 - 7,33 (m, 1H), 5,11 - 5,37 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,01 - 2,34 (m, 1H), 1,63 (d, J=6,78 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,78 Hz, 3H), 0,82 (d, J=6,78 Hz, 3H). MS (ESI): 366,9 [M + H]⁺.

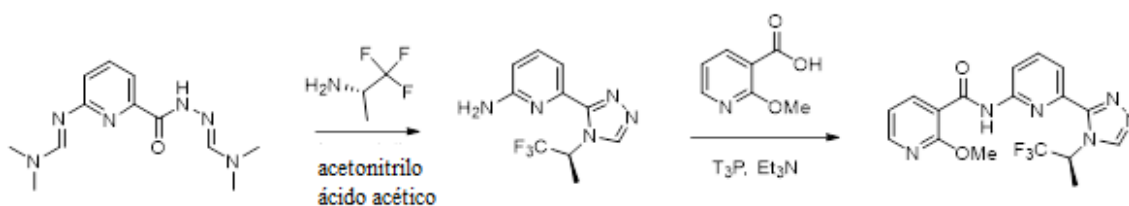
Ejemplo 5: 5-Bromo-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida



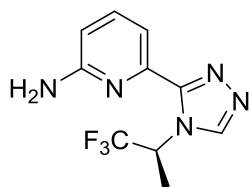
A una suspensión de ácido 5-bromo-2-metoxi-piridina-3-carboxílico (232 mg, 1,0 mmol) y 6-(4-isopropil-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (203 mg, 1,0 mmol) en trietilamina (1,52 g, 15,0 mmol, 2,1 mL) se agregó anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 1,8 mL). La suspensión se calentó en una placa a 80 °C durante 1 h (se convirtió en una solución transparente y luego en una

suspensión nuevamente). La reacción se inactivó con una pequeña cantidad de MeOH (~1 mL), y se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc (~2 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (275 mg, 66%) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,86 (s, 1H), 8,50 - 8,58 (m, 1H), 8,32 - 8,50 (m, 2H), 7,95 - 8,14 (m, 1H), 7,79 - 7,95 (m, 1H),
 5 5,44 - 5,69 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,63 (d, $J=6,53$ Hz, 6H). MS (ESI): 417,0 $[(\text{M} + \text{H}) (^{79}\text{Br})]^+$.

Ejemplo 6: (S)-2-Metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida

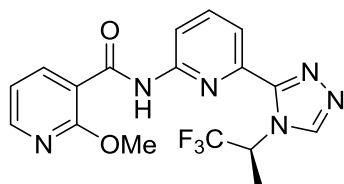


Paso A: (S)-6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina



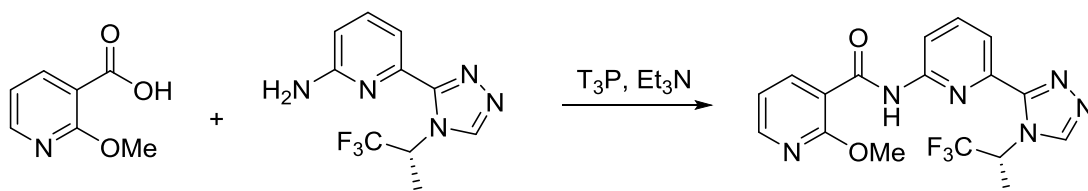
Se disolvió (*E*)-*N'*-(6-(2-((*E*)-(Dimetilamino)metilen)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (1,50 g, 5,72 mmol) y (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (1,45 g, 12,81 mmol) en acetonitrilo (9 mL). Se agregó luego ácido acético (3 mL) y la mezcla resultante se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante la noche. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta ta, se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 (solución acuosa saturada). La fase orgánica separada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto como un aceite transparente. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 95%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,91 (s, 1H), 7,57 (dd, $J=8,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=7,3$, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (quin, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J=8,4$, 0,9 Hz, 1H), 1,84 (d, $J=7,3$ Hz, 3H), MS (ESI): 258,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Paso B. (S)-2-Metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida



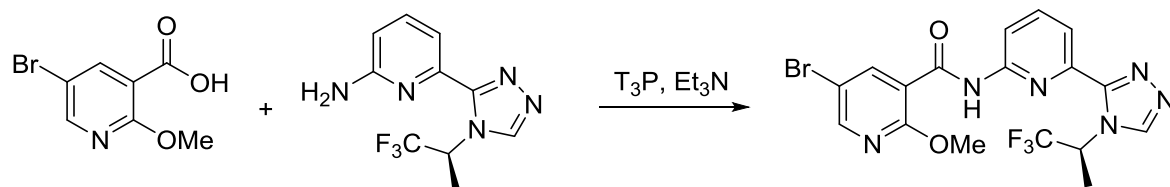
Se disolvió ácido 2-Metoxipiridina-3-carboxílico (536 mg, 3,50 mmol) y 6-[4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (900 mg, 3,50 mmol) en trietilamina (4,85 mL, 34,99 mmol). Se agregó anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 3,6 mL) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta, se inactivó con MeOH (10 mL) y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del título (865 mg, 63%) como un sólido tostado. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (d, $J=0,75$ Hz, 1H), 8,43 - 8,45 (m, 1H), 8,41 - 8,43 (m, 1H), 8,39 (dd, $J=2,01, 5,02$ Hz, 1H), 7,98 - 8,08 (m, 2H), 7,20 (dd, $J=5,02, 7,53$ Hz, 1H), 6,94 (quin, $J=7,22$ Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,91 (d, $J=7,03$ Hz, 3H). MS (ESI): 393,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 7: (R)-2-Metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida



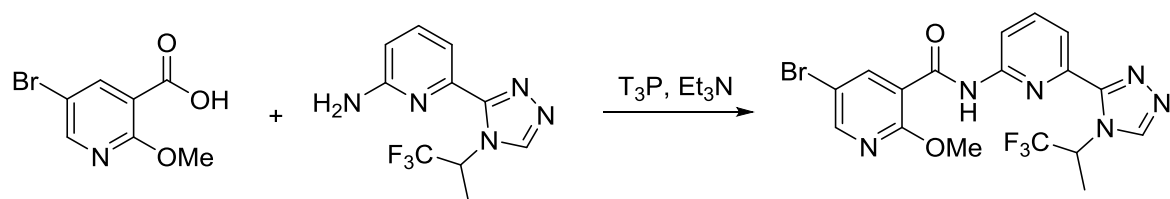
Se preparó (R)-2-Metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida de forma idéntica a la descrita para (S)-2-metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida salvo (R)-6-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (125 mg) que se usó en vez del isómero (S). La filtración del sólido resultante proporcionó el compuesto deseado como un sólido tostado (129 mg, 67%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,35 - 8,50 (m, 3H), 7,94 - 8,12 (m, 2H), 7,21 (dd, $J=5,02, 7,53$ Hz, 1H), 6,94 (quin, $J=7,22$ Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,91 (d, $J=7,28$ Hz, 3H). MS (ESI): 393,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 8: (S)-5- bromo-2-Metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida



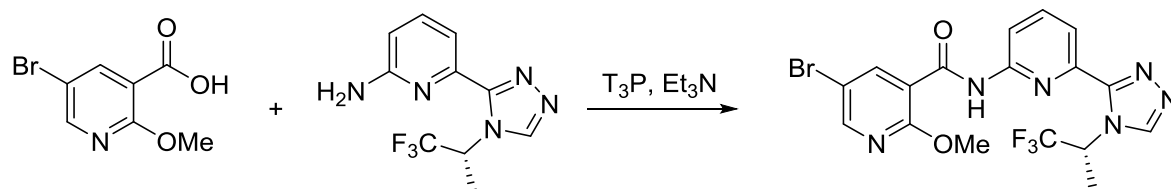
Se disolvió ácido 5-Bromo-2-metoxi-piridina-3-carboxílico (162 mg, 0,70 mmol) y 6-[4-[(1S)-
 5 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (180 mg, 0,70 mmol) en trietilamina (1,1 mL, 7,78 mmol). Se agregó anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 0,70 mL) y la mezcla de reacción agitada se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta y se inactivó por adición de MeOH (5 mL). El sólido resultante se filtró y evaporó al vacío para dar el compuesto del título (130 mg, 39%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,45 (br d, $J=5,52$ Hz, 2H), 8,38 (br d, $J=7,78$ Hz, 1H), 7,95 - 8,09 (m, 2H), 6,91 (td, $J=7,34$, 14,43 Hz, 1H), 4,14
 10 (s, 3H), 1,88 (d, $J=7,03$ Hz, 3H). MS (ESI): 471,0 [(M + H) (^{79}Br)] $^+$.

Ejemplo 9: rac-5- bromo-2-Metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida



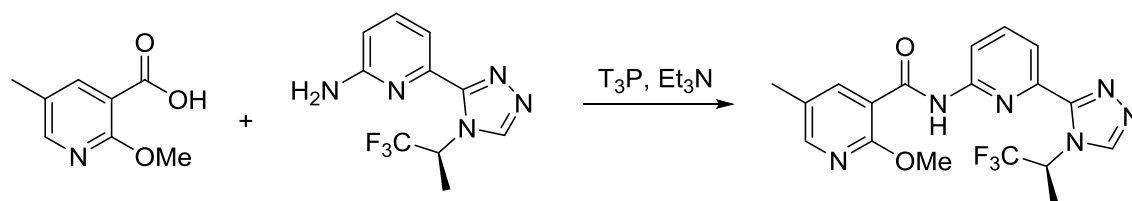
Se preparó rac-5-Bromo-2-metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida de forma idéntica a la descrita para (S)-5-bromo-2-metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida salvo rac-6-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (180 mg) que se usó en vez del isómero (S). La filtración del sólido resultante proporcionó el compuesto deseado como un sólido tostado (160 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,46 - 8,50 (m, 2H), 8,42 (dd, $J=1,38$, 7,91 Hz, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 2H), 6,94 (quin, $J=7,28$ Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 1,90 (d, $J=7,28$ Hz, 3H). MS (ESI): 471,0 [(M + H) (^{79}Br)] $^+$.
 20

Ejemplo 10: (R)-5-bromo-2-Metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida



Se preparó (R)-5-Bromo-2-metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida de forma idéntica a la descrita para (S)-5-bromo-2-metoxi-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida salvo (R)-6-[4-[2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (180 mg) que se usó en vez del isómero (S). La filtración del sólido resultante proporcionó el compuesto deseado como un sólido tostado (130 mg, 39%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,45 (br d, J=5,52 Hz, 2H), 8,38 (br d, J=7,78 Hz, 1H), 7,95 - 8,09 (m, 2H), 6,91 (td, J=7,34, 14,43 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,88 (d, J=7,03 Hz, 3H). MS (ESI): 471,0 [M + H (⁷⁹Br)]⁺.

Ejemplo 11: (S)-2-Metoxi-5-metil-N-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida

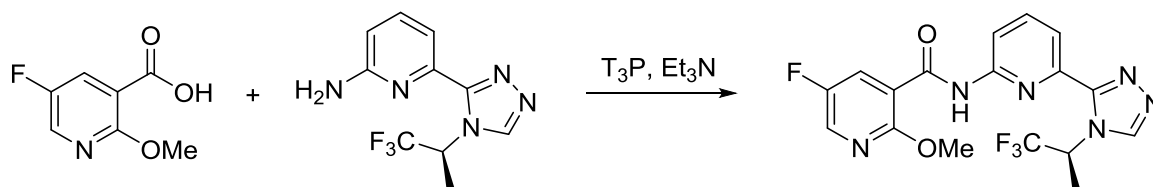


Se disolvió ácido 2-Metoxi-5-metil-piridina-3-carboxílico (88 mg, 0,52 mmol) y 6-[4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (135 mg, 0,52 mmol) en trietilamina (0,73 mL, 5,25 mmol). Se agregó anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 0,55 mL) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta y se inactivó por adición de MeOH (5 mL). El sólido resultante se filtró y secó al vacío para dar el compuesto del título (135 mg, 63%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,49 (s, 1H), 8,50 (dd, J=0,75, 8,28 Hz, 1H), 8,45 (d, J=1,00 Hz, 1H), 8,41 - 8,43 (m, 1H), 8,17 (dd, J=0,75, 2,51 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=0,88, 7,66 Hz, 1H),

7,93 (t, $J=8,03$ Hz, 1H), 6,76 (quin, $J=7,28$ Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,83 (d, $J=7,28$ Hz, 3H).

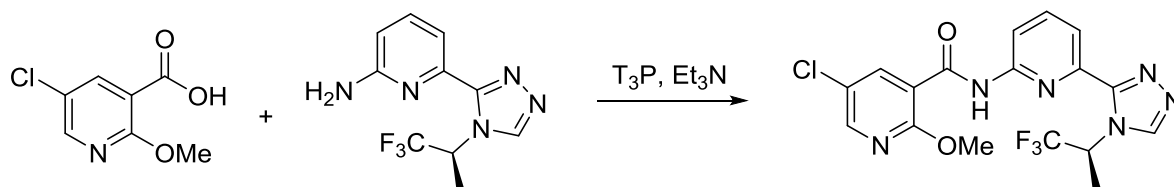
MS (ESI): 407,1 $[M + H]^+$.

5 **Ejemplo 12: (S)-5- fluoro-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida**



Se disolvió ácido 5-fluoro-2-Metoxi-piridina-3-carboxílico (166 mg, 0,97 mmol) y 6-[4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (250 mg, 0,97 mmol) en trietilamina (1,35 mL, 9,72 mmol) y anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 1,0 mL). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta, se inactivó por adición de MeOH (5 mL) y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se filtró y secó al vacío para dar el compuesto del título (247 mg, 62%) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,38 (dd, $J=1,63$, 7,40 Hz, 1H), 8,27 (d, $J=3,26$ Hz, 1H), 8,14 - 8,21 (m, 1H), 7,97 - 8,04 (m, 2H), 6,89 (quin, $J=7,22$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 1,89 (d, $J=7,28$ Hz, 2H), 1,86-1,91 (m, 1H). MS (ESI): 411,1 $[M + H]^+$.

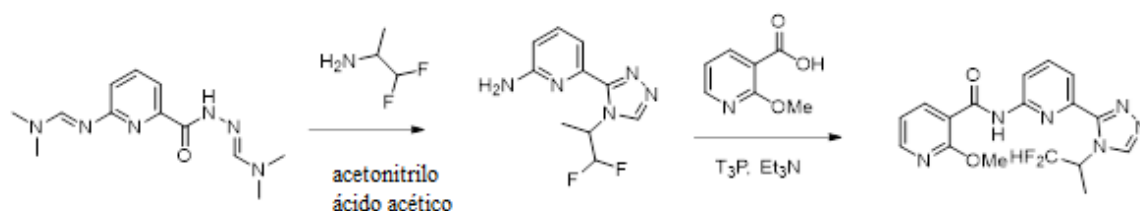
15 **Ejemplo 13: (S)-5- cloro-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida**



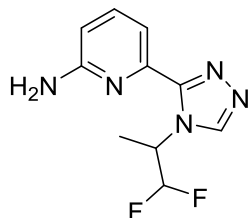
Se disolvió ácido 5-cloro-2-Metoxi-piridina-3-carboxílico (182 mg, 0,97 mmol) y 6-[4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (250 mg, 0,97 mmol) en trietilamina (1,35 mL, 9,72 mmol). Se agregó anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 1,0 mL) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta, se inactivó por adición de MeOH (5

mL) y se agitó durante 1 h. El sólido resultante se filtró y secó bajo vacío para dar el compuesto del título (200 mg, 48 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,51 Hz, 1H), 8,43 – 8,49 (m, 2H), 8,31 (d, J=2,51 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=0,75, 7,78 Hz, 1H), 7,95 (t, J=7,91 Hz, 1H), 6,71 (quin, J=7,22 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,82 (d, J=7,28 Hz, 3H). MS (ESI): 427,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 14: rac-N-(6-(4-(1,1-Difluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida

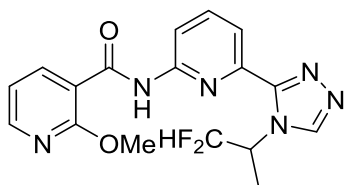


Paso A: rac-6-(4-(1,1-Difluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina



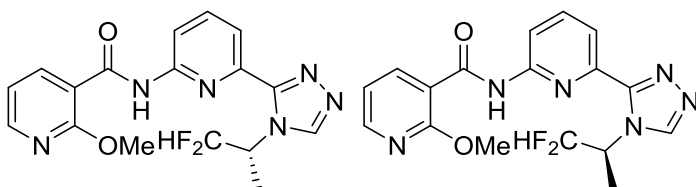
Se disolvió *N*,6-bis[(*E*)-Dimetilaminometilenamino]piridina-2-carboxamida (600 mg, 2,29 mmol) y 1,1-difluoropropan-2-amina (435 mg, 3,31 mmol, sal de clorhidrato) en acetonitrilo (6 mL) y ácido acético (2 mL). La reacción se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc como eluyente para proporcionar el compuesto del título (510 mg, 93%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 1H), 7,29 (dd, J=7,4, 0,9 Hz, 1H), 6,58 - 6,72 (m, 1H), 5,94 - 6,43 (m, 2H), 1,68 (d, J=7,3 Hz, 3H). MS (ESI): 240,1 [M + H]⁺.

Paso B: rac-N-(6-(4-(1,1-Difluoropropan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida



Se disolvió ácido 2-Metoxipiridina-3-carboxílico (64 mg, 0,42 mmol) y *rac*-6-[4-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (100 mg, 0,42 mmol) en trietilamina (0,58 mL, 4,18 mmol). Se agregó anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 0,43 mL) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta y se inactivó por adición de MeOH (2 mL). El sólido resultante se filtró y secó bajo vacío para dar el compuesto del título (110 mg, 70 %) como un sólido tostado. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,61 (dd, $J=2,01$, 7,53 Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=0,75$, 8,28 Hz, 1H), 8,41 (d, $J=1,25$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J=2,01$, 4,77 Hz, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 1H), 7,94 (t, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 6,13 - 6,45 (m, 1H), 5,86 - 6,04 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 1,75 (d, $J=7,28$ Hz, 3H). MS (ESI): 375,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 15: (*S*)-*N*-(6-(4-(1,1-Difluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida y (*R*)-*N*-(6-(4-(1,1-Difluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida



15

15a

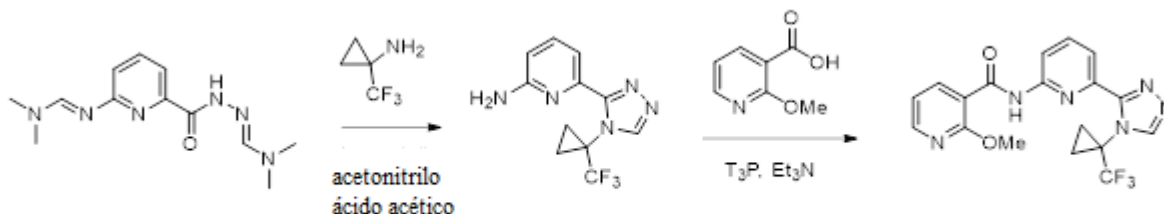
15b

La separación quiral de *N*-[6-[4-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-piridil]-2-metoxipiridina-3-carboxamida (90 mg, 0,24 mmol) se realizó por SFC (usando una columna CHIRALPAK OX-H, de 5 μm 30x250 mm y usando 40% MeOH (que contiene 0,1% Et_2NH) en CO_2 como la fase móvil y a una velocidad de flujo de 100 mL/min). Al segundo compuesto de elución se le asignó la estereoquímica (*S*). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,61 (dd, $J=2,01$, 7,53 Hz, 1H), 8,53 (dd, $J=0,75$, 8,28 Hz, 1H), 8,41 (d, $J=1,25$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J=2,01$, 4,77 Hz, 1H), 8,11 - 8,15 (m,

20

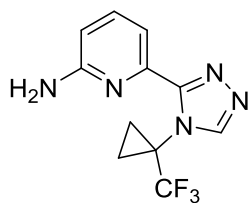
1H), 7,94 (t, $J=8,03$ Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 6,14 - 6,48 (m, 1H), 5,88 - 6,03 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 1,75 (d, $J=7,28$ Hz, 3H). MS (ESI): 375,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 16: 2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida



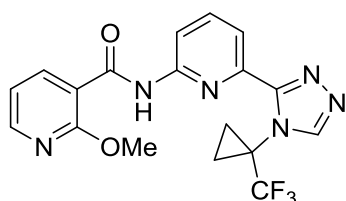
5

Paso A: 6-(4-(1-(Trifluorometil)ciclopropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina



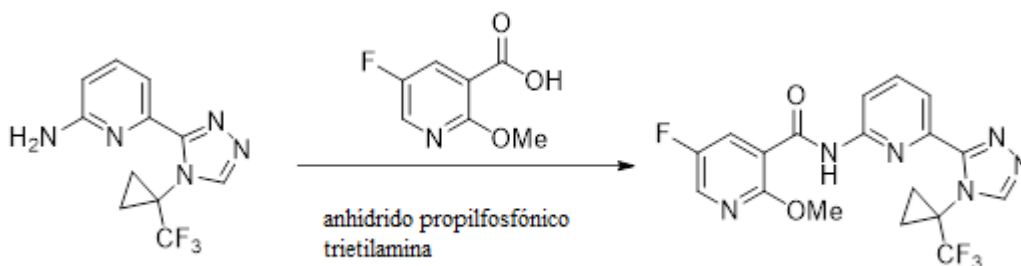
Se disolvió *N*,6-bis[(*E*)-Dimetilaminometilenamino]piridina-2-carboxamida (1,00 g, 3,81 mmol) y 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (950 mg, 7,62 mmol, 0,17 mL) en una solución de acetonitrilo (6 mL) y ácido acético (2 mL). La reacción se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta t_a y el solvente se evaporó al vacío. Se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc como eluyente para proporcionar el compuesto del título (223 mg, 22%) como un sólido blanco. MS (ESI): 270,1 $[M + H]^+$.

Paso B: 2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida



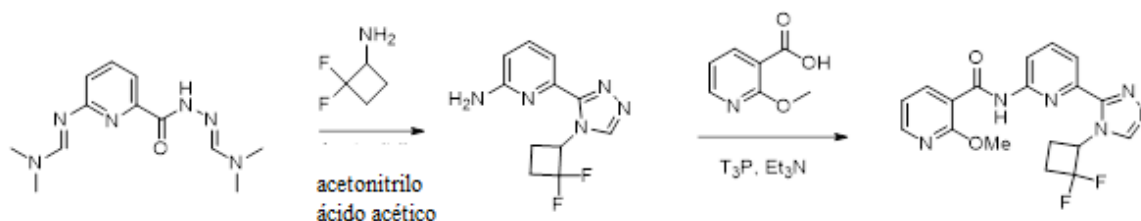
Se disolvió ácido 2-Metoxipiridina-3-carboxílico (57 mg, 0,37 mmol) y 6-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (100 mg, 0,37 mmol) en trietilamina (0,52 mL, 3,71 mmol). Se agregó anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 0,38 mL) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta ta y se inactivó por adición de MeOH (2 mL). La mezcla se filtró y secó al vacío para dar el compuesto del título (59 mg, 39%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (s, 1H), 8,63 (dd, $J=2,01, 7,53$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J=1,00, 8,28$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=2,01, 5,02$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J=0,88, 7,66$ Hz, 1H), 7,88 - 7,93 (m, 1H), 7,16 (dd, $J=4,77, 7,53$ Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 1,75 - 1,83 (m, 2H), 1,46 - 1,56 (m, 2H). MS (ESI): 405,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 17: 5-fluoro-2-Metoxi-N-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida

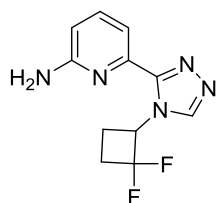


Se preparó 5-Fluoro-2-metoxi-N-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida de forma idéntica a la descrita para 2-metoxi-N-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida salvo ácido 5-fluoro-2-metoxipiridina-3-carboxílico (63 mg) que se usó en vez del ácido 2-metoxipiridina-3-carboxílico. La filtración del sólido resultante proporcionó el compuesto deseado como un sólido tostado (120 mg, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (br s, 1H), 8,52 (br d, $J=8,28$ Hz, 1H), 8,32 - 8,43 (m, 2H), 8,21 (br d, $J=2,76$ Hz, 1H), 8,06 (br d, $J=7,78$ Hz, 1H), 7,85 - 7,98 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,75 - 1,87 (m, 2H), 1,50 (br s, 2H). MS (ESI): 423,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 18: *rac-N-(6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida*



Paso A: *rac-6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina*



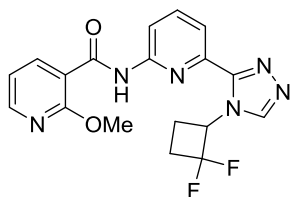
5

A una mezcla de (*E*)-*N'*-(6-(2-((*E*)-(dimetilamino)metilen)hidrazina-1-carbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (501 mg, 1,91 mmol) y 2,2-difluorociclobutan-1-amina (558 mg, 3,89 mmol), se agregó acetonitrilo (3 mL), y ácido acético (1mL). La mezcla se calentó en una placa caliente a 120 °C durante 24 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a ta y se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ (solución acuosa saturada). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc, y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc como eluyente para obtener el compuesto del título (203 mg, 42%). MS (ESI): 252,0 [M + H]⁺.

10

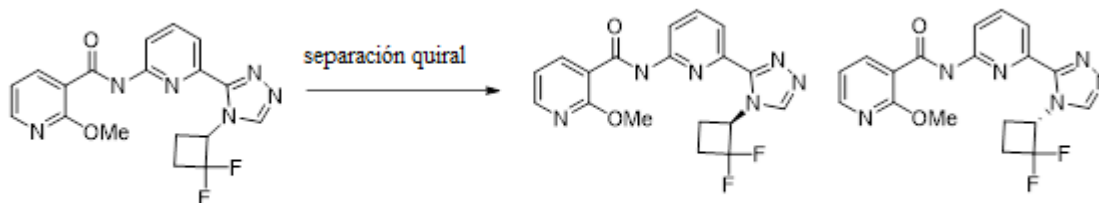
Paso B: *rac-N-(6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida*

15



A una mezcla de *rac*-6-[4-(2,2-difluorociclobutil)-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-amina (50,0 mg, 0,20 mmol) y ácido 2-metoxipiridina-3-carboxílico (33,5 mg, 0,22 mmol) en trietilamina (0,3 mL, 2,16 mmol), se le agregó anhídrido propilfosfónico (≥ 50 % en peso en EtOAc, 0,5 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 110 °C durante 1 h. Después de este tiempo la reacción se inactivó con una pequeña cantidad de MeOH (~ 2 mL) y la mezcla se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ (solución acuosa saturada). La fase orgánica se separó y concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc/EtOH (7/1) como eluyente para dar el compuesto del título (58 mg, 75% de rendimiento) como un polvo blanco después de la liofilización. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,95 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,43 - 8,56 (m, 2H), 8,39 (dd, *J*=4,89, 1,88 Hz, 1H), 8,03 (t, *J*=8,03 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=7,28 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*=7,66, 4,89 Hz, 1H), 6,22 - 6,57 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,33 - 2,83 (m, 4H). MS (ESI): 387,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 19 y 20: (*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida y (*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida



15

rac-*N*-(6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida (58 mg, 0,15 mmol, preparada a partir del Ejemplo 18) se separó por SFC quiral (usando una columna CHIRALPAK AD-H, de 5 μ m 30x250mm y usando 25% MeOH (que contiene 0,1% Et₂NH) en CO₂ como la fase móvil a una velocidad de flujo de 100 mL/min) para dar en orden de elución:

20 Pico1, (*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida, 9,8 mg (17%) (se asignó la estereoquímica de forma arbitraria): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,96 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 8,41 - 8,53 (m, 2H), 8,38 (dd, *J*=4,77, 2,01 Hz, 1H), 7,96 - 8,07 (m, 1H), 7,91

(d, $J=7,28$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=7,53$, 4,77 Hz, 1H), 6,30 - 6,53 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,35 - 2,83 (m, 4H). 9,8 mg (17%). (ESI): 387,1 [M + H]⁺.

Pico2, (S)-N-(6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida, 9,8 mg (17%) (se asignó la estereoquímica de forma arbitraria): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm
5 8,97 (d, $J=2,01$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J=9,29$ Hz, 2H), 8,39 (dd, $J=4,77$, 2,01 Hz, 1H), 7,96 - 8,09 (m, 1H), 7,92 (d, $J=7,28$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=7,53$, 5,02 Hz, 1H), 6,20 - 6,68 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,45 - 2,91 (m, 4H). (ESI): 387,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 21: Breve descripción del ensayo ASK1 TR-FRET

La actividad de la proteína cinasa de 5 nM GST-hASK1(Life Technologies PV4011) se ensayó
10 con 100 μ M ATP y 2 μ M de STK Sustrato 3 biotinilado con HTRF (CisBio Kit 62ST3PEJ), a temperatura ambiente en 25 mM Hepes, pH 7,5, 50 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0,02% Brij-35, 1 mM DTT, y 1% DMSO.

En resumen, alícuotas de 20 μ L de 1,5x solución madre de ASK1, STK Sustrato 3 y amortiguador de ensayo se distribuyeron en los pocillos de un Optiplate de 384 pocillos, antes de la
15 adición de 0,3 μ L de un compuesto madre 100x en DMSO, o DMSO solo en vacío y 100% de controles de actividad. Después de preincubación de 10 minutos, se inició la actividad de proteína cinasa ASK1 por adición de 10 μ L de 300 μ M ATP. Después de 5 horas, la actividad de cinasa se inactivó por adición de 30 μ L de componentes CisBio Kit 62ST3PEJ: 0,5 μ M de estreptavidina XL665; y 100x STK Anticuerpo-Eu Criptato; en amortiguador de detección que contiene EDTA suficiente para
20 quelar Mg²⁺ en el amortiguadora de ensayo. Las placas se leyeron después de 65 minutos en un lector de placas Envision, con los siguientes componentes y configuraciones: Espejo superior, Lance Delfia Doble (662); filtro UV Ex, 320 nm (111); filtro de emisión para donante, 615 nm (203); filtro de emisión para aceptor; 665 nm (205); y retraso de 100 μ sec, con 665/615 de resultado de relación.

Después de restar el vacío de los valores de pocillos de prueba y control, el resultado de la
25 relación 665/615 dependiente de ASK1 se graficó en comparación con el registro de concentración

del compuesto, y los valores de IC_{50} se obtuvieron a partir de un ajuste de 4 parámetros en Graphpad Prism.

El compuesto 1 tiene una IC_{50} de menos de 0,1 μM .

De manera alternativa, la actividad inhibidora de proteína cinasa de los compuestos descritos en la presente se analizó usando el ensayo ASK1/MAP3K5 por Reaction Biology Corp. (Malvern, PA). A continuación el procedimientos del ensayo (y también está disponible en el sitio web de Reaction Biology Corp.).

Amortiguador de reacción base: 20 mM Hepes (pH 7,5), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 mg/mL BSA, 0,1 mM Na_3VO_4 , 2 mM DTT, 1% DMSO;

Sustrato: 20 μM de proteína básica de mielina (MBP) y 100 μM ATP;

Proteína cinasa: ASK1/MAP3K5.

Procedimiento de reacción:

1. Preparar sustrato indicado en amortiguador de reacción base recientemente preparado.

2. Proporcionar cualesquiera cofactores a la solución de sustrato.

3. Proporcionar la cinasa indicada a la solución de sustrato y mezclar suavemente.

4. Proporcionar los compuestos en DMSO en la mezcla de reacción de cinasa mezclada por Acoustic; tecnología (Echo550; intervalo en nanolitros), incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente.

5. Proporcionar ^{33}P -ATP (actividad específica 10 $\mu Ci/\mu L$) en la mezcla de reacción para iniciar la reacción.

6. Incubar la reacción de cinasa durante 2 horas a temperatura ambiente.

7. Las reacciones se salpicaron en papel de intercambio iónico P81.

8. Detectar la actividad de cinasa mediante método de unión con filtro.

A continuación se proporcionan los resultados, en donde el número de compuesto corresponde a los números presentados en los ejemplos anteriores, “+” representa una IC_{50} de menos de 10 μM , pero de más de 1 μM , “++” representa una IC_{50} de menos o igual a 1 μM , pero de más de 0,1 μM y “+++” representa una IC_{50} de menos o igual a 0,1 μM .

Tabla 1.

IC ₅₀	Compuestos
+++	2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15b, 16, 17, 18, 20
++	10, 15a, 19
+	7

Ejemplo 22: Breve descripción del ensayo ASK1(AUTO PHOS T838)

Se midió la autofosforilación ASK1 T838 en células HEK-293T usando formato del ensayo
5 MSD. Las células HEK 293T se sembraron en placas de 15cm con una densidad de 18 millones de
células y 20 mL DMEM con 10%FBS, medio Pen/Strep. Las placas se incubaron a 37 °C durante la
noche. Se cambió el medio en placas a OPTI-MEM, se transfectaron medio libre de suero y células
con 9 µg de plásmido de longitud completa etiquetado con ASK1-V5 usando Lipofectamine 2000
(Invitrogen) y las placas se incubaron a 37 °C durante la noche. Las células se tripsinizan, se cuentan
10 en Nexcellometer y se colocan en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos con 100.000
células/pocillo y medio 200 µL. Las células se incubaron durante 4 hr a 37 °C luego los compuestos
ASK1 se agregaron usando HP 300e. Los compuestos se analizaron a 20 µM con puntos de dilución
de 10 puntos 3 veces luego se incubaron durante 1 hr a 37° °C. Se preparó un amortiguador de lisis
(señalización celular) con inhibidor de fosfatasa y proteasa y se mantuvo a 4 °C hasta su uso. El
15 medio de las células se desechó y se agregó 120 µL de amortiguador de lisis frío a las células, la
placa se agitó a 4 °C durante 1 hr. El lisado se mezcló usando manipulador líquido Apricot; aspirando
hacia arriba y hacia abajo 16 veces a alta velocidad usando 50 µL de volumen. 50 µL de lisados
celulares se transfirieron a placas MSD previamente revestidas que contienen anticuerpo anti-V5 de
ratón (1:500 de dilución) y se lavaron 3x con amortiguadora de lavado MSD (TBST) y se bloquearon
20 con una solución de 3% BSA. Luego las placas se incubaron en un agitador de placas durante la
noche a 4 °C. Las placas se lavaron 3x con amortiguadora de lavado MSD y 50µL de anticuerpo anti-
pASK1 T838 de conejo se agregó a los pocillos y se incubó durante 2 hr a temperatura ambiente en

un agitador de placas. Las placas luego se lavaron y se agregó a los pocillos 50 μ L de sulfa-tag anti conejo de cabra (1:500 de dilución), y se incubaron durante 1 hr a temperatura ambiente en un agitador de placas. Las placas se lavaron 3x y se agregó 150 μ L de 2X amortiguador de lectura MSD a los pocillos. Las placas se leyeron inmediatamente en un MSD Instrument Reader donde se midió la
 5 señal de quimioluminiscencia. Los datos se analizaron usando Graph Pad o Genedata, los datos se normalizaron y graficaron, % de actividad en comparación con registro de concentración del compuesto. Se obtuvieron los valores de IC₅₀ con un ajuste de 4 parámetros.

Se analizaron los compuestos descritos en la presente en el ensayo a base de células anterior. A continuación en la Tabla 3 se proporcionan los resultados, en donde el número de
 10 compuesto corresponde a los números presentados en los ejemplos anteriores, “†” representa una IC₅₀ de más de 10 μ M, “††” representa una IC₅₀ de menos o igual a 10 μ M, pero más de 1 μ M y “†††” representa una IC₅₀ de menos o igual a 1 μ M.

Tabla 2.

IC ₅₀	Compuestos
†††	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15b, 16, 18, 20
††	10, 15a, 19
†	17

Ejemplo 23: Breve descripción del ensayo MDR1-MDCK

Para predecir la penetración en el CNS de los compuestos descritos en la presente, se seleccionaron varios compuestos para un ensayo *in vitro* MDR1-MDCK. Estos experimentos se condujeron usando células MDCK transfectadas con MDR1 humano (Absorption Systems, Exton, PA) y los compuestos se analizaron con una concentración de 1 μ M preparada en un amortiguador de
 20 transporte (solución salina balanceada de Hank con HEPES) y siguiendo los pasos a continuación:

1. Las células MDR1-MDCK se cultivan durante 7 días en placas de inserto transwell de 96 pocillos (Corning). Las placas de inserto se lavaron antes del ensayo y se midió TEER (resistencia eléctrica trans epitelial).
2. Estas placas se cargaron con solución de compuesto de prueba 85 μL para transporte A-B y 260 μL para transporte B-A en el compartimiento del donante correspondiente. El volumen del amortiguador de receptor (amortiguador de transporte complementado con 1% BSA) en el compartimiento de receptor correspondiente es 250 μL y 75 μL .
3. Se tomaron muestras de 10 μL del compartimiento del donante (momento $T=0$)
4. Las placas de ensayo se incuban durante 120 minutos.
5. A los 120 minutos (momento $T=120$) se toman muestras de los compartimientos de donante (10 μL) y receptor (50 μL) correspondientes.
6. Después de la adición de 40 μL de amortiguador de transporte con BSA a muestras de donante, se agregó solución de triturado (Acetonitrilo con estándar interno, 110 μL) a todas las muestras.
7. Después de la centrifugación se transfiere 50 μL de sobrenadante a una placa separada y se mezcla con 50 μL de agua.
8. Las muestras se analizan usando LC-MS/MS acoplado con sistema de inyección de alto rendimiento.
9. Las relaciones de área de estándar interno/analito se usan para estimación de la relación de permeabilidad aparente (P_{app}) y eflujo (ER) en función de la ecuación a continuación.

$$P_{\text{app}} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

$$\text{Equilibrio de masas} = 100 \times ((V_r \times C_r^{\text{final}}) + (V_d \times C_d^{\text{final}})) / (V_d \times C_E)$$

donde:

dC_r/dt es la concentración acumulativa en el compartimiento del receptor en comparación con el tiempo en $\mu\text{M s}^{-1}$

V_r es el volumen del compartimiento del receptor en cm^3

V_d es el volumen del compartimiento del donante en cm^3

A es el área del inserto ($0,143 \text{ cm}^2$ para inserto de 96 pocillos)

C_E es la concentración experimental estimada (Tiempo = 0) de la solución de dosificación

5 C_r^{final} es la concentración del receptor al final del período de incubación

C_d^{final} es la concentración del donante al final del período de incubación

Se descubrió que cada uno de los compuestos descritos en los ejemplos 6, 12 y 16 tiene un ER *in vitro* < 3, que se informó se correlaciona con buena penetración cerebral (véase Kikuchi, R. *et al.*, *In vitro P-glycoprotein Efflux Ratio Can Predict the In Vivo Brain Penetration Regardless of*
10 *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System Class*. Drug Metab Dispos 41:2012-2017, diciembre de 2013).

Ejemplo 24: Penetración cerebral *in vivo*

Para evaluar la penetración en el CNS de los compuestos descritos en la presente, se seleccionaron varios compuestos para estudios K_{puu} de rata *in vivo*. En estos experimentos los
15 compuestos se administran mediante una infusión IV (usando N,N-dimetilacetamida:etanol:1,2-propilenglicol:agua en una relación 1:1:3:5 como el vehículo) en la arteria carótida por un período de cuatro horas (1 mg/kg, 0,1 mg/mL) para lograr el estado estacionario. Después de este tiempo se cuantifican los niveles de concentración en plasma y cerebro, y los valores se ajustan por unión de proteína medida en homogenato en plasma y cerebro para calcular K_{puu} (véase Di, L.; Kerns, E.H.
20 *Blood-Brain Barrier in Drug Discovery* (Wiley)) de acuerdo con la ecuación a continuación.

$$K_{puu} = C_{u,b} / C_{u,p}$$

donde:

$C_{u,b}$ = concentración no unida en el cerebro ($C \times f_{u,b}$). (C = concentración en estado estacionario;

25 $f_{u,b}$ = fracción no unida en el cerebro)

Y donde: $C_{u,p}$ = concentración no unida en plasma ($C \times f_{u,p}$). (C = concentración en estado estacionario;

$f_{u,p}$ = fracción no unida en plasma)

Los valores de unión de proteína en plasma y cerebro se generaron con el método de diálisis de equilibrio rápido. El compuesto de interés se incubó en homogenato de cerebro y plasma K_2EDTA (homogenizado 1:7 (p:v) en 1xPBS) adquirido en BioIVT (Westbury, NY), contrario al compartimiento amortiguado de 100 mM fosfato de potasio/150 mM cloruro de sodio, pH 7,4, a 1 μM durante 4 hr y 6 hr respectivamente. Al final de la incubación se tomaron muestras de compartimientos de matriz y amortiguado, se sometieron a ajuste matricial usando matriz y amortiguador vacío, se extrajeron con acetonitrilo, se diluyeron con agua y se analizaron usando LC de alto rendimiento Agilent RapidFire 365 acoplado con detección MS/MS mediante AB Sciex 5500. Las fracciones libres (f_u) luego se calcularon comparando la relación pico-área de analito/estándar interno de compartimientos de matriz y amortiguado. La unión de proteína de cerebro de distintas especies se considera equivalente con el fin de calcular la fracción libre (véase Di, L., et ál., (2011a) *Species Independence in Brain Tissue Binding Using Brain Homogenates*, Drug Metab Dispos 39:1270–1277).

La concentración total del fármaco en tejido de plasma y cerebro se midió con métodos bioanalíticos bien establecidos de extracción (precipitación de proteína) y de detección (LC-MS/MS). Los tejidos del cerebro se homogeneizaron 1:4 (p:v) con 1x PBS en tubos MP Biomedicals Lysing Matrix D mediante un homogenizador MP Biomedicals FastPrep-24™ y luego se extrajeron junto con muestras de plasma con ajuste matricial con plasma vacío K_2EDTA (adquirido en BioIVT), seguido de trituración/extracción de proteína con acetonitrilo, se secaron con sobrenadante bajo nitrógeno, y se reconstituyeron con una mezcla orgánica/acuosa ácida antes de medirse en comparación con la curva de calibración del compuesto de interés preparado en plasma, con ajuste matricial con homogenato de cerebro vacío (generado con cerebros adquiridos en BioIVT), y extraídos de forma similar. Los extractores reconstituidos se analizaron luego con LC-MS/MS (AB Sciex 5500) usando una configuración binaria HPLC (Shimadzu LC-20ADvp) y gradiente de cromatografía de fase inversa

(ACE 3 C18-AR). Las relaciones de área de pico y un ajuste de regresión $1/x^2$ se usaron para generar valores de concentración de la muestra que combinados con valores de unión de proteína en plasma y cerebro, se usaron para generar valores de concentración de fármaco libre y coeficiente de división (K_{puu}).

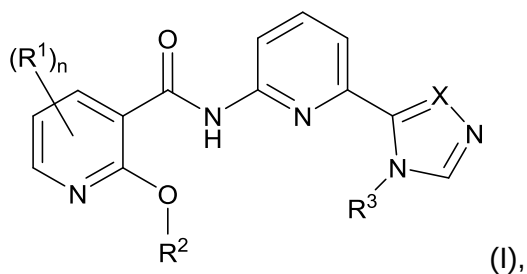
- 5 Este experimento se conduce con los compuestos descritos en los ejemplos 6, 12 y 16, y se proporcionan los valores de K_{puu} a continuación.

Tabla 3.

Ejemplo	K_{puu} de rata
6	0,70
12	0,46
16	0,41

- 10 Los aspectos de la presente invención se configuran adicionalmente en las modalidades enumeradas a continuación.

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde:

X es CR⁴ o N;

n es 1 o 2;

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)OR^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂, y -S(O)₂N(R^{1a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, y alquiniloC₂₋₆, están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están sustituidos, opcional e independientemente, con uno o más R¹⁰;

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂;;

R^{10a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆; carbociclilo, y heterociclilo;

R^2 se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están sustituidos, opcional e independientemente, con uno o más R^{20} ;

R^{20} en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, halo y $-OR^{20a}$;

5 R^{20a} es H o alquiloC₁₋₄;

R^3 se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están sustituidos, opcionalmente con uno o más R^{30} ;

R^{30} en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O) OR^{30a} , -C(O) $N(R^{30a})_2$, -
10 $N(R^{30a})_2$, - $N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, - $N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$, - $N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, - $N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, -
 OR^{30a} , -OC(O) R^{30a} , -OC(O) $N(R^{30a})_2$, - SR^{30a} , -S(O) R^{30a} , -S(O) $_2R^{30a}$, -S(O) $N(R^{30a})_2$, y -S(O) $_2N(R^{30a})_2$,
donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición
están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan
15 independientemente de halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O) OR^{30a} , -C(O) $N(R^{30a})_2$, - $N(R^{30a})_2$, -
 $N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, - $N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$, - $N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, - $N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$, - OR^{30a} , -
OC(O) R^{30a} , -OC(O) $N(R^{30a})_2$, - SR^{30a} , -S(O) R^{30a} , -S(O) $_2R^{30a}$, -S(O) $N(R^{30a})_2$, y -S(O) $_2N(R^{30a})_2$;

R^{30a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde cada uno de dicho carbociclilo y heterociclilo está
20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y halo;

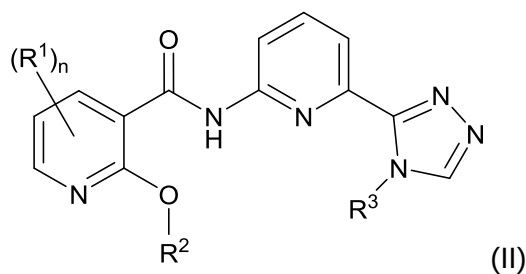
R^4 se selecciona de H, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -
CN, -C(O) R^{4a} , -C(O) OR^{4a} , -C(O) $N(R^{4a})_2$, - $N(R^{4a})_2$, - $N(R^{4a})C(O)R^{4a}$, -

$N(R^{4a})C(O)OR^{4a}$, $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$, $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4a}$, $-OR^{4a}$, $-OC(O)R^{4a}$, $-OC(O)N(R^{4a})_2$, $-SR^{4a}$, $-S(O)R^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$, $-S(O)N(R^{4a})_2$, y $-S(O)_2N(R^{4a})_2$, donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{40} ;

R^{40} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo, heterociclilo, halo, $-CN$, $-C(O)R^{40a}$, $-C(O)OR^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$, $-OR^{40a}$, $-OC(O)R^{40a}$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-SR^{40a}$, $-S(O)R^{40a}$, $-S(O)_2R^{40a}$, $-S(O)N(R^{40a})_2$, y $-S(O)_2N(R^{40a})_2$, donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, $-CN$, $-C(O)R^{40a}$, $-C(O)OR^{40a}$, $-C(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$, $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$, $-OR^{40a}$, $-OC(O)R^{40a}$, $-OC(O)N(R^{40a})_2$, $-SR^{40a}$, $-S(O)R^{40a}$, $-S(O)_2R^{40a}$, $-S(O)N(R^{40a})_2$, y $-S(O)_2N(R^{40a})_2$; y

R^{40a} en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-4} .

2. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto se representa mediante la fórmula (II):



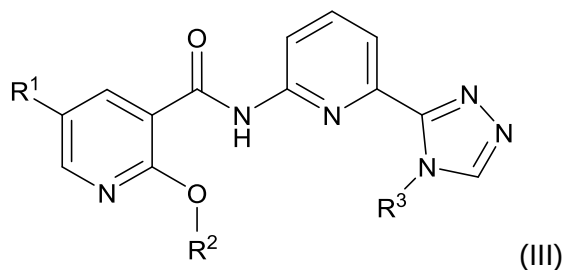
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El compuesto de la modalidad 1 o 2, donde R^2 es alquilo C_{1-6} .

4. El compuesto de la modalidad 1 o 2, donde R^2 es $-CH_3$.

5. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, donde n es 1.

6. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-5, donde el compuesto está representado por la fórmula (III):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, donde:

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -OR^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, y -S(O)₂N(R^{1a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆ y alquiniloC₂₋₆ están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros, donde dicho alquiloC₁₋₆, y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros en cada aparición están opcionalmente sustituidos con uno a tres R¹⁰; y

15 R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, halo, -N(R^{10a})₂, -OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)₂N(R^{10a})₂, -CN, cicloalquiloC₃₋₆, y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, donde dicho alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -

$C(O)OR^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)OR^{10a}$, $-$
 $N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$, $-OR^{10a}$, $-OC(O)R^{10a}$, $-OC(O)N(R^{10a})_2$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-$
 $S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)N(R^{10a})_2$, y $-S(O)_2N(R^{10a})_2$; y

R^{10a} en cada aparición es independientemente de H, alquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄ o
 5 cicloalquiloC₃₋₆.

8. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, donde:

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquiloC₁₋₆, y halo en donde
 dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{10} ; y

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente alquiloC₁₋₆, halo, haloalquiloC₁₋₆ y
 10 cicloalquiloC₃₋₆.

9. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-6, donde:

n es 1;

R^1 se selecciona de H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, o -CH₃.

10. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-9, donde:

15 R^3 se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y heteroarilo que contiene N de 5
 a 6 miembros, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y heteroarilo que contiene N de 5
 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o tres R^{30} ;

R^{30} en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, fenilo, cicloalquiloC₃₋₆,
 heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O) OR^{30a} , -
 20 C(O) $N(R^{30a})_2$, - $N(R^{30a})_2$, - $N(R^{30a})C(O)R^{30a}$, - $N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$, - OR^{30a} , y -OC(O) R^{30a} , donde dicho
 alquiloC₁₋₆, fenilo, cicloalquiloC₃₋₆, y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros en cada aparición

están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{30a}, -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30a}, -OR^{30a}, -OC(O)R^{30a}, -OC(O)N(R^{30a})₂, -SR^{30a}, -S(O)R^{30a}, -S(O)₂R^{30a}, -S(O)N(R^{30a})₂, y -S(O)₂N(R^{30a})₂;

- 5 R^{30a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, fenilo, y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, donde dicho alquiloC₁₋₆, fenilo, y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y halo.

11. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-9, donde:

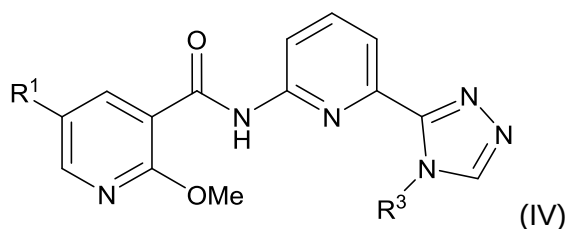
- 10 R³ es alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆, donde cada uno de dicho alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R³⁰;

R³⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆ o halo, donde dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres halo.

12. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-9, donde:

- 15 R³ es -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CHF₂, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)₂, ciclopropilo, o ciclobutilo, donde dicho ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos fluoro o CF₃.

13. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto se representa mediante la fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es H, halo o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , donde dicho alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} .

5 14. El compuesto de la modalidad 13, donde R^3 es alquilo C_{1-3} , ciclopropilo o ciclobutilo, donde dicho alquilo C_{1-3} , ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} .

15. El compuesto de la modalidad 13, donde:

R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o -CH₃; y

10 R^3 es -CH(CF₃)CH₃, -CH(CHF₂)CH₃, o -CH(CH₂F)CH₃.

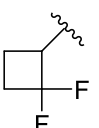
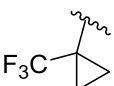
16. El compuesto de la modalidad 13, donde:

R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o -CH₃; y

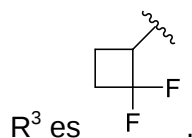
R^3 es ciclopropilo o ciclobutilo, donde dicho ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de fluoro y -CF₃.

15 17. El compuesto de la modalidad 13, donde:

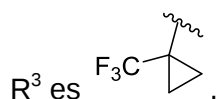
R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o -CH₃; y

R^3 es , , -CH(CF₃)CH₃, o -CH(CH₃)₂.

18. El compuesto de la modalidad 17, donde:



19. El compuesto de la modalidad 17, donde:



20. El compuesto de la modalidad 17, donde R^3 es $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_3$.

5 21. El compuesto de la modalidad 17, donde R^3 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$.

22. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es:

N-(6-(4-Isopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida;

2-Hidroxi-*N*-(6-(4-isopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida;

N-(6-(4-ciclobutil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida;

10 5- bromo-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida;

N-(6-(4-(1,1-Difluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida;

2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida;

5-fluoro-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-

15 il)nicotinamida; o

N-(6-(4-(2,2-Difluorociclobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-metoxinicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

23. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es:

(S)-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida;

(S)-5-bromo-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida;

(S)-2-Metoxi-5-metil-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida;

(S)-5-fluoro-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida; o

(S)-5-cloro-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

24. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es:

(*R*)-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida; o

(*R*)-5-bromo-2-Metoxi-*N*-(6-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)nicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Un método para el Por tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa reguladora de las señales de apoptosis 1 (ASK1) en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 27. El método de la modalidad 26, donde el trastorno es un trastorno neurodegenerativo, enfermedad cardiovascular, trastorno metabólico, enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmune, trastorno óseo destructivo, enfermedad de poliglutamina, neurotoxicidad por glutamato, dolor, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia, hipoxia aguda, fibrosis del riñón (fibrosis renal), lesión renal, enfermedad renal diabética, nefropatía diabética, esteatohepatitis
10 no alcohólica (NASH), hipertensión arterial pulmonar (PAH), neuritis óptica, enfermedad hepática, enfermedad respiratoria, lesión cardíaca por reperfusión, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, trastorno metabólico de energía, cáncer o infección.

28. Un método para tratar un trastorno neurodegenerativo en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-24 o
15 una sal farmacéuticamente aceptable de este.

29. El método de la modalidad 28, donde el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, o esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

30. Un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto que comprende
20 administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

31. El método de la modalidad 30, donde la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple.

32. Un método para tratar una enfermedad cardiovascular en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

33. El método de la modalidad 32, donde la enfermedad cardiovascular es isquemia.

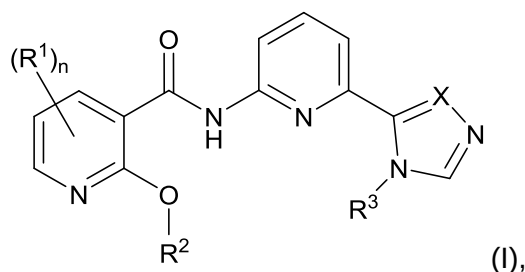
5 34. Un método para tratar un accidente cerebrovascular en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 35. Un método para tratar daño cerebral traumático en un sujeto que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde:

X es CR⁴ o N;

n es 1 o 2;

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O) O R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})C(O) O R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂, y -S(O)₂N(R^{1a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, y alquiniloC₂₋₆, están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están sustituidos, opcional e independientemente, con uno o más R¹⁰;

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂,

donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂;

R^{10a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆; carbociclilo, y heterociclilo;

R² se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están sustituidos, opcional e independientemente, con uno o más R²⁰;

R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, halo y -OR^{20a};

R^{20a} es H o alquiloC₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están sustituidos, opcionalmente con uno o más R³⁰;

R³⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{30a}, -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30a}, -OR^{30a}, -OC(O)R^{30a}, -OC(O)N(R^{30a})₂, -SR^{30a}, -S(O)R^{30a}, -S(O)₂R^{30a}, -S(O)N(R^{30a})₂, y -S(O)₂N(R^{30a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{30a}, -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30a}, -OR^{30a}, -OC(O)R^{30a}, -OC(O)N(R^{30a})₂, -SR^{30a}, -S(O)R^{30a}, -S(O)₂R^{30a}, -S(O)N(R^{30a})₂, y -S(O)₂N(R^{30a})₂;

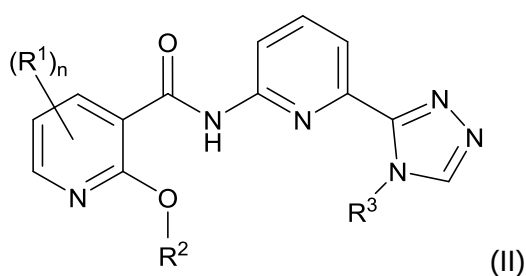
R^{30a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde cada uno de dicho carbociclilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y halo;

5 R^4 se selecciona de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{4a}, -C(O)OR^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})C(O)R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)OR^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})S(O)₂R^{4a}, -OR^{4a}, -OC(O)R^{4a}, -OC(O)N(R^{4a})₂, -SR^{4a}, -S(O)R^{4a}, -S(O)₂R^{4a}, -S(O)N(R^{4a})₂, y -S(O)₂N(R^{4a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴⁰;

10 R^{40} en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{40a}, -C(O)OR^{40a}, -C(O)N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})C(O)R^{40a}, -N(R^{40a})C(O)OR^{40a}, -N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})S(O)₂R^{40a}, -OR^{40a}, -OC(O)R^{40a}, -OC(O)N(R^{40a})₂, -SR^{40a}, -S(O)R^{40a}, -S(O)₂R^{40a}, -S(O)N(R^{40a})₂, y -S(O)₂N(R^{40a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición
15 están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{40a}, -C(O)OR^{40a}, -C(O)N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})C(O)R^{40a}, -N(R^{40a})C(O)OR^{40a}, -N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})S(O)₂R^{40a}, -OR^{40a}, -OC(O)R^{40a}, -OC(O)N(R^{40a})₂, -SR^{40a}, -S(O)R^{40a}, -S(O)₂R^{40a}, -S(O)N(R^{40a})₂, y -S(O)₂N(R^{40a})₂; y

R^{40a} en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquiloC₁₋₄.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa mediante la fórmula (II):



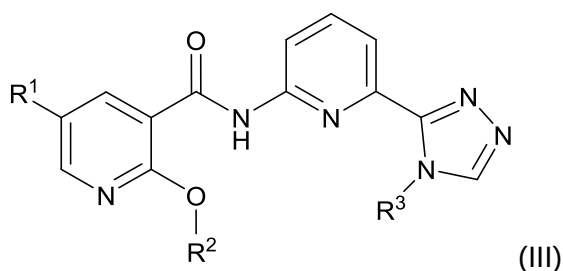
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^2 es alquilo C_{1-6} .

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R^2 es $-CH_3$.

5. El compuesto de la reivindicación 2, donde n es 1.

5 6. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde:

10 R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, $-CN$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})_2$, $-OR^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, y $-S(O)_2N(R^{1a})_2$, donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halo, $-N(R^{10a})_2$, $-OR^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} , y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ,

y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembro están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, $-\text{SR}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})_2$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})_2$;

R^{10a} en cada aparición es independientemente de H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^2 es alquilo C_{1-6} .

8. El compuesto de la reivindicación 6, donde:

R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} , y halo en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{10} ;

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^2 es alquilo C_{1-6} .

9. El compuesto de la reivindicación 6, donde:

n es 1;

R^1 se selecciona de H, -F, -Cl, -Br, $-\text{CF}_3$, o $-\text{CH}_3$; y

R^2 es alquilo C_{1-6} .

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7, donde:

R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o tres R^{30} ;

R^{30} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O)OR 30a , -C(O)N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a})C(O) R^{30a} , -N(R^{30a})C(O)OR 30a , -OR 30a , y -OC(O) R^{30a} , donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros en cada
5 aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O)OR 30a , -C(O)N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a})C(O) R^{30a} , -N(R^{30a})C(O)OR 30a , -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a})S(O) $_2R^{30a}$, -OR 30a , -OC(O) R^{30a} , -OC(O)N(R^{30a}) $_2$, -SR 30a , -S(O) R^{30a} , -S(O) $_2R^{30a}$, -S(O)N(R^{30a}) $_2$, y -S(O) $_2N(R^{30a})_2$;

R^{30a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , fenilo, y
10 heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y halo.

11. El compuesto de la reivindicación 7, donde:

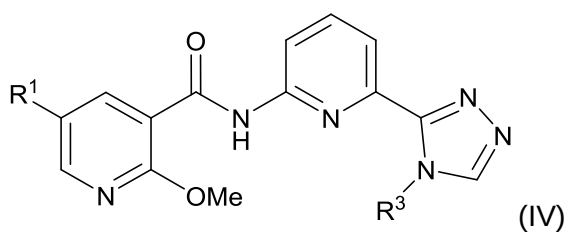
R^3 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6}
15 está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{30} ;

R^{30} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} o halo, donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres halo.

12. El compuesto de la reivindicación 7, donde:

R^3 es -CH(CH $_3$)CF $_3$, -CH(CH $_3$)CHF $_2$, -CH(CH $_3$) $_2$, -CH(CH $_3$)CH(CH $_3$) $_2$, ciclopropilo, o
20 ciclobutilo, donde dicho ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos fluoro o CF $_3$.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

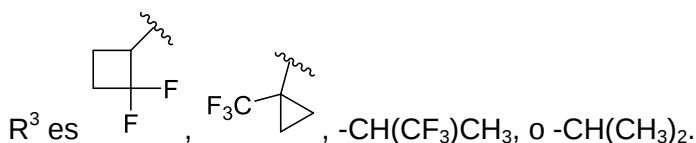
R^1 es H, halo o alquilo C_{1-6} ; y

R^3 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , donde dicho alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} está
5 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} .

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R^3 es alquilo C_{1-3} , ciclopropilo o ciclobutilo, donde dicho alquilo C_{1-3} , ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquilo C_{1-3} y haloalquilo C_{1-3} .

15. El compuesto de la reivindicación 13, donde:

10 R^1 es H, -F, -Cl, -Br, o -CH $_3$; y



16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa reguladora de las señales de apoptosis 1 (ASK1).

18. El compuesto de la reivindicación 17, donde el trastorno es un trastorno neurodegenerativo, enfermedad cardiovascular, trastorno metabólico, enfermedad inflamatoria,

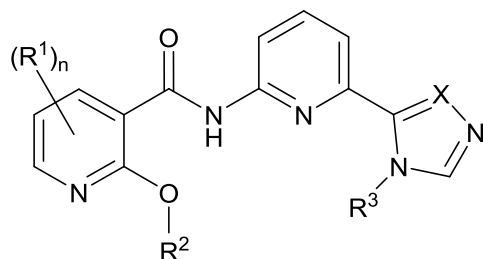
trastorno autoinmune, trastorno óseo destructivo, enfermedad de poliglutamina, neurotoxicidad por glutamato, dolor, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia, hipoxia aguda, fibrosis del riñón (fibrosis renal), lesión renal, enfermedad renal diabética, nefropatía diabética, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipertensión arterial pulmonar (PAH),
5 neuritis óptica, enfermedad hepática, enfermedad respiratoria, lesión cardíaca por reperfusión, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, trastorno metabólico de energía, cáncer o infección.

19. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa reguladora de las señales de apoptosis 1 (ASK1) en un sujeto, que comprende la administración al
10 sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20. El método de la reivindicación 19, donde el trastorno es un trastorno neurodegenerativo, enfermedad cardiovascular, trastorno metabólico, enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmune, trastorno óseo destructivo, enfermedad de poliglutamina, neurotoxicidad por glutamato, dolor, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia,
15 hipoxia aguda, fibrosis del riñón (fibrosis renal), lesión renal, enfermedad renal diabética, nefropatía diabética, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipertensión arterial pulmonar (PAH), neuritis óptica, enfermedad hepática, enfermedad respiratoria, lesión cardíaca por reperfusión, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, trastorno metabólico de energía, cáncer o infección.

RESUMEN

Se proporcionan compuestos de fórmula (I):



, que incluyen compuestos de las Fórmulas (II), (III) y (IV),

5 donde X, R^1 , R^2 , R^3 y n son tal como se definen en la presente, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y métodos para su uso y producción. Estos compuestos pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos que responden a la inhibición de la cinasa reguladora de las señales de apoptosis 1 (ASK1).