



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 927**

51 Int. Cl.:

C07D 237/30 (2006.01)

C07D 237/34 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07837737 .1**

96 Fecha de presentación : **04.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2077998**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

54

Título: **Compuestos de ftalazina, aza y diazaftalazina y métodos de uso.**

30

Prioridad: **05.09.2006 US 842466 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73

Titular/es: **AMGEN Inc.**
One Amgen Center Drive, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, California 93012, US

72

Inventor/es: **Tasker, Andrew;**
Zhang, Dawei;
Pettus, Liping, H.;
Rzasa, Robert, M.;
Sham, Kelvin, K.C.;
Xu, Shimin y
Chakrabarti, Partha, Pratim

74

Agente: **Miltényi Null, Peter**

ES 2 360 927 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de ftalazina, aza y diazaftalazina y métodos de uso.

La invención se refiere en general al campo de agentes farmacéuticos y, más específicamente, a compuestos farmacéuticamente activos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos, para tratar diversos trastornos, incluyendo enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 y otras enfermedades, tales como inflamación y dolor. La invención también se refiere a productos intermedios y procedimientos útiles en la preparación de tales compuestos.

Las proteínas cinasas representan una gran familia de enzimas, que catalizan la fosforilación de sustratos de proteína diana. La fosforilación es habitualmente una reacción de transferencia de un grupo fosfato del ATP al sustrato de proteína. Los puntos comunes de unión para el grupo fosfato al sustrato de proteína incluyen, por ejemplo, un residuo de tirosina, serina o treonina. Debido a su actividad en numerosos procesos celulares, las proteínas cinasas han surgido como dianas terapéuticas importantes.

Las proteínas cinasas desempeñan un papel central en la regulación y el mantenimiento de una amplia variedad de procesos celulares y la función celular. Por ejemplo, la actividad cinasa actúa como interruptores moleculares que regulan la producción de citocinas inflamatorias por medio de diversas rutas. Se ha observado la producción de citocinas descontrolada o excesiva en muchos estados patológicos, y particularmente en los relacionados con inflamación. Se ha notificado que la proteína cinasa p38 participa en la regulación de citocinas proinflamatorias, incluyendo, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que se secretan por una variedad de células, tales como monocitos y macrófagos, en respuesta a muchos estímulos inflamatorios (por ejemplo, lipopolisacáridos - LPS) o estrés celular externo (por ejemplo, choque osmótico y de peróxido).

Se han implicado niveles elevados de TNF- α por encima de los niveles basales en mediar o exacerbar varios estados patológicos incluyendo artritis reumatoide; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de deficiencia respiratoria del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxia; dermatitis de contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; síndrome de Reiter; diabetes tipo II; enfermedades de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por reperfusión/isquemia; aterosclerosis; traumatismo craneoencefálico; esclerosis múltiple; meningoencefalitis; septicemia; choque séptico; síndrome del choque tóxico; fiebre, y mialgias debidas a infección. VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes (incluyendo VHS-1, VHS-2), y herpes zóster también se exacerban por el TNF- α .

Se ha notificado que el TNF- α desempeña un papel en traumatismo craneal, accidente cerebrovascular e isquemia. Por ejemplo, en modelos animales de traumatismo craneal (de rata), los niveles de TNF- α aumentaban en el hemisferio contusionado (Shohami *et al.*, J. Cereb. Blood Flow Metab. 14:615 (1994)). En un modelo de rata de isquemia en el que se ocluyó la arteria cerebral media, aumentaron los niveles de ARNm de TNF- α del TNF- α (Feurstein *et al.*, Neurosci. Lett. 164:125 (1993)). Se ha notificado que la administración de TNF- α en la corteza de la rata da como resultado una acumulación de neutrófilos significativa en capilares y adherencia en vasos sanguíneos pequeños. El TNF- α promueve la infiltración de otras citocinas (IL-1 β , IL-6) y también quimiocinas, que promueven infiltración de neutrófilos en la zona de infarto (Feurstein, Stroke 25:1481 (1994)).

El TNF- α parece desempeñar un papel en promover determinados ciclos de vida virales y estados patológicos asociadas con los mismos. Por ejemplo, el TNF- α secretado por monocitos inducía niveles elevados de expresión de VIH en un clon de célula T infectada crónicamente (Clouse *et al.*, J. Immunol. 142:431 (1989)). Lahdevirta *et al.*, (Am. J. Med. 85:289 (1988)) discutieron el papel del TNF- α en los estados asociados a VIH de caquexia y degradación muscular.

El TNF- α está aguas arriba en la cascada de citocinas de inflamación. Como resultado, niveles elevados de TNF- α pueden conducir a niveles elevados de otras citocinas inflamatorias y proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6 e IL-8. Se han implicado niveles elevados de IL-1 por encima de los niveles basales en mediar o exacerbar varios estados patológicos incluyendo artritis reumatoide; artrosis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de deficiencia respiratoria del adulto (SDRA); psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; anafilaxia; degeneración muscular; caquexia; síndrome de Reiter; diabetes tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por reperfusión/isquemia; aterosclerosis; traumatismo craneoencefálico; esclerosis múltiple; septicemia; choque séptico y síndrome del choque tóxico. También se ven afectados por IL-1 virus sensibles a inhibición del TNF- α , por ejemplo, VIH-1, VIH-2, VIH-3.

Se ha notificado que el antagonismo del TNF- α es beneficioso para tratar la uveítis (Reiff *et al.*, A&R 44:141-145 (2001)); septicemia (Abraham, Lancet, 351:929 (1998)); lupus eritematoso sistémico (LES) (Aringer, A&R, 50:3161 (2004)); enfermedad de injerto contra huésped (Couriel, Curr. Opinion Oncology, 12:582 (2000)); polimiositis y dermatomiositis (Labiache, Rheumatology, 43:531 (2004)); diabetes tipo II (Ruan, Cytokine GF Review, 14:447 (2003)); enfermedad de Sjogren (Marriette, A&R, 50:1270 (2004)), sarcoidosis (Roberts, Chest, 124:2028 (2003)); granulomatosis de Wegener (WGET, New England J. Med., 352:351 (2005)) y disfunción cardíaca tras IM (Sugano

5 *et al.*, Mol. Cell Bioch., 266:127 (2004)). Además, se ha notificado que el TNF- α desempeña un papel en SAPHO, fiebre periódica, policondritis recidivante, reticulohistiocitosis multicéntrica, síndrome de activación de macrófagos, síndrome de hiper IgD, fiebre familiar de Hibernia, piodermia gangrenosa, trastornos cocleovestibulares, penfigoide cicatrizal, enfermedades de hernias de disco intervertebral, amiloidosis, síndrome de CINCA, síndrome mielodisplásico, hepatitis alcohólica, y endometriosis. Finalmente, indicaciones que ya se han aprobado para un agente que modula los niveles de TNF- α en el plasma, y/u otras citocinas proinflamatorias, incluyen sin limitación, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y AR juvenil.

10 El TNF- α y la IL-1 parecen desempeñar un papel en la destrucción de células β pancreáticas y diabetes. Las células β pancreáticas producen insulina que ayuda a mediar la homeostasis de glucosa en sangre. El deterioro de células β pancreáticas a menudo acompaña a la diabetes tipo I. Pueden producirse anomalías funcionales de células β pancreáticas en pacientes con diabetes tipo II. La diabetes tipo II se caracteriza por una resistencia funcional a insulina. Además, la diabetes tipo II también va acompañada a menudo por niveles elevados de glucagón en plasma y tasas aumentadas de producción de glucosa hepática. El glucagón es una hormona reguladora que atenúa la inhibición de gluconeogénesis del hígado por insulina. Se han encontrado receptores de glucagón en el hígado, riñón y tejido adiposo. Por tanto, antagonistas de glucagón son útiles para atenuar los niveles de glucosa en plasma (documento WO 97/16442, incorporado al presente documento como referencia en su totalidad). Antagonizando los receptores de glucagón, se cree que mejorará la receptividad de insulina en el hígado, disminuyendo de ese modo la gluconeogénesis y bajando la tasa de producción de glucosa hepática.

20 En modelos de artritis reumatoide en animales, inyecciones intraarticulares múltiples de IL-1 han conducido a una forma aguda y destructiva de artritis (Chandrasekhar *et al.*, Clinical Immunol Immunopathol., 55:382 (1990)). En estudios usando células sinoviales reumatoides cultivadas, la IL-1 es un inductor más potente de estromelina que el TNF- α (Firestein, Am. J. Pathol., 140:1309 (1992)). En sitios de inyección local, se ha observado emigración de neutrófilos, linfocitos y monocitos. La emigración se atribuye a la inducción de quimiocinas (por ejemplo, IL-8), y la regulación por incremento de moléculas de adhesión (Dinarello, Eur. Cytokine Netw., 5:517-531 (1994)).

25 La IL-1 también parece desempeñar un papel en promover determinados ciclos de vida virales. Por ejemplo, se ha asociado un aumento inducido por citocinas de la expresión de VIH en una línea de macrófagos crónicamente infectada con un aumento concomitante y selectivo en la producción de IL-1 (Folks *et al.*, J. Immunol., 136:40 (1986)). Beutler *et al.* (J. Immunol., 135:3969 (1985)) discutieron el papel de la IL-1 en la caquexia. Baracos *et al.* (New Eng. J. Med., 308:553 (1983)) discutieron el papel de la IL-1 en la degeneración muscular.

30 En artritis reumatoide, tanto la IL-1 como el TNF- α inducen sinoviocitos y condrocitos para producir colagenasa y proteasas neutras, lo que conduce a la destrucción de tejido dentro de las articulaciones artríticas. En un modelo de artritis (artritis inducida por colágeno (AIC) en ratas y ratones), la administración intraarticular de TNF- α o bien antes o bien tras la inducción de AIC condujo a una aparición acelerada de artritis y un transcurso más grave de la enfermedad (Brahm *et al.*, Lymphokine Cytokine Res. 11:253 (1992); y Cooper, Clin. Exp. Immunol., 898:244 (1992)).

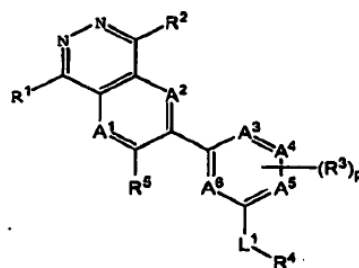
40 La IL-8 se ha implicado en exacerbar y/o provocar muchos estados patológicos en los que se media la infiltración masiva de neutrófilos en sitios de inflamación o lesión {por ejemplo, isquemia} por la naturaleza quimiotáctica de la IL-8, incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes: asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de deficiencia respiratoria del adulto, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis y glomerulonefritis. Además del efecto de quimiotaxia sobre los neutrófilos, la IL-8 también tiene la capacidad de activar los neutrófilos. Por tanto, la reducción en los niveles de IL-8 puede conducir a disminuir la infiltración de neutrófilos.

45 Se han tomado varios enfoques para bloquear el efecto del TNF- α . Un enfoque implica el uso de receptores solubles para TNF- α (por ejemplo, TNFR-55 o TNFR-75), que han demostrado eficacia en modelos animales de estados patológicos mediados por TNF- α . Un segundo enfoque para neutralizar TNF- α usando un anticuerpo monoclonal específico para TNF- α , cA2, ha demostrado una mejora en la articulación hinchada dentro de un ensayo humano de fase II de artritis reumatoide (Feldmann *et al.*, Immunological Reviews, págs. 195-223 (1995)). Estos enfoques bloquean los efectos de TNF- α e IL-1 mediante o bien el secuestro de proteínas o bien el antagonismo de receptor.

50 Aún otro enfoque para bloquear el efecto del TNF- α ha sido modular la actividad de la enzima cinasa p38. Por ejemplo, la publicación PCT, WO 04/010995, publicada el 05 de febrero de 2004, describe derivados de heteroarilo condensados para su uso como inhibidores de cinasa p38 en el tratamiento de I.A. artritis reumatoide; publicación PCT, WO 2005/009937, publicada el 03 de febrero de 2005, describe inhibidores de cinasa p38 a base de heterociclos de 5 miembros; la patente estadounidense n.º 6,635,644, expedida el 21 de octubre de 2003, describe sistemas de anillos bicíclicos que contienen nitrógeno condensados como inhibidores de p38; y la patente estadounidense n.º 6.794.380, expedida el 21 de septiembre de 2004, describe derivados amida como inhibidores de P38. El documento US 2006/035897 A1 da a conocer compuestos de benzamida sustituidos con trifluorometilo como inhibidores de cinasa.

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles en la regulación de la actividad de p38, y por consiguiente, útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades relacionadas, tales como enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 y otras enfermedades. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, métodos para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8, incluyendo inflamación, dolor y diabetes, así como productos intermedios y procedimientos o métodos útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

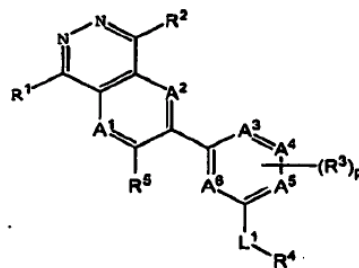
Los compuestos de la presente invención, incluyendo estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen en general mediante la fórmula I



I

en la que A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, L¹, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se describen a continuación en el presente documento. Estos compuestos pueden modular la actividad de la enzima cinasa p38. Para este fin, la invención proporciona además el uso de estos compuestos para atenuar, aliviar o tratar trastornos, terapéutica, profiláctica, aguda y/o crónicamente mediados por la actividad de p38, tal como los descritos en el presente documento. Por ejemplo, y en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmula I en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula general I:



I

en la que

cada uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶, independientemente, es CR³ o N, siempre que no más que dos de A³, A⁴, A⁵ y A⁶ sean N;

L¹ es -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-, -NR⁶C(O)NR⁶-, -S(O)₂NR⁶-, -NR⁶S(O)₂NR⁶- o -NR⁶S(O)₂-, en los que R⁶ es H o alquilo C₁₋₄;

R¹ es -(CR⁷R⁷)_nX en el que X es alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₁₀ o S-alquilo C₁₋₁₀ y n es 0, 1 ó 2, los restos alquilo C₁₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R⁷, R⁸ o R⁹;

R^2 es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-10} , O-alquilo C_{1-10} , S-alquilo C_{1-10} , NH-alquilo C_{1-10} , C(O)-alquilo C_{1-10} ;

cada R^3 , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-10} , O-alquilo C_{1-10} , S-alquilo C_{1-10} , NH-alquilo C_{1-10} , C(O)-alquilo C_{1-10} ;

5 R^4 es un sistema de anillos parcial o totalmente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-4 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes adicionales de R^7 , R^8 , R^9 , NR^7R^8 , NR^7R^9 , OR^7 , SR^7 , OR^8 , SR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^9$, $\text{NR}^7(\text{COOR}^7)$, $\text{NR}^7(\text{COOR}^8)$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^9$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^9$ o $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$;

R^5 es H, halógeno, haloalquilo, NO_2 , CN, alquilo C_{1-10} , O-alquilo C_{1-10} , S-alquilo C_{1-10} , NH-alquilo C_{1-10} , C(O)-alquilo C_{1-10} ;

15 R^7 es H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} o cicloalqueno C_{4-10} , comprendiendo cada uno de los alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} y cicloalqueno C_{4-10} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de NR^9R^9 , NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , OR^9 , SR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, COOR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, COOR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9(\text{COOR}^9)$, $\text{NR}^9(\text{COOR}^9)$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, R^9 o R^9 ;

20 R^8 es un sistema de anillos parcial o totalmente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando cada anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, COOR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, o un anillo de átomos de carbono parcial o totalmente saturado o insaturado de 5-6 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

25 R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

30 R^9 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , aceto, oxo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando cada uno de los alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y cada anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

p es 0, 1, 2 ó 3

45 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

55 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^2 es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^2 es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^2 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^3 es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^3 es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^3 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^4 es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^4 es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^4 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^5 es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^5 es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^5 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^6 es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^6 es CH, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^6 es N, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 y A^2 es CR^3 , y uno de A^3 , A^4 , A^5 y A^6 , independientemente, es N y los otros tres de A^3 , A^4 , A^5 y A^6 son CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 y A^2 es CR^3 , y dos de A^3 , A^4 , A^5 y A^6 , independientemente, son N y los otros dos de A^3 , A^4 , A^5 y A^6 son CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 y A^2 es N, y cada uno de A^3 , A^4 , A^5 y A^6 , independientemente, es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 y A^2 es N y el otro de A^1 y A^2 es CR^3 , y cada uno de A^3 , A^4 , A^5 y A^6 , independientemente, es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 y A^6 , independientemente, es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A^1 , A^2 , A^5 y A^6 , independientemente, es CH y cada uno de A^3 y A^4 , independientemente, es CR^3 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R^1 es $-(CR^7R^7)_nX$ en el que X es alquilo C_{1-10} o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y n es 0, 1 ó 2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R^1 es $-(CR^7R^7)_nX$ en el que X es O-alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido y n es 0, 1 ó 2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R^1 es $-(CR^7R^7)_nX$ en el que X es S-alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido y n es 0, 1 ó 2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R^1 es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros bicíclico de 6-12 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R^7 , R^8 o R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R^1 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, o un anillo de átomos de carbono parcial o totalmente saturado o insaturado de 5-6 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que

cada uno de A^3 , A^4 , A^5 y A^6 , independientemente, es CR^3 ; y

40 R^4 es un anillo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridina, pirimidina, triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirrol, piperidina, piperizina, morfolina o pirano, de los que cada anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que

A^1 es CR^3 ;

A^2 es CR^3 ;

L^1 es $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-S(O)_2NR^6-$ o $-NR^6S(O)_2-$, en los que R^6 es H o alquilo C_{1-4} ;

50 R^1 es alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} u O-alquilo C_{1-10} , el resto alquilo C_{1-10} en cada uno y cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina;

R^2 es H o alquilo C_{1-10} ; y

R⁴ es un anillo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridina, pirimidina, triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirrol, piperidina, piperizina, morfolina o pirano, de los que cada anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹;

5 R⁵ es H o alquilo C₁₋₁₀;

10 R⁷ es H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, comprendiendo cada uno de los alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de NR⁸R⁹, NR⁹R⁹, OR⁸, SR⁸, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁸R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, NR⁹(COOR⁸), NR⁹(COOR⁹), OC(O)NR⁸R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁸R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁹, R⁸ o R⁹;

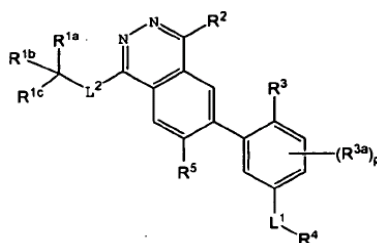
15 R⁸ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹, oxo, NR⁹R⁹, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, o un anillo de átomos de carbono parcial o totalmente saturado o insaturado de 5-6 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y

20 opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹; y
alternativamente, R⁷ y R⁸ tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹; y

25 R⁹ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillos saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando cada uno de los alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y el anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la fórmula I incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de A³, A⁴, A⁵ y A⁶, independientemente, es CR³, y R⁴ es un ciclopropilo, ciclopentilo, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol o tiadiazol, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En una realización de la invención, los compuestos, incluyendo estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se definen mediante la fórmula general II



II

en la que

45 L¹ es -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-, -S(O)₂NR⁶- o -NR⁶S(O)₂-, en los que R⁶ es H o alquilo C₁₋₄;

L² es -(CH₂)_n- o -(CH₂)_nO- en los que n es 0, 1 ó 2;

5 cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos de N, O o S, NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^7 , SR^7 , OR^8 , SR^8 , $C(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)NR^7R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^8$, $S(O)_2R^7$, $S(O)_2NR^7R^7$, $NR^7S(O)_2NR^7R^7$, $NR^7S(O)_2R^7$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2NR^7R^8$, $NR^7S(O)_2R^8$ o un anillo monocíclico de 3-6 miembros formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , alternativamente, dos cualquiera de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

R^2 es H;

10 R^3 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} o O-haloalquilo C_{1-4} ;

cada R^{3a} , independientemente, es H, halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, OH, NO_2 , NH_2 , metilo, etilo, metoxilo o etoxilo; y

15 R^4 es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridina, pirimidina, triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirrol, piperidina, piperizina, morfolina o pirano, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos bicíclico de 6-12 miembros o, monocíclico de 3-8 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo;

R^5 es H; y

25 p es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que L^2 es $-(CH_2)_n-$ en el que n es 0, 1 ó 2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que L^2 es $-(CH_2)_nO-$ en el que n es 0, 1 ó 2, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

35 En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos de N, O o S, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

40 En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que uno o dos de los R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos de N, O o S, o anillo monocíclico de 3-6 miembros formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 y los otros de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} , independientemente, son H, halógeno o haloalquilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

45 En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que uno de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos de N, O o S, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 y los otros dos de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} , independientemente, son H, halógeno o haloalquilo junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

50 En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que dos cualquiera de R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R^{1a} y R^{1b} tomados junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que L^1 es $-C(O)NR^6-$ o $-S(O)_2NR^6-$, en la que R^6 es H o alquilo C_{1-4} , y L^2 es $-O-$, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que cada R^{3a} , independientemente, es H, halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, OH, NO_2 , NH_2 , metilo, etilo, metoxilo o etoxilo y p es 0 ó 1, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que

L^1 es $-C(O)NR^6-$ o $-S(O)_2NR^6-$, en los que R^6 es H o alquilo C_{1-4} ;

L^2 es $-O-$;

15 Cada uno de los R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} , independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , alquilo C_{1-10} , comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos de N, O o S, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , alternativamente R^{1a} y R^{1b} tomados
20 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

R^2 es H;

R^3 es H, halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, OH, NO_2 , NH_2 , metilo, etilo, metoxilo o etoxilo;

cada R^{3a} , independientemente, es H, halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, OH, NO_2 , NH_2 , metilo, etilo, metoxilo o etoxilo; y

25 R^4 es un ciclopropilo, ciclopentilo, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol o tiadiazol, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema
30 de anillos parcial o totalmente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo;

35 R^5 es H;

p es 0 ó 1; y

40 R^9 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo
45 opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando cada uno de los alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

50 En otra realización, la fórmula I o II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que L^1 es $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-NR^6C(O)NR^6-$, $-S(O)_2NR^6-$, $-NR^6S(O)_2NR^6-$ o $-NR^6S(O)_2-$, en los que R^6 es H o alquilo C_{1-4} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I o II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que L^1 es $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-S(O)_2NR^6-$ o $-NR^6S(O)_2-$, en los que R^6 es H o alquilo C_{1-4} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, la fórmula I o II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que L^1 es $-C(O)NR^6$ - o $-S(O)_2NR^6$ -, en los que R^6 es H o alquilo C_{1-4} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

5 En otra realización, la fórmula I o II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que L^1 es $-C(O)NR^6$ -, en los que R^6 es H o alquilo C_{1-4} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

10 En otra realización, la fórmula I o II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R^4 es un anillo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridina, pirimidina, piridazina, triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirrol, piperidina, piperizina, morfolina o pirano, de los que cada anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

15 En otra realización, la fórmula I o II incluye compuestos, o un estereoisómero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que R^4 es un anillo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridina, pirimidina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, de los que cada anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

20 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que R^1 es OR^7 y R^7 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

25 En otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que R^1 es -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , fenilo, piridilo, pirimidilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirrolilo o pirrolidinilo, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, oxo, acetilo, bencilo, fenilo o ciclopropilo, junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

En otra realización, las fórmulas I o II incluyen compuestos en los que R^2 es H, halógeno o alquilo C_{1-10} , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes.

30 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmulas I-II en los que R^4 es un pirazol, tiadiazol o tetrahidropirrol, estando dicho pirazol, tiadiazol o tetrahidropirrol opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 , junto con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes descritas en el presente documento.

Aún en otra realización, los compuestos de fórmula I incluyen los ejemplos descritos a continuación en el presente documento.

35 Aún en otra realización, los compuestos de fórmulas I o II incluyen un compuesto, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de: N-3-isoxazolil-4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

40 N-ciclopropil-3-(1(etiloxi)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida;

4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

4-cloro-N-(1-metiletil)-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(2-metilpropil)-6-ftalazinil)benzamida;

45 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

4-metil-N-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

- 4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-(1,1-dimetiletil)-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 5 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 3-(1-((2-fluoro-1-(fluorometil)etil)oxi)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 N-ciclopropil-3-(1-((2-fluoro-1-(fluorometil)etil)oxi)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida;
 4-metil-3-(1-(1-metilpropil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;
- 15 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-((2S)-2-metil-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida;
- 20 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida;
- 25 3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
 3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
- 30 3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 4-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-1,3-tiazol-2-il-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-1,3-tiazol-2-il-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 35 3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

- N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1-(trifluorometil)etenil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 3-(1-(1-fluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 15 N-etil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida; y
 N,4-dimetil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida.

DEFINICIONES

Las siguientes definiciones deben ayudar a entender la invención descrita en el presente documento.

- 20 La expresión “que comprende” significa que es de límites abiertos, incluyendo el/los componente(s) indicado(s), pero sin excluir otros elementos.

- 25 La expresión “alquilo $C_{\alpha-\beta}$ ”, cuando se usa o bien sola o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tiene un número de α a β de átomos de carbono (tal como C_1-C_{10}). El término radicales “alquilo” incluye radicales “alquilo inferior” que tienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. El término “alquenilo” abarca radicales alquilo divalentes con puente tales como metilenilo y etilenilo.

- 30 El término “alquenilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en un resto que tiene entre dos y diez átomos de carbono. Incluidos dentro de radicales alquenilo están los radicales “alquenilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, los radicales que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior”, abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”, tal como apreciarán los expertos en la técnica.

- 35 El término “alquinilo”, cuando se usa solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a diez átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen radicales “alquinilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono y, por ejemplo, radicales alquinilo inferior que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo (propargilo), butinilo y similares.

- 40 El término “alcoxi” o “alcoxilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados teniendo cada uno partes de alquilo de uno o más átomos de carbono. El término radicales alcoxilo incluye radicales “alcoxilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halógeno, tales como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo”. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

- 45 El término “arilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto aromático carbocíclico que contiene uno, dos o incluso tres anillos pudiendo estar tales anillos unidos entre sí de una manera condensada.

Cada anillo de un sistema de anillos de "arilo" no necesita ser aromático, y el/los anillo(s) condensado(s) al anillo aromático puede(n) estar parcial o totalmente insaturado(s) e incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Por tanto, el término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzofuranilo, antraceno, indanilo, benzodioxazinilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el grupo "arilo" puede estar sustituido, tal como con de 1 a 5 sustituyentes incluyendo alquilo inferior, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior y similares. Fenilo sustituido con -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O- forma un sustituyente aril-benzodioxolilo.

El término "carbocíclico", también denominado en el presente documento "cicloalquilo", cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o totalmente saturado que contiene un ("monocíclico"), dos ("bicíclico") o incluso tres ("trícíclico") anillos pudiendo estar tales anillos unidos entre sí de una manera condensada y formados por átomos de carbono. Los ejemplos de radicales carbocíclicos saturados incluyen grupos monocíclicos de 3 a 8 miembros saturados tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano y grupos monocíclicos parcialmente saturados tales como ciclopenteno, ciclohexeno o ciclohexadieno. Los grupos parcialmente saturados también están abarcados en el término "cicloalqueno" tal como se define a continuación.

Los términos "anillo" y "sistema de anillos" se refieren a un anillo que comprende el número definido de átomos, siendo los átomos carbono o, cuando se indique, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Cuando no se define el número de átomos, tal como un "sistema de anillos monocíclico" o un "sistema de anillos bicíclico", los números de átomos son 3-8 para un anillo monocíclico y 6-12 para un anillo bicíclico. El anillo por sí mismo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede unirse a cualquier átomo que permita que se forme un compuesto estable. El término sistema de anillos o anillo "no aromático" se refiere al hecho de que al menos uno, pero no necesariamente todos, los anillos en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico no es aromático.

Las expresiones "parcial o completamente saturado o insaturado" y "saturado o parcial o completamente insaturado" con respecto a cada anillo individual, se refiere al anillo o bien como completamente aromático (completamente insaturado), parcialmente aromático (o parcialmente saturado) o bien completamente saturado (que no contiene dobles o triples enlaces en el mismo). Si no se especifica como tal, entonces se contempla que cada anillo (monocíclico) en un sistema de anillos (ya sea bicíclico o tricíclico) puede ser o bien totalmente aromático, parcialmente aromático o bien totalmente saturado, y estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes.

El término "cicloalqueno", cuando se usa solo o en combinación, significa un cicloalquilo parcial o completamente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos en una estructura que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en la estructura. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen anillos de C₃-C₆, tales como compuestos incluyendo, sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno. El término también incluye grupos carbocíclicos que tienen dos o más enlaces dobles carbono-carbono tales como compuestos de "cicloalquidienilo". Los ejemplos de grupos cicloalquidienilo incluyen, sin limitación, ciclopentadieno y cicloheptadieno.

El término "halógeno", cuando se usa solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo", cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales en los que uno o más cualquiera de los átomos de carbono de alquilo están sustituidos con halógeno tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, este término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener o bien un átomo de yodo, bromo, cloro o bien de flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halógeno. "Haloalquilo inferior" abarca radicales que tienen 1-6 átomos de carbono y, por ejemplo, radicales haloalquilo inferior que tienen uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, o bien solo o bien en combinación, significa un resto de anillo totalmente insaturado (aromático) formado por átomos de carbono y que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El resto de anillo o sistema de anillos puede contener un ("monocíclico"), dos ("bicíclico") o incluso tres ("trícíclico") anillos estando tales anillos unidos entre sí de una manera condensada. Cada anillo de un sistema de anillos de "heteroarilo" no necesita ser aromático, y el/los anillo(s) condensado(s) al mismo (al anillo heteroaromático) puede(n) estar parcial o totalmente saturado(s) y opcionalmente incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heteroarilo" no incluye anillos que tienen miembros de anillo de -O-O-, -O-S- o -S-S-.

Los ejemplos de radicales heteroarilo insaturados, incluyen grupos heteromonocíclico insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-

5 triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo] y tetrazol; grupos heterobicíclico insaturados de 7 a 10 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, azaquinazolinilo y similares; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofurilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotienilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

10 El término "heterocíclico", cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o totalmente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos pudiendo tales anillos estar unidos entre sí de una manera condensada, formados por átomos de carbono e incluyendo uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S. Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

15 El término "heteroarilo" también abarca radicales bicíclicos en los que radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros están fusionados/condensados con radicales arilo o grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado e insaturado condensado, que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo, benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen radicales condensados o no condensados de cinco a diez miembros.

20 Los ejemplos de heterocíclico parcialmente saturado y saturado incluyen, sin limitación, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benczo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo y similares.

25 El término "alquilamino" incluye "N-alquilamino" estando los radicales amino independientemente sustituidos con un radical alquilo. Radicales alquilamino preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquilamino inferior incluyen N-metilamino, y N-etilamino, N-propilamino, N-isopropilamino y similares.

30 El término "dialquilamino" incluye "N,N-dialquilamino" estando los radicales amino independientemente sustituidos con dos radicales alquilo. Radicales alquilamino preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilamino inferiores incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

35 Los términos "alquiltio" y "tioalcoxilo" abarcan radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, (CH₃S-).

La expresión "fórmula I" incluye cualquier subfórmula, tal como la fórmula II.

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa con referencia a un compuesto de fórmulas I-II pretende hacer referencia a una forma del compuesto que es segura para la administración. Por ejemplo, una base libre, una forma de sal, un solvato o un hidrato de un compuesto de fórmula I o de fórmula II, que se ha aprobado para su uso en mamíferos, por medio de ingestión oral o cualquier otra vía de administración, por un consejo de administración o agencia reguladora, tal como la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, es farmacéuticamente aceptable.

Incluidas en los compuestos de fórmulas I-II están las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de base libre. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales, comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres, que se han aprobado por una agencia reguladora. Tal como apreciarán los expertos en la técnica, pueden formarse sales a partir de asociaciones iónicas, interacciones carga-carga, enlace covalente, complejación, coordinación, etc. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I y II pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, nítrico, carbónico, sulfónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y clases sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen, sin limitación, ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxi-benzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico propiónico, succínico, tiocianico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas I y II incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas incluyendo, sin limitación, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfina, N-etilmorfina, piperazina, piperidina, trietilamina, diisopropiletilamina y trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiada con el compuesto de fórmulas I o II.

También, los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse con tales agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y de fenetilo, y otros. De eso modo se obtienen productos que pueden dispersarse o solubles en aceite o agua.

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de tales sales en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci, 66, 1 (1977). Pueden usarse métodos convencionales para formar las sales. Por ejemplo, puede prepararse una sal de fosfato de un compuesto de la invención combinando la base libre del compuesto deseado en un disolvente deseado, o combinación de disolventes, con ácido fosfórico en una cantidad estequiométrica deseada, a una temperatura deseada, normalmente con calor (dependiendo del punto de ebullición del disolvente). La sal puede precipitarse con el enfriamiento (lento o rápido) y puede cristalizar (es decir, si es de naturaleza cristalina), tal como apreciarán los expertos en la técnica. Además, también se contemplan en el presente documento formas de sales hemi, mono, di, tri y poli de los compuestos de la presente invención. De manera similar, formas hidratadas hemi, mono, di, tri y poli de los compuestos, y sales de los mismos, también se contemplan en el presente documento.

La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento, indica un derivado, que es farmacéuticamente aceptable.

El/los compuesto(s) de fórmula I y II puede(n) usarse para tratar un sujeto administrando el/los compuesto(s) como composición farmacéutica. Para este fin, puede(n) combinarse el/los compuesto(s) con uno o más vehículos, diluyentes o adyuvantes para formar una composición adecuada, que se describe con más detalle en el presente documento.

El término “excipiente”, tal como se usa en el presente documento, indica cualquier aditivo, vehículo, adyuvante farmacéuticamente aceptable u otro componente adecuado, que no sea el principio farmacéutico activo (API), que normalmente se incluye para los fines de formulación y/o administración. “Diluyente” y “adyuvante” se definen a continuación en el presente documento.

Los términos “tratar”, “tratamiento” y “terapia” tal como se usan en el presente documento hacen referencia a la terapia, incluyendo sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica, y terapia preventiva. Generalmente, el tratamiento profiláctico constituye o bien la prevención de la aparición de trastornos en conjunto o bien el retraso la aparición de un estadio evidente de manera preclínica de trastornos en individuos.

La frase “cantidad de dosificación eficaz” pretende cuantificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejora de la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia durante el tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que evita efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas.

5 La expresión “grupos salientes” (también indicados como “LG”) generalmente se refiere a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol y similares. Los nucleófilos son especies que pueden atacar una molécula en el punto de unión del grupo saliente provocando el desplazamiento del grupo saliente. Los nucleófilos se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos nucleofílicos incluyen, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones).

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

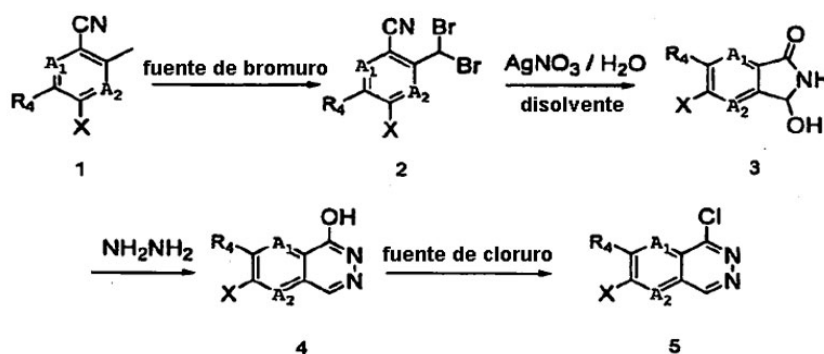
10 La presente invención comprende además procedimientos para la preparación de compuestos de fórmulas I y II. Los compuestos de fórmulas I-II pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en los siguientes esquemas 1-4, en los que los sustituyentes son tal como se define por las fórmulas I-II, anteriores, excepto cuando se indique adicionalmente. Los métodos sintéticos descritos a continuación son meramente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención también pueden sintetizarse mediante rutas alternativas tal como apreciarán los expertos en la técnica.

15 La siguiente lista de abreviaturas usadas en toda la memoria descriptiva representa lo siguiente y debe ayudar a entender la invención:

ACN, MeCN	- acetonitrilo
AgNO ₃	- nitrato de plata
BSA	- albúmina sérica bovina
BOP	- benzotriazol-1-il-oxi-hexafluorofosfato
CDI	- carbonildiimidazol
Cs ₂ CO ₃	- carbonato de cesio
CHCl ₃	- cloroformo
CH ₂ Cl ₂ , DCM	- diclorometano, cloruro de metileno
DCC	- dicitclohexilcarbodiimida
DIC	- 1,3-diisopropilcarbodiimida
DIEA, (iPr) ₂ Net	- diisopropiletilamina
DME	- dimetoxietano
DMF	- dimetilformamida
DMAP	- 4-dimetilaminopiridina
DMSO	- dimetilsulfóxido
EDC	- 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et ₂ O	- dietil éter
EtOAc	- acetato de etilo
FBS	- suero bovino fetal
g, gm	- gramo
h, hr	- hora
H ₂	- hidrógeno
H ₂ O	- agua
HATU	- hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio

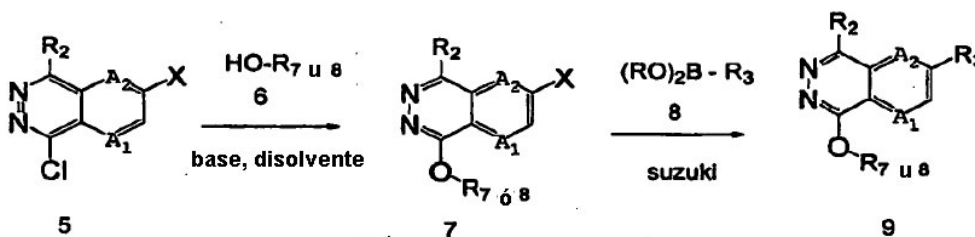
HBr	- ácido bromhídrico
HCl	- ácido clorhídrico
HOBt	- 1-hidroxibenzotriazol hidratado
HOAc	- ácido acético
HPLC	- cromatografía líquida a alta presión
IPA, IpOH	- alcohol isopropílico
K ₂ CO ₃	- carbonato de potasio
KI	- yoduro de potasio
LG	- grupo saliente
MgSO ₄	- sulfato de magnesio
EM	- espectro de masas
MeOH	- metanol
N ₂	- nitrógeno
NaCNBH ₃	- cianoborohidruro de sodio
Na ₂ CO ₃	- carbonato de sodio
NaHCO ₃	- bicarbonato de sodio
NaH	- hidruro de sodio
NaOCH ₃	- metóxido de sodio
NaOH	- hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	- sulfato de sodio
NBS	- N-bromosuccinimida
NH ₄ Cl	- cloruro de amonio
NH ₄ OH	- hidróxido de amonio
NMP	- N-metilpirrolidinona
P(<i>t</i> -bu) ₃	- tri(terc-butil)fosfina
PBS	- solución salina tamponada con fosfato
Pd/C	- paladio sobre carbono
Pd(PPh ₃) ₄	- tetrakis(trifenil)fosfina de paladio (0)
Pd(dppf)Cl ₂	- (1,1-bisdifenilfosfinoferroceno)-cloruro de paladio II
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	- di-cianofenil-dicloruro de paladio
Pd(OAc) ₂	- acetato de paladio
Pd ₂ (dba) ₃	- tris(dibencilidenacetona)dipaladio
PyBop	- hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio

TA	- temperatura ambiente
TBTU	- tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio
TEA, Et ₃ N	- trietilamina
TFA	- ácido trifluoroacético
THF	- tetrahidrofurano
UV	- luz ultravioleta

Esquema 1

Una ftalazina 5 1-cloro-6-halo-sustituída (X = halógeno tal como Br, I, Cl o F) (en la que tanto A₁ como A₂ son cada uno carbono), o aza-ftalazina 5 (en la que uno de A₁ o A₂ es nitrógeno), o diaza-ftalazina 5 (en la que tanto A₁ como A₂ son cada uno nitrógeno), y a las que se hace referencia generalmente en el presente documento como la parte de anillo C-D de los compuestos de fórmulas I-II puede prepararse según el método descrito en general en el esquema 1. Tal como se muestra, puede tratarse un 4-halo-2-metil-cianobenceno 1 con una fuente de bromo en condiciones adecuadas, tales como N-bromosuccinimida (comúnmente denominada NBS) en presencia de luz UV, durante un período de tiempo para formar el aducto 2 de 2,2-dibromometilo. Puede hacerse reaccionar el producto intermedio 2 de 4-ciano-3-di-bromo-metilfenilo con nitrato de plata, en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, para formar el compuesto 3 de 6-halo-hidroxi-bencenosuccinimida. La formación del compuesto 3 puede requerir calor, hasta e incluyendo temperaturas de reflujo dependiendo del disolvente y concentración particulares, tal como apreciarán los expertos en la técnica. Entonces puede tratarse el compuesto 3 con hidrazina para formar la 6-halo-1-hidroxi-ftalazina 4 correspondiente. Generalmente, esta reacción produce rendimientos razonables del producto 4 a TA cuando se deja reaccionar durante un período de tiempo prolongado, tal como aproximadamente 24 horas. Entonces puede hacerse reaccionar 4-hidroxi-ftalazina 4 con una fuente de cloruro adecuada, tal como oxiclورو de fósforo, en presencia de un disolvente adecuado, para convertir el grupo 2-hidroxilo al 1-cloruro de ftalazina 5 correspondiente. La ftalazina 5 6-halo-sustituída es un producto intermedio útil para acoplar el sistema de anillos R³, con o sin un conector "B", tal como se ilustra en las fórmulas I-II (R³ es un anillo de fenilo en fórmulas II y IV).

Esquema 2



Según el método descrito en general en el esquema 2 puede prepararse un compuesto 9 de fórmulas I-II. Tal como se muestra, puede tratarse la ftalazina 5 6-halo-sustituida (véase el esquema 1 anterior) con un grupo R^1 que tiene una especie nucleofílica adecuada, tal como un compuesto 6 de hidroxil- R^1 tal como se muestra ($R^1 = -OR^7$ u $-OR^8$) o tio-compuesto ($R^1 = -SR^7$ o $-SR^8$; no mostrado), en presencia de una base adecuada que puede desprotonar el grupo hidroxilo, tal como hidruro de sodio, en presencia de un disolvente para proporcionar la ftalazina 7 3- OR^7 u OR^8 -sustituida deseada (véase también el ejemplo 2 a continuación). El nucleófilo (R^1) puede ser alternativamente un nucleófilo de nitrógeno ($R^1 = -NR^7$ u NR^8), que puede desplazar el cloruro de la ftalazina en presencia de una base adecuada mediante métodos convencionales, tal como apreciarán los expertos en la técnica. Puede requerirse o no calor para efectuar la transformación dependiendo de los sustratos particulares implicados. También se describen métodos para preparar compuestos intermedios similares en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º de serie 11/367,123.

Puede hacerse reaccionar una 6-halo-ftalazina 1-éter-sustituida deseada 7 con un ácido borónico R^3 -sustituido deseado 8 en una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki o de tipo Buchwald para proporcionar las ftalazianinas 3- OR^7 u OR^8 - R^3 -sustituidas deseadas 9. Nota: R^3 tal como se muestra en el esquema 2 anterior es un anillo de heteroarilo o arilo de 6 miembros tal como se representa en fórmulas I y II. El método de Suzuki es una reacción usando un reactivo de borano, tal como un producto intermedio 8 de dioxaborolano (también descrito en el esquema 3 a continuación como un producto intermedio 8 de borano B-A), y un reactivo que contiene grupo saliente adecuado, tal como la 6-X-ftalazina 5 (X es un grupo saliente "LG", que puede ser un I o Br). Tal como apreciará un experto en la técnica, las reacciones de Suzuki también utilizan un catalizador de paladio. Catalizadores de paladio adecuados incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(dppf)Cl_2$. Cuando el LG es un haluro, el haluro puede ser un yoduro, un bromuro o incluso un cloruro (los anillos B de cloro-piridilo o cloro-picolinilo experimentan reacciones de Suzuki en presencia de $Pd(OAc)_2$). También son adecuados otros LG. Por ejemplo, se conoce que los acoplamientos de Suzuki se producen con un sulfonato, tal como trifluorometanosulfonato, como el grupo saliente.

Las condiciones de reacción de Suzuki pueden variar. Por ejemplo, generalmente las reacciones de Suzuki se ejecutan en presencia de una base adecuada tal como una base de carbonato, una base de bicarbonato o acetato, en un disolvente adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, DMF o una combinación de disolventes orgánicos acuosos o un sistema de disolventes bifásico. Además, la reacción puede requerir calor dependiendo de la ftalazina 7 y/o el ácido borónico 8 particulares, tal como apreciarán los expertos en la técnica. Además, cuando R^3 es un resto aromático, tal como fenilo, la reacción puede completarse en un período corto de tiempo con calor.

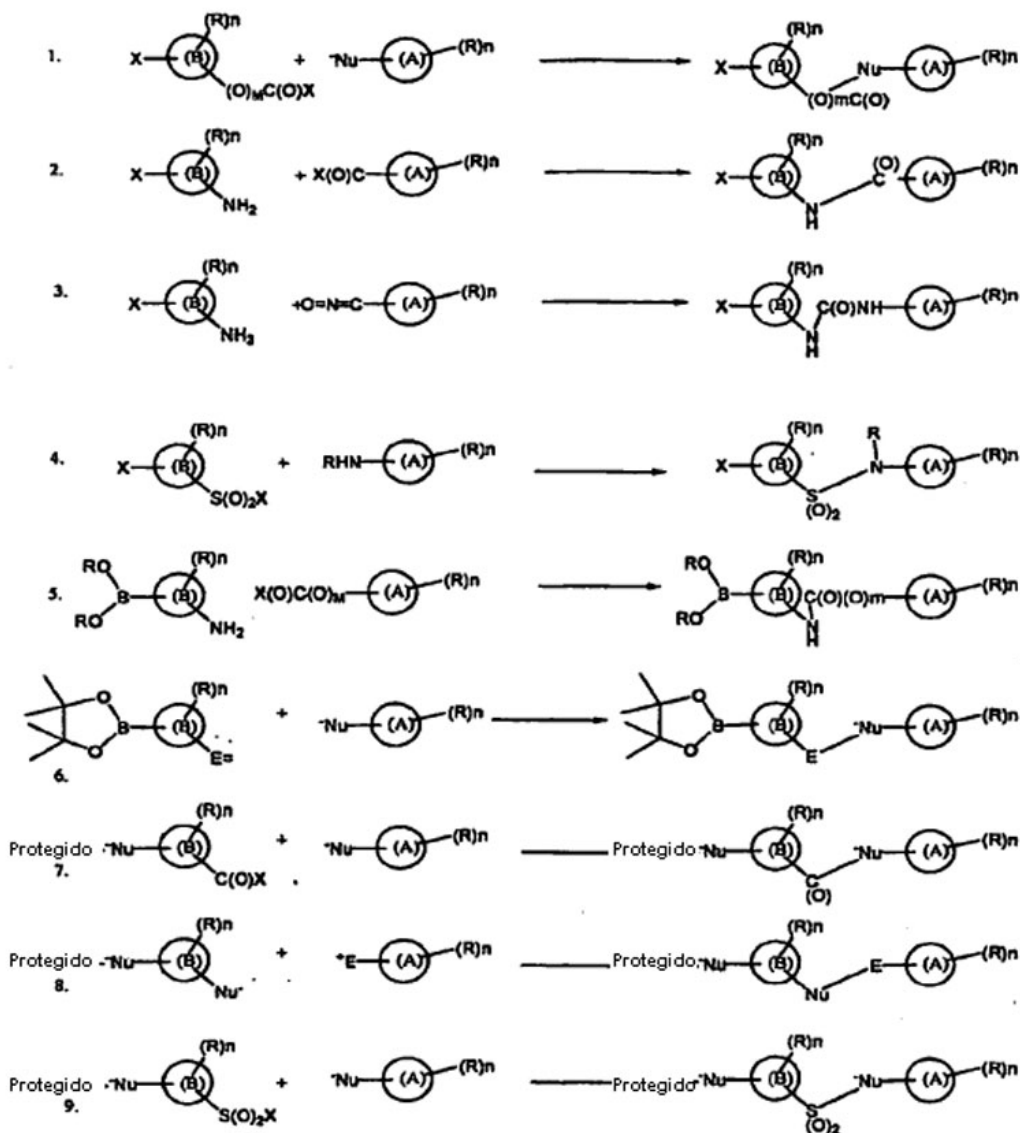
Además, el ácido borónico 8 puede ser cualquier ácido borónico deseado adecuado que tenga la fórmula general $(RO)_2B-R^3$ (en la que "B" es un enlace directo) o $(RO)_2B-B-R^3$, (en la que "B" es un espaciador tal como un $-(CR^5R^6)_{0-2}$, $-C(=O)-$, $-N(R^6)-$, $-O-$ o $-S(=O)_{0-2}$) tal como se define en las fórmulas I-II. El ácido bórico también puede ser un boronato cíclico (no mostrado). De esta manera, pueden instalarse grupos deseados R^1 , tales como grupos R^1 amino o éter, y grupos R^3 tales como grupos R^3 arilo o heteroarilo, en el núcleo 7 de ftalazina. En general, los compuestos 8 de ácido borónico deseados pueden prepararse tal como se ilustra en el esquema 3 a continuación. Pueden emplearse otras químicas de acoplamiento de metales conocidas, tales como métodos de acoplamiento de Stille, Kumada, Negishi y similares, para acoplar ftalazinas 5 ó 7 a restos R^3 -sustituidos cíclicos deseados.

Alternativamente, el ácido borónico usado en el esquema 2 puede ser de fórmula $(RO)_2B-R^3$ en la que R^3 es un fenilo o heteroarilo de 6 miembros (véanse las fórmulas I y II en el presente documento) también sustituido con ácido carboxílico (no mostrado), tal como un ácido benzoico sustituido de manera deseable. El ácido puede enmascararse, y aislarse, como un éster, una sal u otra forma protegida convencional, para su uso durante la reacción de Suzuki. Entonces puede desprotegerse el éster o la sal, y puede acoplarse el ácido libre a una amina, u otro nucleófilo deseado, utilizando métodos de acoplamiento convencionales conocidos en la técnica para producir un conector L^1 . De esta manera, pueden usarse grupos R^4 deseados, tales como un R^4 amino-sustituido para acoplar al ácido libre para proporcionar el aducto de amida deseado (siendo L^1 un conector de amida). El esquema 3 a continuación describe adicionalmente métodos para preparar conectores L^1 de amida, carbamato, urea, y otros definidos en el presente documento.

Alternativamente, también puede usarse el método de acoplamiento descrito en el esquema 2 para acoplar un anillo C-D (ftalazina) a un grupo R^1 deseado, tal como un anillo B, sin tener un anillo A (o una sustitución de R^{10} o R^{11}) en su lugar (véase el esquema 3 y el ejemplo 2 a continuación). Puede acoplarse anillos NH_2-B halo-sustituidos

por medio de una reacción de Suzuki a una dioxaborolano-ftalazina 5 ó 7, y entonces el grupo amina puede convertirse en un isocianato, por ejemplo, o cualquier otro grupo deseado para acoplar el anillo A (o una sustitución de R¹⁰ o R¹¹) por medio del conector deseado.

Esquema 3



5

Los sistemas de anillos R³, generalmente denominados y a los que se hace referencia en el esquema 3, y en toda la memoria descriptiva, como el "anillo B", puede sustituirse con diversas sustituciones tal como se especifica en el presente documento. Por ejemplo, la sustitución puede ser un conector, tal como conector de amino, carboxilo, sulfonilo, amido y urea tal como se define en el presente documento en las fórmulas I y II (generalmente denominados L¹), conectando diversas sustituciones, incluyendo grupos R⁴ y anillos R¹¹ (generalmente denominados y a los que se hace referencia en el esquema 3, y en toda la memoria descriptiva, como el grupo "A" o anillo "A") al anillo R³ (anillo o heterarillo en las fórmulas I-II) ("anillo B"). Este conector puede unirse mediante diversos métodos de acoplamiento tal como se describe en el esquema 3. Cada uno de los nueve subesquemas, enumerados del 1-9 anteriormente y descritos a continuación, utilizan los siguientes significados para (R)_n, X, Nu⁻, E⁺ y m: (R)_n se refiere al número n de sustituciones de R¹⁰, R¹¹, R¹⁵ y R¹⁶ siendo n un número entero de 0-9; X se refiere generalmente a un "grupo saliente" tal como un haluro (bromuro, cloruro, yoduro o fluoruro), alquilsulfonato y otros grupos conocidos (véanse también las definiciones en el presente documento); Nu⁻ se refiere generalmente a una especie nucleofílica tal como una amina primaria o secundaria, un oxígeno, un azufre o una especie de carbono aniónica, los ejemplos de nucleófilos incluyen, sin limitación, aminas, hidróxidos, alcóxidos y similares; E⁺ se refiere generalmente a una especie electrofílica, tal como el átomo de carbono de un carbonilo, que es sensible al ataque nucleofílico o se elimina fácilmente, los ejemplos de especies de carbonilo electrofílicas adecuadas incluyen, sin limitación, haluros de ácido, anhídridos mixtos, aldehídos, cloruros de carbamoilo, cloruros de sulfonilo, ácidos

10

15

20

activados con reactivos de activación tales como TBTU, HBTU, HATU, HOBT, BOP, PyBOP y carbodiimidas (DCC, EDC, CDI y similares), y otras especies electrofílicas incluyendo iones de haluros, isocianatos, daizonio y similares; y m es o bien 0 o bien 1.

5 Puede provocarse el acoplamiento del anillo B a A, tal como se muestra como productos en los subesquemas 1-9, usando diversos métodos convencionales para unir los anillos B y A entre sí. Por ejemplo, unión amida o una sulfonamida, tal como se muestra en los subesquemas 2 y 4, y 7 y 9 en los que el Nu⁻ es una amina, respectivamente, puede fabricarse utilizando una amina en o bien los grupos B o bien A y un cloruro de ácido o cloruro de sulfonylo en los otros de o bien los grupos B o bien A. Generalmente, la reacción avanza en presencia de un disolvente y/o base adecuada. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, generalmente disolventes anhidro, no nucleofílicos, tales como tolueno, CH₂Cl₂, THF, DMF, DMSO, N,N-dimetilacetamida y similares, incluyendo combinaciones de disolventes de los mismos. El disolvente puede oscilar en polaridad, tal como apreciarán los expertos en la técnica. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, bases de amina terciaria tales como DIEA, TEA, bases de carbonato tales como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, hidruros tales como NaH, KH, borohidruros, cianoborohidruros y similares, alcóxidos tales como NaOCH₃ y similares. La base por sí misma también puede servir como disolvente. Opcionalmente, puede llevarse a cabo la reacción pura, es decir, sin ninguna base y/o disolvente. Generalmente, estas reacciones de acoplamiento son rápidas y normalmente se produce la conversión en condiciones ambiente. Sin embargo, dependiendo del sustrato particular, tales reacciones pueden requerir calor, tal como apreciarán los expertos en la técnica.

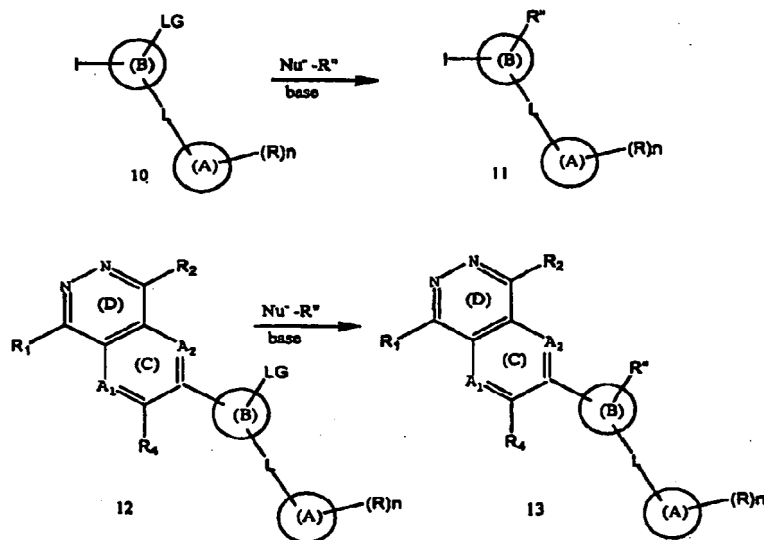
20 De manera similar, los carbamatos tal como se ilustran en los subesquemas 5 y 1 en los que Nu⁻ es una amina, anhídridos tal como los ilustrados en el subesquema 1 en el que Nu⁻ es un oxígeno, generalmente amidas inversas tal como se ilustran en el subesquema 8 en el que Nu⁻ es una amina y E⁺ es un cloruro de ácido, ureas tal como se ilustran en el subesquema 3, tioamidas y tioureas en las que el oxígeno de carbonilo respectivo es un azufre, tiocarbamatos en los que el oxígeno de carbonilo respectivo y/u oxígeno de carbamato es un azufre y similares. Aunque se describen de este modo los métodos anteriores, no son exhaustivos, y pueden utilizarse otros métodos para unir grupos A y B entre sí tal como apreciarán los expertos en la técnica.

30 Aunque los subesquemas 1-9 se ilustran como que tienen los grupos de acoplamiento nucleofílicos y electrofílicos, tales como el grupo amino y grupos cloruro de ácido ilustrados en el subesquema 2, directamente unidos al sustrato, o bien el grupo A o anillo B, en cuestión, la invención no se limita de ese modo. Se contempla en el presente documento que estos grupos de acoplamiento nucleofílicos y/o electrofílicos pueden unirse a partir de sus anillos respectivos. Por ejemplo, el grupo amina en el anillo B, y/o el grupo haluro de ácido en el grupo o anillo A, tal como se ilustra en el subesquema 2, puede eliminarse a partir de la unión directa al anillo mediante un espaciador de uno o más átomos, tal como mediante un espaciador de metileno, etileno o similares. Tal como apreciarán los expertos en la técnica, tal espaciador puede afectar o no a las reacciones de acoplamiento descritas anteriormente, y por consiguiente, tales condiciones de reacción pueden necesitar modificarse para efectuar la transformación deseada.

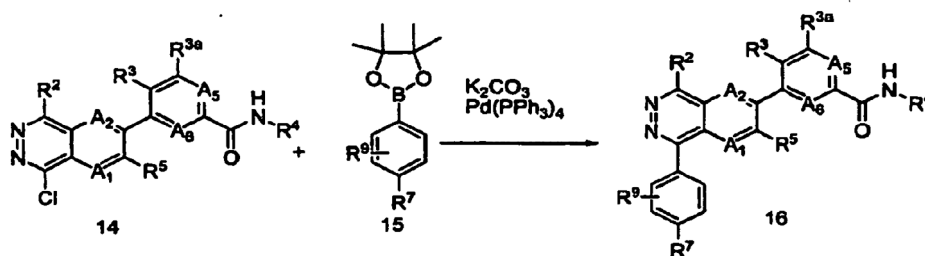
40 También pueden aplicarse los métodos de acoplamiento descritos en los subesquemas 1-9 del esquema 3 para el acoplamiento de los grupos o anillos A deseados a productos intermedios DC-B deseados, tales como ácidos benzoicos de ftalazina sustituidos o ácidos benzoicos de aza o diazaftalazina sustituidos (no mostrados), para sintetizar compuestos deseados de fórmulas I-II. Por ejemplo, un ácido benzoico de ftalazina sustituido de manera deseable quizá haya reaccionado con una amina primaria o secundaria sustituida de manera deseable, tal como un grupo NHR¹⁰R¹⁰ o NHR¹⁰R¹¹ en presencia de un disolvente adecuado y un reactivo de acoplamiento conocido, tal como TBTU, HATU, CDI u otros, para preparar el enlace amida A-BCD deseado, y el compuesto final de fórmulas I-II.

45 Obsérvese que el resto B-A se conecta a través de un conector "L¹". "L¹" puede ser cualquier conector definido generalmente por las sustituciones de R⁴ en las fórmulas I-II, y particularmente, incluye, sin limitación, una amida, una urea, una tiourea, una tioamida, un carbamato, un anhídrido, una sulfonamida y similares, tal como se describe en el esquema 3 anterior.

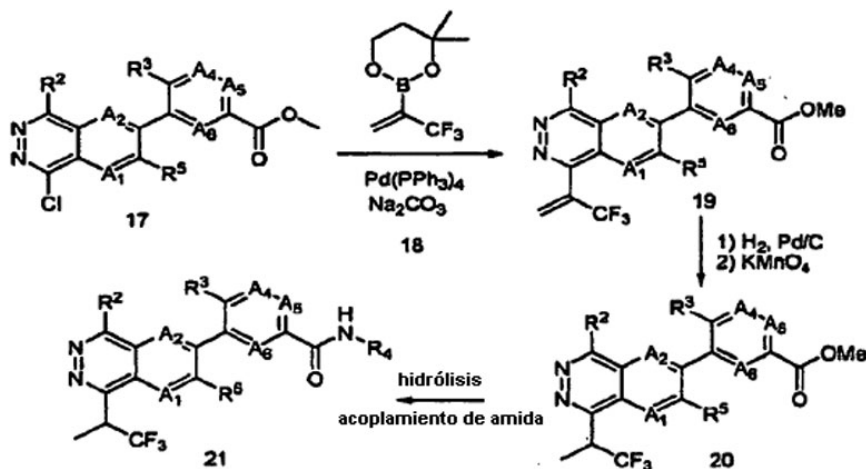
50 Además, puede protegerse la amina (no mostrada), tal como con BOC-ON, mientras que se acoplan sustituyentes adicionales al anillo B, antes de o tras el acoplamiento del anillo B a un anillo A o grupo A para formar el grupo R³ deseado.

Esquema 4

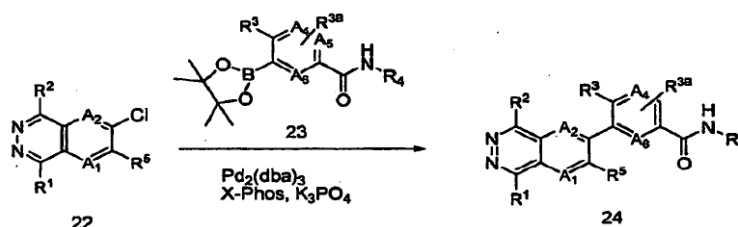
5 Pueden instalarse diversas sustituciones de R^3 y R^{3a} (denominadas generalmente grupos R'' en los compuestos 11 y 13) en el anillo B de fórmulas I-II, con o sin el sistema de anillos C-D unido, tal como se describe en el esquema 4. Por ejemplo, pueden prepararse los compuestos 11 y 13 mediante el método descrito en el esquema 4. Tal como se muestra, compuestos 10 y compuestos 12 de anillo B de arilo yodado pueden contener grupos salientes adecuados, tales como un fluoruro, en una posición deseada para la sustitución. Pueden hacerse reaccionar estos productos intermedios (compuestos 10 y 12) con grupos R'' nucleofílicos deseables, tales como alcóxidos, aminas y similares, en presencia de una base adecuada, tal como un hidruro o borohidruro, para enlazar covalentemente el grupo R'' al anillo B. Alternativamente, el anillo B puede tener un nucleófilo, tal como un hidróxido o una amina, que además puede funcionalizarse tal como se desea por medio de metodología química convencional, tal como apreciarán los expertos en la técnica.

Esquema 5 (Método F)

15 Pueden instalarse diversas sustituciones de R^1 (siendo R^1 un grupo aromático tal como se muestra en los compuestos 15 y 16) en el anillo de ftalazina de fórmula I, con o sin el sistema de anillos C-D unido, tal como se describe en el esquema 5, denominado método F. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar un compuesto de boronato 15 con una cloro-ftalazina 14 en una reacción de Suzuki o similar a Suzuki, con una base adecuada, tal como las descritas en el presente documento, para proporcionar compuestos 16 deseados.

Esquema 6 (Método H)

5 Pueden instalarse diversas sustituciones de R^1 (siendo R^1 es un grupo hidrocarbonado lineal tal como se muestra en los compuestos 20 y 21) en el anillo de ftalazina de fórmulas I, con o sin el anillo B de arilo/heteroarilo unido, tal como se describe en el esquema 6, denominado método H. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar un compuesto de boronato 18 con una cloro-ftalazina 17 en una reacción de Suzuki o similar a Suzuki, con una base adecuada, tal como las descritas en el presente documento, para proporcionar el compuesto de aducto deseado 19. Entonces, puede funcionalizarse el compuesto 19 adicionalmente, tal como reducido tal como se mostró anteriormente, para dar el compuesto deseado 20 correspondiente anterior. Puede hidrolizarse el éster protector del producto intermedio 20 al ácido correspondiente usando métodos convencionales, conocidos, y el ácido (no mostrado) puede convertirse en el conector L^1 deseado correspondiente (amida tal como se mostró anteriormente) usando métodos convencionales conocidos, tales como los descritos en el esquema 3 anterior del presente documento.

Esquema 7 (Método G)

15 Alternativamente, diversos compuestos deseados 24, de fórmulas I-II, pueden prepararse formando el enlace entre el anillo de ftalazina y anillo B tal como se muestra en el esquema 7 anterior, denominado método G. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar un compuesto de boronato aromático L^1 - R^1 -sustituido deseado 23 con una cloro-ftalazina R^1 -sustituida deseada 22 usando un catalizador de paladio, con una base adecuada, tal como las descritas en el presente documento, para proporcionar el compuesto de aducto deseado 24.

20 Para mejorar el entendimiento y la apreciación de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos específicos (reactivos de partida, productos intermedios y compuestos de fórmulas I-II). Se usaron los siguientes métodos analíticos para purificar y/o caracterizar los compuestos, y productos intermedios, descritos a continuación en los ejemplos.

Métodos analíticos:

25 A menos que se indique lo contrario, todos los análisis de HPLC se ejecutaron en un sistema Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa SB-C₈ (5 μ) de Agilent Technologies Zorbax (4,6 x 150 mm; parte n.º 883975-906) ejecutada a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usó disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 11 min. desde el 5% hasta el 100% de ACN. El gradiente estuvo seguido por un retorno de 2 min. al 5% de ACN y un reequilibrado (lavado) de aproximadamente 2,5 min.

Método de CL-EM:

Se ejecutaron las muestras en un sistema de CL-EMD Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa XBD-C₈ (3,5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo fue constante y osciló desde aproximadamente 0,75 ml/min. hasta aproximadamente 1,0 ml/min.

- 5 La fase móvil usó una mezcla de disolvente A (H₂O/HOAc al 0,1%) y disolvente B (ACN/HOAc al 0,1%) con un periodo de tiempo de 9 min. para un gradiente desde el 10% hasta el 90% del disolvente B. El gradiente estuvo seguido por un periodo de 0,5 min. de retorno al 10% de disolvente B y un reequilibrado (lavado) con el 10% de disolvente B de 2,5 minutos de la columna.

Método de HPLC preparativa:

- 10 Cuando se indicó, se purificaron los compuestos de interés por medio de HPLC en fase inversa usando una estación de trabajo Gilson utilizando una de las siguientes dos columnas y métodos:

- 15 (A) Usando una columna de 50 x 100 mm (Waters, Exterra, C18, 5 micras) a 50 ml/min. La fase móvil usada era una mezcla de disolvente A (H₂O/carbonato de amonio 10 mM a pH aproximadamente 10, ajustado con NH₄OH conc.) y disolvente B (ACN/agua 85:15, carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10 ajustado con NH₄OH conc.). Cada purificación ejecutada utilizó un gradiente de 10 minutos desde el 40% hasta el 100% del disolvente B seguido por un flujo de 5 minutos de disolvente B al 100%. El gradiente estuvo seguido por un retorno de 2 min. al 40% del disolvente B.

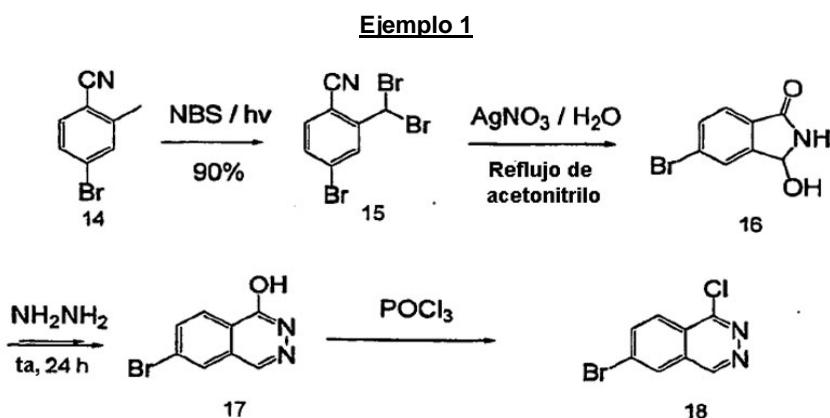
(B) Usando una columna de 20 x 50 mm a 20 ml/min. La fase móvil usada era una mezcla de disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 10 min. desde el 5% hasta el 100% de disolvente B. El gradiente estuvo seguido por un retorno de 2 min. al 5% de ACN.

20 Espectros de RMN de protón:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de ¹H-RMN se ejecutaron en un instrumento serie Mercury de Varian de 300 MHz o serie Bruker de 400 MHz. Cuando se caracterizó así, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) aguas abajo del tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

25 Espectros de masas (EM)

- 30 A menos que se indique lo contrario, todos los datos de espectros de masas para materiales de partida, productos intermedios y/o compuestos a modo de ejemplo se notifican como masa/carga (m/z), teniendo un ión molecular (M+H⁺). El ión molecular notificado se obtuvo mediante el método de detección por electropulverización. Se notifican compuestos que tienen un átomo isotópico, tal como bromo y similares, según el patrón isotópico detectado, tal como apreciarán los expertos en la técnica.

**Síntesis de 6-bromo-1-clorofthalazina (18)**

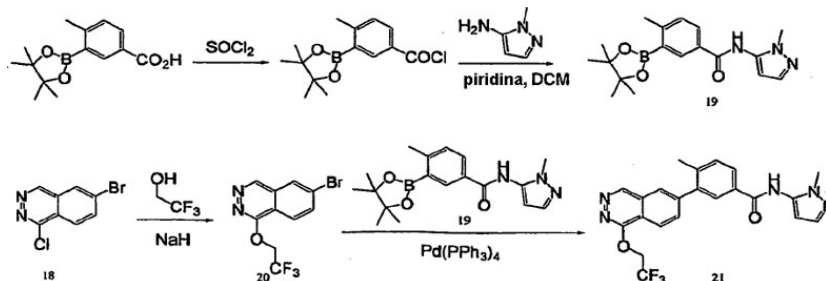
- 35 **Etapa A:** Se trató una mezcla de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (14,22 g, 112 mmoles), peróxido de benzoílo (2,7 g, 11 mmoles) en 400 ml de tetracloruro de carbono con n-bromosuccimida (21 ml, 247 mmoles) a TA, entonces se calentó hasta 90°C y se agitó durante 15 h. Tras 15 h de reacción, se añadieron otros 20 g de NBS y se agitó la reacción a 90°C durante otras 10 h. La cromatografía en capa fina (CCF) reveló que se había consumido todo el material de partida. Se enfrió la reacción hasta TA, se filtró, y se lavó con hexano (100 ml). Se concentró el filtrado a vacío, y se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc 4/1 a hexanos/EtOAc 2/1, dando, 4-bromo-2-(dibromometil)benzonitrilo 15 como un sólido blanco, 29,6 g. EM hallada (ES⁺): 354 (M+H)⁺.
- 40

Etapa B: A una disolución de nitrato de plata (AgNO_3 , 6,86 ml, 176 mmoles) en agua (200 ml) sometida a reflujo bajo nitrógeno se le añadió 4-bromo-2-(dibromometil)benzonitrilo (15, 29,6 g, 83,7 mmoles) en 750 ml de acetonitrilo a través de un embudo de goteo lentamente en 1 h. Se sometió a reflujo la mezcla resultante bajo nitrógeno y se siguió mediante EM periódicamente durante 15 h ($M+1 = 226, 228$). Puesto que una CCF de la reacción mostró que quedaba algo de material de partida, se añadieron 10 g de AgNO_3 y 50 ml de H_2O y se sometió a reflujo la reacción durante 96 h, tras lo que se consumió todo el material de partida. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó la torta de filtro con 100 ml de acetato de etilo. Se concentró el filtrado y se neutralizó con NaOH 1 N hasta un pH de aproximadamente 7. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de hexanos/ EtOAc 4/1 a hexanos/ EtOAc 1/1 y metanol al 10% dando un sólido blanco, 5-bromo-3-hidroxiisoindolín-1-ona 16, 17,6 g. EM hallada (ES^+): 228, 330 ($M+H^+$)⁺

Etapa C: Se agitó una mezcla de 5-bromo-3-hidroxiisoindolín-1-ona (16, 17,0 g, 75 mmoles) e hidracina, monohidrato (60 ml, 1193 mmoles) a temperatura ambiente durante 15 h, tras lo que precipitó un sólido blanco ($M+1 = 225, 227$). Se diluyó la mezcla con 100 ml de H_2O , se neutralizó con HCl conc. hasta un pH de aproximadamente 7. Se filtró el precipitado y se lavó con 100 ml de H_2O . Se recogió el sólido, se secó de manera azeotrópica con tolueno (3 x 50 ml) y se secó adicionalmente en un horno de vacío a 45°C durante 15 h, produciendo 6-bromoftalazín-1-ol 17 (16,1 g). EM hallada (ES^+): 225, 227 ($M+H^+$)⁺.

Etapa D: Se trató una mezcla de 6-bromoftalazín-1(2H)-ona (17, 2,6 g, 12 mmoles) en oxidocloruro de fósforo (11 ml, 116 mmoles) con diisopropiletilamina (2,0 ml, 12 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min., entonces se calentó hasta una temperatura de entre aproximadamente $95\text{-}100^\circ\text{C}$ y se agitó bajo nitrógeno. La suspensión (reacción) pasó a ser una disolución de color marrón oscuro en aproximadamente 30 min., entonces precipitó un sólido amarillo. Tras aproximadamente 3 h, se convirtió todo el material de partida, tal como apareció mediante CCF, en producto ($M+1 = 243, 245$). Tras enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de CHCl_3 y se enfrió hasta 0°C . Se filtró el precipitado, se lavó con 10 ml de CHCl_3 helado, se recogió y se secó a vacío, proporcionando 1,96 g de 6-bromo-1-clorofthalazina 18, como un sólido amarillo. EM hallada (ES^+): 243, 245 ($M+H^+$)⁺.

Ejemplo 2 (Método A)



30

Ejemplo 2a

Síntesis de 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (19)

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (2,0 g; 7,6 mmoles) y cloruro de tionilo (14 ml, 191 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se evaporó el exceso de cloruro de tionilo a vacío y se eliminó la cantidad traza restante de manera azeotrópica mediante adición de tolueno (5 ml) y se repitió la concentración a presión reducida. Se añadió al residuo resultante DCM (10 ml) seguido por 1-metil-1H-pirazol-5-amina (1,1 g; 11 mmoles) y piridina (1,2 ml; 15 mmoles). Se agitó la reacción a reflujo durante 1 h., entonces se enfrió hasta TA. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con agua seguido por NaHCO_3 sat., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se cargó el residuo marrón sobre una columna ISCO de 40 g (eluyendo con EtOAc al 25-65% en hexanos) y se purificó proporcionando el compuesto del título como un sólido amorfo de color hueso. EM (ESI, ión pos.) m/z : 342,2 ($M+1$).

35

Ejemplo 2b

Síntesis de 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)ftalazina (20)

Se trató una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (329 mg; 3,28 mmoles) en 3,0 ml de THF y 3,0 ml de DMF a 0°C con hidruro de sodio (60% en peso) (131 mg, 3,28 mmoles) y se agitó la mezcla resultante durante 10 min., entonces se añadió 6-bromo-1-clorofthalazina sólida (400 mg, 1,64 mmoles) en una parte. Se agitó la mezcla a TA durante 1 h, se vertió en disolución de NH_4Cl saturada helada, y se extrajo con EtOAc dos veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío. Se puso el residuo sobre una columna

45

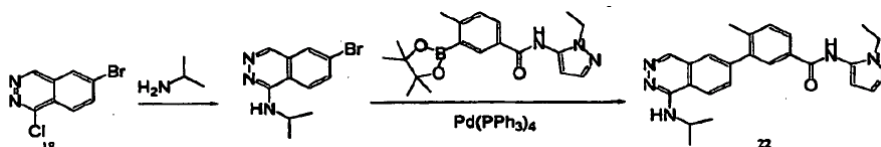
ISCO de 40 g (eluyendo con EtOAc al 20-70% en hexanos) y se purificó dando el compuesto del título como un sólido amorfo de color tostado. EM (ESI, ión pos.) m/z : 309,0 (M+1).

Ejemplo 2c

Síntesis de 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetoxi)ftalazin-6-il)benzamida (21)

5 Se calentó una mezcla de 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (19; 143 mg; 0,42 mmoles), 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)ftalazina (20; 117 mg; 0,38 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (22,0 mg; 0,019 mmoles) en 2 ml de dioxano y 0,5 ml de disolución acuosa 2 N de Na₂CO₃ en un tubo de vidrio sellado a 120°C durante 20 min. en un horno microondas de Personal Chemistry. Se trató la mezcla con 3 ml de NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2 X 10 ml). Se secaron las fases de EtOAc combinadas y se concentraron. La purificación del residuo en una columna ISCO de 24 g (eluyendo con EtOAc al 75-100% en hexanos) proporcionó el compuesto del título 21 como un sólido de color hueso. EM (ESI, ión pos.) m/z : 442,1 (M+1).

Ejemplo 3 (Método B)(Referencia)



15

Ejemplo 3a

Síntesis de 6-bromo-N-isopropilftalazin-1-amina

En un tubo de vidrio sellado, se calentó una mezcla de 6-bromo-1-cloroftalazina (18; 0,40 g; 1,64 mmoles), isopropil-amina (0,420 ml; 4,92 mmoles) en NMP (2,0 ml) en un horno microondas a 125°C durante 15 minutos. Se cargó la mezcla marrón resultante sobre una columna ISCO de 40 g (eluyendo con EtOAc al 35-100% en hexanos) y se purificó proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) m/z : 266,9 (M+1).

20

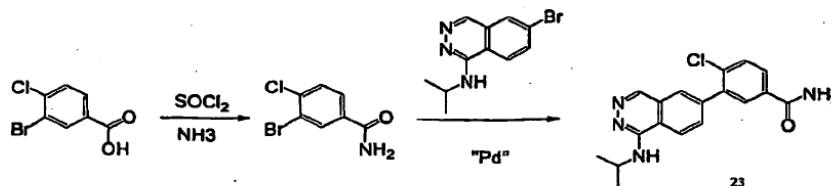
Ejemplo 3b

Síntesis de N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(isopropilamino)-ftalazin-6-il)-4-metilbenzamida (22)

Se preparó este compuesto según el procedimiento descrito en el ejemplo 2c usando los siguientes materiales de partida: 6-bromo-N-isopropilftalazin-1-amina, tetrakis-(trifenilfosfina)paladio y N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. EM (ESI, ión pos.) m/z : 415,2 (M+1).

25

Ejemplo 4 (Método C) (Referencia)



Ejemplo 4a

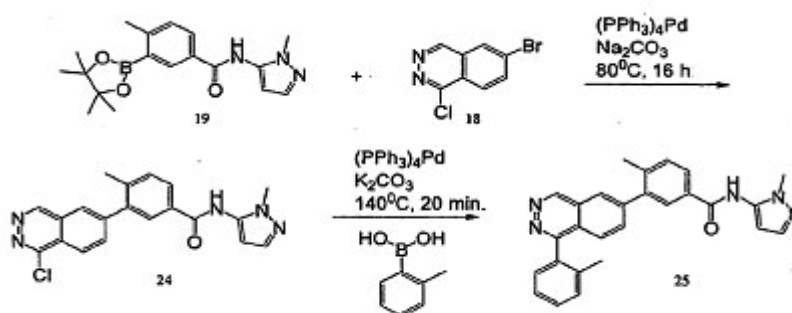
Síntesis de 3-bromo-4-clorobenzamida

A una mezcla de ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (5,07 g, 22 mmoles, Alfa Aesar) y cloruro de tionilo (15 ml, 206 mmoles) se le añadió 1 gota de DMF y se calentó la reacción a 80°C. Tras 2 h, se eliminó el exceso de SOCl₂ a vacío y se sometió a destilación azeotrópica el residuo con tolueno (2x). Se disolvió el residuo en 40 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió hasta 0°C. Se burbujeó amoníaco en la reacción durante 30 min. Se diluyó la mezcla con 200 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O y se secaron sobre Na₂SO₄ dando 3,81 g (75%) de un sólido amorfo blanco. EM- m/z : 233,9; 235,9 [M+1].

35

Ejemplo 4bSíntesis de 4-cloro-3-(1-(isopropilamino)ftalazin-6-il)benzamida (23)

Se calentó una mezcla de 6-bromo-N-isopropilftalazin-1-amina (0,196 g; 0,74 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,266 g; 1,0 mmoles), acetato de potasio (0,160 g; 1,6 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,055 g; 0,075 mmoles) en 4 ml de dioxano a 125°C durante 20 min. en microondas (Emrys de Personal Chemistry). Se añadió a la mezcla 3-bromo-4-clorobenzamida (0,241 g; 1,0 mmoles), carbonato de potasio (0,410 g; 3,0 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,077 g; 0,067 mmoles), H₂O (3 ml), EtOH (2 ml) y DME (3 ml). Se selló de nuevo la reacción y se calentó a 80°C. Tras 4 h, se añadió otra parte de 3-bromo-4-clorobenzamida (0,240 g) y continuó calentándose la reacción a 80°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH y se purificó mediante HPLC en fase inversa (Gilson; Phenomenex Synergi, 4u MAX-RP, 150 x 21 20 mm) eluyendo con TFA al 0,1%-H₂O:TFA al 0,1%-CH₃CN (9:1 → 1:9) dando el compuesto del título 23 como un sólido amorfo blanco. EM- *m/z*: 341,1 [M+1].

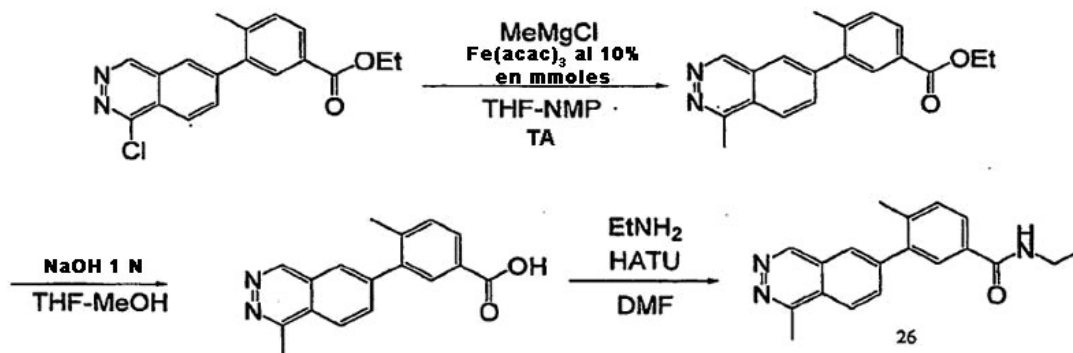
Ejemplo 5 (Método D)**Ejemplo 5a**Síntesis de 3-(1-cloroftalazin-6-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida (24)

A un matraz de fondo redondo de 150 ml se le añadió 6-bromo-1-cloroftalazina (18, 357 mg, 1465 μmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (84,7 mg; 73,3 μmoles), 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (500 mg, 1465 μmoles), carbonato de sodio (466 mg, 4396 μmoles). Se disolvieron los reactivos en una mezcla de DME:agua (15 ml, 4:1). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 16 horas. Se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO₄ y se evaporó de manera rotatoria produciendo el compuesto del título 24 como un producto bruto. Se adsorbió el producto bruto 24 sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente del 65% al 80% de EtOAc en DCM, proporcionando 3-(1-cloroftalazin-6-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida (24).

Ejemplo 5bSíntesis de 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-o-tolilftalazin-6-il)benzamida (25)

Se cargó un recipiente de reacción para microondas de vidrio con 3-(1-cloroftalazin-6-il)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida (65 mg, 172 μmoles), ácido o-tolilborónico (28 mg, 206 μmoles), carbonato de potasio (31 μl, 516 μmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg, 17 μmoles) y DME:agua:etanol (7:3:2, 2 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó en un reactor de microondas Smith Synthesizer® (Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Suecia) a 140°C durante 20 min.

Se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó de manera rotatoria produciendo el producto bruto 25. Se sometió a cromatografía el producto bruto 25 a través de una columna de gel de sílice preempaquetada Redi-Sep® (12 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a del 50% al 75% en hexano, proporcionando 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-o-tolilftalazin-6-il)benzamida (25). EM (ESI, ión pos.) *m/z*: (M+1) 434,2

Ejemplo 6 (Método E)**Síntesis de N-etil-4-metil-3-(1-metilfthalazin-6-il)benzamida (26)****Etapa 1: 4-Metil-3-(1-metilfthalazin-6-il)benzoato de etilo**

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 150 ml bajo argón con 3-(1-clorofthalazin-6-il)-4-metilbenzoato de etilo (358 mg, 1096 μ moles), acetilacetato de hierro (III) (38,7 mg; 109,6 μ mol), THF (4200 μ l) y 1-metil-2-pirrolidinona (420 μ l). Entonces se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 1,4 M en tolueno/tetrahidrofurano (75:25); 1174 μ l, 1643 μ moles) por medio de una jeringuilla a la suspensión roja anaranjada resultante, provocando un cambio inmediato de color a marrón, y finalmente a violeta. Se agitó la mezcla resultante durante 10 min., y se diluyó la reacción (que permaneció como una suspensión) con EtOAc y se extinguió cuidadosamente con unas cuantas gotas de disolución acuosa al 10% de HCl. Se lavó la mezcla con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante CombiFlash (EtOAc a del 20% al 90% en hexanos) proporcionó 4-metil-3-(1-metilfthalazin-6-il)benzoato de etilo como un aceite marrón dorado claro. EM (ES+): 307,1 (M+H)⁺.

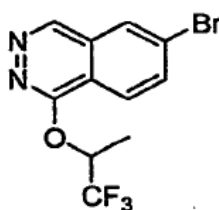
Etapa 2: Ácido 4-metil-3-(1-metilfthalazin-6-il)benzoico

15 A una disolución de 4-metil-3-(1-metilfthalazin-6-il)benzoato de etilo (51,7 mg, 169 μ moles) en tetrahidrofurano (800 μ l) y metanol (400 μ l) se le añadió disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (338 μ l, 338 μ moles) y se agitó a TA durante 18 h. Se concentró la reacción a vacío y se tomó el residuo en agua y se ajustó el pH con disolución acuosa al 10% de HCl a ~7. Se extrajo la mezcla acuosa con MeOH/CHCl₃ (3x) al 15% y se combinaron los extractos orgánicos, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío dando ácido 4-metil-3-(1-metilfthalazin-6-il)benzoico como un sólido de color maíz. EM (ES+): 279,1 (M+H)⁺.

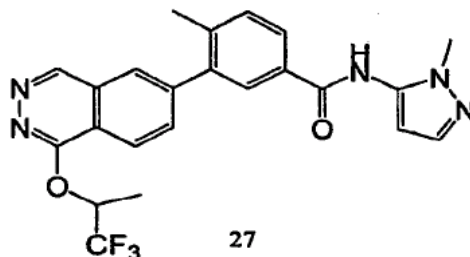
Etapa 3: N-Etil-4-metil-3(1-metilfthalazin-6-il)benzamida (26)

25 Se añadieron en un matraz de fondo redondo de 15 ml ácido 4-metil-3-(1-metilfthalazin-6-il)benzoico (51 mg, 183 μ moles), hatu (105 mg, 275 μ moles), etilamina (disolución 2 M en THF (275 μ l, 550 μ moles) y cloroformo (1000 μ l). A continuación se añadieron 0,5 ml de N,N-dimetilformamida a la mezcla, y se agitó la disolución amarilla dorada resultante a TA durante 3 h., durante las cuales la CL-EM indicó la terminación de la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante CombiFlash (del 1% al 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (26) como un sólido amorfo de color tostado. EM (ES+): 306,2 (M+H)⁺.

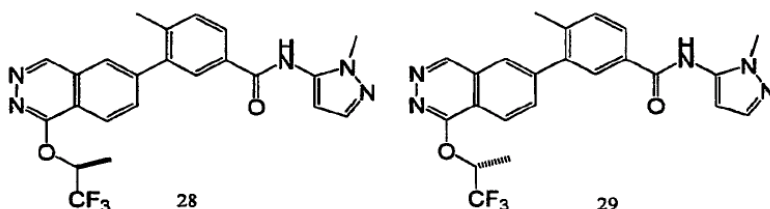
30

Ejemplo 7**Síntesis de 6-bromo-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxy)fthalazina**

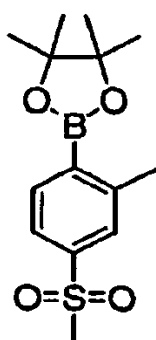
Se preparó este compuesto según el procedimiento descrito en el ejemplo 2b, pero partiendo de 1,1,1-trifluoropropan-2-ol, hidruro de sodio y 6-bromo-1-clorofthalazina. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 321,9 (M+1).

Ejemplos 8**Síntesis de 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazin-6-il)benzamida (27)**

5 Se preparó el compuesto del título (27) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2c, pero partiendo de 6-bromo-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazina, tetrakis-(trifenilfosfina)paladio y 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida. EM (ESI, ión pos.) m/z : 456,1 (M+1).

Ejemplos 9 y 10**10 Síntesis de los estereoisómeros individuales 28 y 29 de 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazin-6-il)benzamida (27)**

15 Se sometió 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazin-6-il)benzamida (27; 1,1 g) a separación por SFC preparativa usando una columna Chiralpak AD-H (150 x 4,6 mm, 5 μ m) con un 75% de CO₂ líquido y un 25% de isopropanol como fase móvil proporcionando cada uno de los siguientes enantiómeros: 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-ftalazin-6-il)benzamida (28) y 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazin-6-il)benzamida (29).

Ejemplo 11**Síntesis de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil)-1,3,2-dioxaborolano**

20 **Etapla 1:** Se trató una disolución de 4-bromo-3-metilfenol (8,15 g, 43,6 mmoles) en DMF (250 ml) a TA con una suspensión de NaH (1,25 g, 52,3 mmoles) en 10 ml de DMF. Tras 15 minutos, se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (8,08 g, 65,4 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó durante 45 minutos. Tras enfriar hasta TA, se vertió la mezcla en agua (1 l). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 200 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron dando un aceite amarillo. Se purificó el material de aceite amarillo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-50% en hexanos) proporcionando 6,87 g de dimetilcarbamotioato de O-4-bromo-3-metilfenilo como un
25 aceite incoloro, transparente. EM⁺ = 276,0 (M+H)

Etapla 2: Se calentó una disolución de dimetilcarbamotioato de O-4-bromo-3-metilfenilo (4,18 g, 15,2 mmoles) en 120 ml de aceite mineral a 280°C durante 6 horas. Tras enfriar hasta TA, se extrajo el aceite mineral con MeOH (2 X 300

ml) y se concentraron las fases metanólicas combinadas. Se purificó el aceite mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos y luego lavando la columna con diclorometano dando dimetilcarbamoato de S-4-bromo-3-metilfenilo (3,23 g) como un aceite transparente. $EM^+ = 276,0$ (M+H)

5 Etapa 3: Se calentó una mezcla de dimetilcarbamoato de S-4-bromo-3-metilfenilo (4,56 g, 16,6 mmoles) e hidróxido de potasio (3,27 g, 58,2 mmoles) en MeOH a 90°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta TA y se concentró. Se disolvió de nuevo el residuo en DCM y bicarbonato de sodio acuoso (sat.) y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (100% de hexanos) proporcionando 2,84 g de 4-bromo-3-metilbencenotiol como un aceite amarillo pálido.

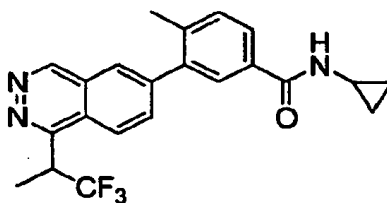
10 Etapa 4: A una disolución de 4-bromo-3-metilbencenotiol (5,47 g, 26,9 mmoles) en DMF (25 ml) se le añadió NaH (0,743 g, 32,3 mmoles) a TA. Tras 15 minutos a TA, se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió yodometano (2,02 ml, 32,3 mmoles). Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar la mezcla hasta TA. Tras 1 hora, se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron dando 5,81 g de (4-bromo-3-metilfenil)(metil)sulfano como un aceite amarillo pálido.

15 Etapa 5: A una disolución heterogénea de (4-bromo-3-metilfenil)(metil)sulfano (2,17 g, 9,99 mmoles) en 55 ml de MeOH/agua 10/1 a 0°C se le añadió Oxone (6,14 g, 9,99 mmoles). Se dejó calentar la disolución hasta TA y se agitó durante la noche. Se añadió sulfito de sodio saturado (ac.) y se extrajo la mezcla con DCM (3X). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y NaCl (sat.), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando 2,30 g de 1-bromo-2-metil-4-(metilsulfonil)benceno 2,30 g como un sólido blanco.

20 Etapa 6: Se agitó una disolución de 1-bromo-2-metil-4-(metilsulfonil)benceno (0,693 g, 2,78 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,06 g, 4,17 mmoles), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) - diclorometano (0,204 g, 0,278 mmoles) y acetato de potasio (1,37 g, 13,9 mmoles) en 14 ml de DMF y se calentó a 80°C durante 16 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se concentró. Se tomó el material bruto en EtOAc y HCl 2 M y se filtró. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaCl (sat.), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron dando 1,55 g de un aceite marrón. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (Hex/EtOAc 3/1) proporcionando 480 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-(metilsulfonil)-fenil)-1,3,2-dioxaborolano como un sólido blanco. $EM^+ = 297,1$ (M+H)

30

Ejemplo 12



Síntesis de (+/-)-N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida

Etapa 1: Síntesis de 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo

35 Se combinaron 3-(1-cloroftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo (563 mg, 1800 μ moles), 4,4,6-trimetil-2-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinano (799 mg, 3600 μ moles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (208 mg, 180 μ moles), alcohol etílico 200 (absoluto; 2000 μ l), 1,2-dimetoxietano (8000 μ l) y carbonato de potasio (disolución acuosa 2 M; 2700 μ l, 5400 μ moles) en un tubo sellado y se calentaron a 80°C durante 2 h, durante las cuales la CL-EM indicó una conversión del 100%. Se diluyó la reacción enfriada con CH_2Cl_2 y se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Se secó ($MgSO_4$) la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante CombiFlash (del 20% al 80% de EtOAc/hexanos) proporcionó 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)-ftalazin-6-il)benzoato de metilo (210 mg, rendimiento del 31%) como una espuma amarilla dorada. EM (ES+): 373,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de (+/-)-4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo

45 A una disolución de 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo (200 mg, 537 μ moles) en metanol (3000 μ l) se le añadió paladio (al 10% en peso sobre carbón activado; 22,9 mg, 215 μ moles) y se hidrogenó (presión de balón de doble pared) a temperatura ambiente durante 20 h, durante las cuales la CL-EM indicó una conversión completa. Se filtró la reacción por medio de una almohadilla de Celite®, y se concentró a vacío el filtrado y se purificó mediante CombiFlash (del 20% al 80% de EtOAc/hexanos) proporcionando 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo (91,1 mg, rendimiento del 45,3%) como una espuma amarilla dorada. EM (ES+): 375,2 (M+H)⁺.

50

Etapa 3: Síntesis de (+/-)ácido 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoico

5 A una disolución de 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo (91 mg, 243 μ moles) en THF (1200 μ l) y metanol (600 μ l) se le añadió NaOH (disolución acuosa 1 N; 1215 μ l, 1215 μ moles) y se agitó a 50°C durante 2 h, durante las cuales la CL-EM indicó la terminación de la reacción. Tras concentrar a vacío, se diluyó la suspensión con agua y se ajustó el pH con disolución acuosa al 10% de HCl a ~7, dando como resultado la precipitación de ácido 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoico (86 mg, rendimiento del 98%) como un sólido amarillo. EM (ES+): 361,2 (M+H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de (+/-)N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida

10 A una disolución de ácido 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoico (86 mg, 239 μ moles) en N,N-dimetilformamida (1000 μ l) se le añadieron HATU (136 mg, 358 μ moles) y ciclopropilamina (8 μ l, 2387 μ moles). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 20 h, durante las cuales la CL-EM indicó la conversión al producto deseado. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó (MgSO₄) la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Shimadzu) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. EM (ES+): 400,4 (M+H)⁺.

15 Los siguientes ejemplos en la tabla I ayudarán adicionalmente a entender el alcance de la invención. Se denominó cada compuesto según el convenio de denominación, que está asociado generalmente con el software ChemDraw y/o ISIS. Se registraron los datos de los espectros de masas como M+H⁺, que es el ión positivo tal como se mide mediante un método de ionización por electropulverización, y el método mediante el que se preparó cada compuesto es según los métodos A-E de los ejemplos 2-6.

20

Tabla 1

Ejemplo n.º	Nombre del compuesto	(EM(M+H ⁺))	Método
13 (Referencia)	N-3-isoxazolil-4-metil-3-(1-((1-metiletil)amino)-6-ftalazinil)benzamida	388,2	B
14	N-3-isoxazolil-4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	389,2	B
15	4-metil-3-(1-((3S)-3-metil-4-morfolinil)-6-ftalazinil)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	443	B
16	N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-(1-((3S)-3-metil-4-morfolinil)-6-ftalazinil)benzamida	457	B
17 (Referencia)	4-metil-3-(1-((1-metiletil)-amino)-6-ftalazinil)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	401,1	B
18 (Referencia)	4-metil-3-(1-((1-metiletil)amino)-6-ftalazinil)-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida	404	B
19	N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	416	A
20	4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	402	A
21	N-ciclopropil-3-(1-(etiloxi)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	348,2	A
22 (Referencia)	4-cloro-N-(1-metiletil)-3-(1-((1-metiletil)amino)-6-ftalazinil)benzamida	383,2	C
23 (Referencia)	4-cloro-N-ciclopropil-3-(1-((1-metiletil)amino)-6-ftalazinil)benzamida	381,2	C
24 (Referencia)	4-metil-3-(1-((1-metiletil)amino)-6-ftalazinil)-N-5-pirimidinilbenzamida	399,2	B
25	4-cloro-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	342,1	C

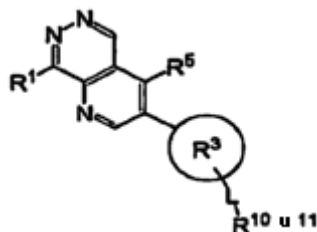
26	4-cloro-N-(1-metiletil)-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	384,2	C
27	4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	418,1	A
28	4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(2-metilpropil)-6-ftalazinil)benzamida	362,3	E
29 (Referencia)	4-metil-3-(1-((1-metiletil)amino)-6-ftalazinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	403,3	B
30	4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(2-metilfenil)-6-ftalazinil)benzamida	396,2	D
31	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	416,1	A
32	3-(1-((2R)-2-(1,1-dimetiletil)-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida	431,3	B
33	3-(1-((2S)-2-(1,1-dimetiletil)-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida	431,3	B
34	3-(1-((2R)-2-(1,1-dimetiletil)-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	389,2	B
35	3-(1-((2S)-2-(1,1-dimetiletil)-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	389,2	B
36	4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-((2S)-2-metil-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)benzamida	389,2	B
37	4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-((2R)-2-metil-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)benzamida	389,2	B
38	4-metil-N-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	457,1	A
39	4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	348,3	E
40	4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	418,1	A
41	4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	418,1	A
42	4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	376,2	A
43	4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	376,2	A
44	N-(1,1-dimetiletil)-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	432,4	A
45	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	456	A
46	4-metil-3-(1-((2S)-2-trifluorometil)-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)benzamida	401,1	B
47 (Referencia)	4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-((1-metiletil)amino)-6-ftalazinil)benzamida	375,2	A
48	3-(1-((2-fluoro-1-(fluorometil)etil)oxi)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	438,1	A
49	N-ciclopropil-3-(1-((2-fluoro-1-(fluorometil)etil)oxi)-6-ftalazinil)-4-	398,1	A

	metilbenzamida		
50 (Referencia)	3-(1-idroxi-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	360	D
51	4-metil-3-(1-(1-metilpropil)-6-ftalazinil)benzamida	320,2	E
52	4-metil-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	388,2	E
53	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	416,1	A
54	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	416,1	A
55 (Referencia)	3-(1-cloro-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	378	D
56	3-(1-(4-fluorofenil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	438	D
57	4-metil-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	306,2	E
58	4-metil-3-(1-(2-metilfenil)-6-ftalazinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	436,2	D
59	4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	430,2	A
60	4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	430,2	A
61	3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida	362,2	E
62	3-(1-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida	452	D
63	4-metil-3-(1-(2-metilfenil)-6-ftalazinil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida	434	D
64	3-(1-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	454,1	D
65	3-(1-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida	426,2	D
66	4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-((2S)-2-metil-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)benzamida	401,2	B
67	4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	430,3	A
68	4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	430,2	A
69	4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	360,2	E
70	N-ciclopropil-3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	360,3	E
71	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	456	A
72	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	456	A
73	4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-	458,1	A

	metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida		
74	4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	458,1	A
75	N-ciclopropil-3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	374,4	E
76	3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida	388,4	E
77	3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	416,4	E
78	4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	458,1	A
79	4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	458,1	A
80	3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	400,4	E
81	3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	402,4	E
82	4-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	460	A
83	4-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	460	A
84	4-metil-N-1,3-tiazol-2-il-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	459	A
85	4-metil-N-1,3-tiazol-2-il-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	459	A
86	4-metil-3-(1-(2-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-6-ftalazinil)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	512,2	D
87	3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida	374,4	E
88	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	400,4	D
89	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	400,4	D
90	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1-(trifluorometil)etenil)-6-ftalazinil)benzamida	398,1	D
91	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(1-(trifluorometil)etenil)-6-ftalazinil)benzamida	438,2	D
92	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	440,1	D
93	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida		
94	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	440,1	E
95	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	440,1	E

Los siguientes compuestos en las tablas 2 y 3 son ejemplos representativos adicionales de la fórmula I, tal como se proporcionan mediante la presente invención.

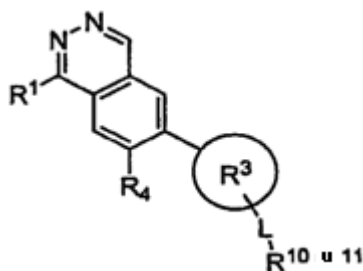
Tabla 2



Ej. n.º	R ¹	R ³	R ⁵	L	R ¹⁰ o R ¹¹
95	1-morfolinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
96	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
97	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
102	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
103	3-amino-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
104	4-amino-1-piperidinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
105	3-amino-1-piperidinilo	4-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
106	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
107	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-NHC(O)-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
108	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-NHC(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
109	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
110	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
111	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
112	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
113	etoxilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-NHC(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
114	metoxilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-NHC(O)-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
115	isopropoxilo	4-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
116	2-t-butil-pirrolidinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
117	2-metilpirrolidinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
118	2-isopropil-pirrolidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
119	2-etilpirrolidinilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
120	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-NHC(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
121	etoxilo	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
122	metoxilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
123	2-t-butil-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-NHC(O)-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
124	2-metilpirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo

125	2-isopropil-pirrolidinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
126	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
127	etoxilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
128	metoxilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
129	isopropoxilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
130	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	etilo
131	etoxilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	isopropilo
132	metoxilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	etilo
133	isopropoxilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
134	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
135	etoxilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
136	metoxilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
137	isopropoxilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
138	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	isopropilo
139	etoxilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
140	metoxilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	isopropilo
141	isopropoxilo	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
142	2-t-butil-pirrolidinilo	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
143	2-metilpirrolidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
144	2-isopropil-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
145	2-etilpirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
146	2-t-butil-pirrolidinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
147	2-metilpirrolidinilo	6-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
148	2-isopropil-pirrolidinilo	4-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
149	2-etilpirrolidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
150	2-t-butil-pirrolidinilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
151	2-metilpirrolidinilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	propilo
152	2-isopropil-pirrolidinilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	propilo
153	2-etilpirrolidinilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	propilo
154	2-t-butil-pirrolidinilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	propilo
155	2-metilpirrolidinilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
156	2-isopropil-pirrolidinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
157	2-etilpirrolidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
158	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	H	CH ₃	m-C(O)NH-	metilciclopropilo

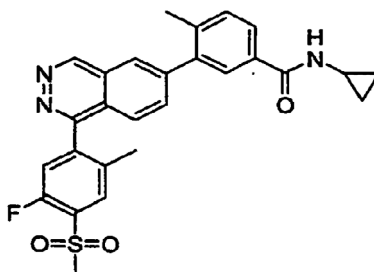
Tabla 3



Ej. n.º	R ¹	R ³	R ⁴	L	R ¹⁰ o R ¹¹
159	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
160	etoxilo	4-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
161	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
162	isopropoxilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
163	2-t-butil-pirrolidinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
164	2-metilpirrolidinilo	4-Cl-fenilo	H	m-NHC(O)-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
165	2-isopropil-pirrolidinilo	4-F-fenilo	H	m-NHC(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
166	2-etilpirrolidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
167	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
168	etoxilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
169	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
170	2-t-butil-pirrolidinilo	2-piridina	H	m-NHC(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
171	2-metilpirrolidinilo	3-piridina	H	m-NHC(O)-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
172	2-isopropil-pirrolidinilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
173	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
174	etoxilo	4-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
175	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
176	isopropoxilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
177	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	fenilo	H	m-NHC(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
178	etoxilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
179	metoxilo	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
180	isopropoxilo	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-NHC(O)-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
181	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
182	etoxilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
183	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
184	isopropoxilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
185	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	tetrahidropirrolilo

186	etoxilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	isopropilo
187	metoxilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo
188	isopropoxilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	butilo
189	2-t-butil-pirrolidinilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	pentilo
190	2-metilpirrolidinilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	tetrahidropirrolilo
191	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	etilo
192	2-etilpirrolidinilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	tetrahidropirrolilo
193	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	isopropilo
194	2-metilpirrolidinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo
195	2-isopropil-pirrolidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	butilo
196	2-etilpirrolidinilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
197	2-t-butil-pirrolidinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-NHC(O)-	isopropilo
198	2-metilpirrolidinilo	fenilo	H	m-NHC(O)NH-	metilo
199	2-isopropil-pirrolidinilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
200	2-etilpirrolidinilo	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
201	2-t-butil-pirrolidinilo	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	tetrahidropirrolilo
202	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
203	2-isopropil-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-NHC(O)NH-	isopropilo
204	2-etilpirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-NHC(O)-	metilo
205	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	butilo
206	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	6-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	isopropilo
207	etoxilo	4-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
208	metoxilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
209	isopropoxilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	isopropilo
210	2-t-butil-pirrolidinilo	2-tiofeno	H	m-NHC(O)NH-	metilo
211	2-metilpirrolidinilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	butilo
212	2-isopropil-pirrolidinilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	propilo
213	2-etilpirrolidinilo	3-piridina	H	m-NHC(O)-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
214	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
215	etoxilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
216	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	5-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
217	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	H	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
218	2-metilpirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
219	2-isopropil-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	3-pirazolilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo
220	2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo

221	etoxilo	4-Cl-fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo
222	2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	ciclopropilo

Ejemplo 223 (Método F)**Síntesis de N-ciclopropil-3-(1-(5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)ftalazin-6-il)-4-metilbenzamida****5 Etapa 1: 4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenol**

Se trató una disolución de 2-fluoro-5-metilfenol (8,66 ml, 79,28 mmoles) en 250 ml de ACN a 0°C con NBS (14,82 g, 83,25 mmoles). Se agitó la mezcla durante 1 h a 0°C y luego se concentró. Se pasó el material bruto a través de una pequeña columna de gel de sílice y se aclaró con DCM dando 16,14 g de un sólido amarillo. Se purificó adicionalmente este material mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5% en hexanos) proporcionando 4-bromo-2-fluoro-5-metilfenol (13,76 g, rendimiento del 84,6%) como un sólido blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 205,9 (M+1).

15 Etapa 2: 4-Bromo-2-fluoro-5-metilbencenotiol

Se trató una disolución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilfenol (13,76 g, 67,11 mmoles) en 300 ml de DMF con NaH (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 1,85 g, 80,54 mmoles) a TA. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (12,44 g, 100,7 mmoles). Se calentó la mezcla a 80°C durante 2 h. Tras enfriar hasta TA, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron dando 40 g de un aceite amarillo. Se cargó el aceite amarillo sobre una columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-25% en hexanos) proporcionando dimetilcarbamoato de O-4-bromo-2-fluoro-5-metilfenilo (16,88 g, rendimiento del 86,1%) como un sólido blanco.

A una disolución de dimetilcarbamoato de O-4-bromo-2-fluoro-5-metilfenilo (12,20 g, 41,8 mmoles) en 200 ml de MeOH se le añadió hidróxido de potasio (8,20 g, 146 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 1 h y entonces se enfrió hasta TA y se concentró. Se tomó el residuo en diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso (sat.) y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró dando 9,44 g de un aceite naranja. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice proporcionando 4-bromo-2-fluoro-5-metilbencenotiol (6,89 g, rendimiento del 74,6%) como un aceite incoloro.

25 Etapa 3: (4-Bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(metil)sulfano

Se trató una disolución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilbencenotiol (2,28 g, 10,3 mmoles) en 25 ml de DMF a TA con NaH (0,284 g, 12,4 mmoles). Tras 15 minutos, se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió yodometano (0,772 ml, 12,4 mmoles). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta TA y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron dando el compuesto del título (2,40 g, rendimiento del 99%) como un aceite naranja. Se usó el material bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Etapa 4: 1-Bromo-5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)benceno

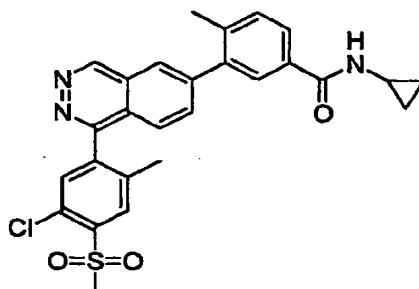
Se trató una disolución heterogénea de (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(metil)sulfano (0,592 g, 2,52 mmoles) en 12 ml de MeOH/cloroformo/agua 10/1/1 a TA con Oxone (3,10 g, 5,04 mmoles). Se agitó la disolución heterogénea durante 3 días a TA. Se añadió sulfito de sodio acuoso (sat.) y se extrajo la mezcla con DCM (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron dando 660 mg de un aceite transparente. Se purificó el material bruto mediante ISCO (columna de 40 g, EtOAc al 5-25% en hexanos) proporcionando el compuesto del título (0,517 g, rendimiento del 76,9%) como un sólido blanco. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 268,9 (M+1).

Etapa 5: 2-(5-Fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se calentó una mezcla de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)benzeno (511 mg, 1,91 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (729 mg, 2,87 mmoles), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (14 mg, 0,19 mmoles) y acetato de potasio (939 mg, 9,57 mmoles) en 10 ml de DMF hasta 80°C durante la noche. Tras enfriar hasta TA, se concentró la mezcla de reacción. Se tomó el residuo en EtOAc y HCl 2 M, se filtró y se separó. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró dando 1,05 g de aceite marrón. Se purificó el material bruto mediante ISCO (columna de 40 g, EtOAc al 0-25% en hexanos) dando el compuesto del título (417 mg, rendimiento del 69%) como un sólido blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 337,0 (M+Na)

Etapa 6: N-Ciclopropil-3-(1-(5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)ftalazin-6-il)-4-metilbenzamida

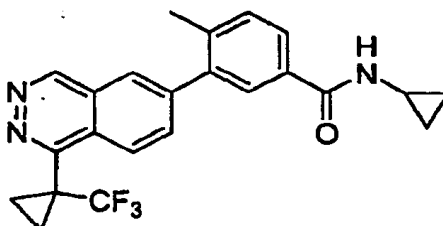
En un tubo de vidrio, se colocó 3-(1-cloroftalazin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,100 g, 0,30 mmoles), 2-(5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,12 g, 0,38 mmoles), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0,034 g, 0,030 mmoles) y carbonato de potasio 2 M (0,44 ml, 0,89 mmoles) en 2,0 ml de DME/EtOH = 4/1. Se calentó la mezcla en el microondas a 140°C durante 20 min. Entonces se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron dando 250 mg de una espuma marrón. Se disolvió la espuma marrón en 2,0 ml de MeOH y se purificó mediante una HPLC en fase inversa (usando 5-95% de [TFA al 0,1% en ACN] en [TFA al 0,1% en agua]). Se recogieron las fracciones deseadas, se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se trató el residuo con NaOH 1 N y se extrajo con EtOAc (2X). Se secaron las fases de EtOAc combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron proporcionando N-ciclopropil-3-(1-(5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)ftalazin-6-il)-4-metilbenzamida como un sólido blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 490,0 (M+1).

Ejemplo 224**Síntesis de 3-(1-(5-cloro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)-ftalazin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida****Etapa 1: 2-(5-Cloro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**

Se preparó el compuesto del título mediante un método análogo al descrito para 2-(5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (etapas 1-5 del ejemplo 223), usando 2-cloro-5-metilfenol como material de partida. EM (ESI, ión pos.) m/z : 353,0 (M+Na).

Etapa 2: 3-(1-(5-Cloro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)ftalazin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Se preparó este material según el procedimiento similar al descrito en el método A-ejemplo 3a, usando 3-(1-cloroftalazin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida y 2-(5-cloro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM (ESI, ión pos.) m/z : 506,9 (M+1).

Ejemplo 225 (Método G)**Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1-(trifluorometil)-ciclopropil)ftalazin-6-il)benzamida**

Preparación de (4-cloro-2-metilfenil)(1-(trifluorometil)-ciclopropil)metanona:

5 **Etapa 1:** Se añadió ácido trifluorometil-ciclopropano-carboxílico (500 mg, 3,24 mmoles) a una disolución recién preparada de amina de Weinreb (3,90 mmoles) preparada tratando sal de HCl de N-metoximetanamina con EtN-iPr₂ (3,90 mmoles) en CH₂Cl₂ a -40°C y agitando durante 5 min. Entonces se añadió lentamente DCC (801 mg, 3,90 mmoles) en 5,0 ml de DCM a lo largo de 3 min. mientras se enfriaba la disolución a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 48 h. Entonces se filtró a través de un tapón de gel de sílice lavando con Et₂O. Se eliminaron los compuestos volátiles y se purificó el residuo sobre una columna ISCO de 12 g (20-70% de EtOAc:hexanos) produciendo N-metoxi-N-metil-1-(trifluorometil)ciclopropano-carboxamida (456 mg, rendimiento del 71%) como un aceite incoloro transparente. Puede encontrarse una referencia para este procedimiento en: *J. Org. Chem.* 2005, 70, páginas 5721-5724.

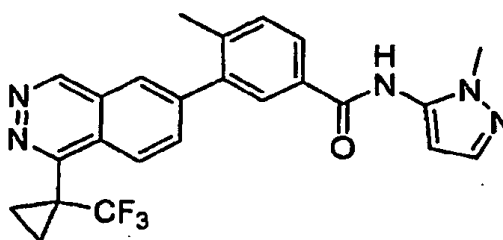
10 **Etapa 2:** A 0°C, se trató lentamente una disolución de 4-cloro-1-yodo-2-metilbenceno (642 mg, 2,53 mmoles) en 5 ml de pentano con t-BuLi (1,68 ml de disolución 1,7 M en pentano, 2,86 mmoles), y se agitó durante 30 min. Se enfrió la mezcla amarilla resultante hasta -60°C, y se añadió por medio de una jeringuilla una disolución de N-metoxi-N-metil-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (346 mg, 1,75 mmoles) en 3,0 ml de THF. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta TA en 1 h, entonces se repartió entre una mezcla de cloruro de amonio sat. y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró. La purificación del residuo sobre la ISCO (columna de 12 g, 0-10% de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título (384 mg, 83%) como un sólido amorfo incoloro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 263,1 (M+1).

Etapa 3: 6-Cloro-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)ftalazina

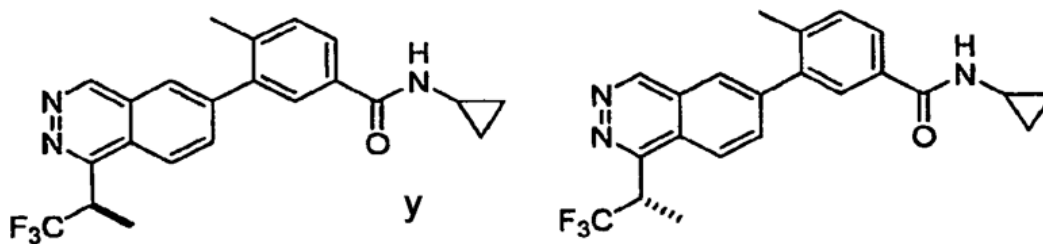
20 Se trató una mezcla de (4-cloro-2-metilfenil)(1-(trifluorometil)ciclopropil)metanona (384 mg, 1,46 mmoles) en 20,0 ml de tetracloruro de carbono con NBS (624 mg, 3,5 mmoles) y peróxido de benzoilo (74 mg). Se calentó la mezcla a 83°C en un baño de aceite durante 16 h. Tras enfriar hasta TA, se filtró a través de una frita de vidrio sinterizado y se aclaró con 5 ml de tetracloruro de carbono proporcionando un aceite viscoso, amarillo (726 mg). Entonces se trató el aceite con 4,0 ml de hidrato de hidrazina y se agitó en un baño de aceite a 37°C durante 3 h. Entonces se diluyó con agua y se extrajo 3 x 20 ml de CH₂Cl₂. Se secó la disolución orgánica combinada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante ISCO (columna de 12 g, EtOAc al 25-50% en hexanos) proporcionó 6-cloro-1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)ftalazina (136 mg, 34% a lo largo de 2 etapas) como un sólido amorfo amarillo claro. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 273,0 (M+1).

Preparación de N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1-(trifluorometil)-ciclopropil)ftalazin-6-il)benzamida

30 Se calentó una mezcla de 6-cloro-1-(1-(trifluorometil)-ciclopropil)ftalazina (20 mg, 73 μmoles), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (27 mg, 88 μmoles), Pd₂(dba)₃ (2,0 mg, 2,2 μmoles), fosfato de potasio (47 mg, 220 μmoles) y X-Phos (2,0 mg) en 1,0 ml de dioxano y 0,5 ml de agua en un tubo de vidrio sellado en un horno microondas durante 20 min. a 135°C. Se repartió la mezcla entre NaOH 1,0 N (1,0 ml) y EtOAc (5,0 ml). Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró. La purificación sobre una ISCO (columna de 40 g, 60-100% de EtOAc:hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 412,1 (M+1).

Ejemplo 226Síntesis de 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)ftalazin-6-il)benzamida

40 Se preparó el compuesto del título según un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 225, usando 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida y 6-cloro-1-(1-(trifluorometil)-ciclopropil)ftalazina como materiales de partida. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 452,2 (M+1).

Ejemplos 227a y 227b

Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (ejemplo 227a) y N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)-ftalazin-6-il)benzamida (ejemplo 227b)

Etapa 1: 3-(1-Cloroftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo

5 En un MFR de 500 ml, se añadió metanol (200 ml, 54 mmoles) seguido por cloruro de oxalilo (5,0 ml, 54 mmoles) gota a gota mientras se enfriaba con un baño de hielo. Se agitó durante 5 min. y entonces se añadió ácido 3-(1-hidroxiftalazin-6-il)-4-metilbenzoico (15,00 g, 54 mmoles) en porciones a lo largo de 2 min. Se acopló la reacción con un condensador de reflujo y se calentó hasta 85°C en un baño de aceite durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción en el evaporador rotatorio, después a alto vacío durante la noche. Se trató el sólido esponjoso blanco resultante en 260 ml de CH₃CN anhidro con POCl₃ (9,9 ml, 107 mmoles), y se calentó hasta 70°C en un baño de aceite durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se filtró a través de una frita de vidrio sinterizado para eliminar el sólido suspendido, y se aclaró con 50 ml de CH₃CN. Se concentró el filtrado dando un aceite amarillo. Se disolvió el aceite en 250 ml de CH₂Cl₂, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ seguido por salmuera. Se secó la disolución orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando 3-(1-cloroftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo (14,54 g, rendimiento del 87%) como un compuesto cristalino de color tostado. Se usó este material bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 313,1 (M+1).

Etapa 2: 4-Metil-3-(1-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo

20 Se calentó una mezcla de 3-(1-cloroftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo (1,0 g, 3,2 mmoles), 4,4,6-trimetil-2-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinano (0,99 g, 4,48 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (185 mg, 0,16 mmoles) y carbonato de sodio monohidratado (1,2 g, 9,59 mmoles) en dioxano/H₂O (3:1,12 ml) en un reactor de microondas a 100°C durante 80 min. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (30 ml) y H₂O (30 ml); se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el aceite oscuro resultante en Et₃N al 2% en EtOAc, se evaporó sobre cierta cantidad de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Si 40+S, 20-60% de Et₃N al 2% en EtOAc/hexanos) proporcionando 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo (833 mg, rendimiento del 70%) como un sólido marrón. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 373,2 (M+1).

Etapa 3: 4-Metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo (7a) y 3-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo

30 Se agitó una mezcla de 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo (2,45 g, 6,58 mmoles) y paladio (al 10% en peso sobre carbón activado, 700 mg, 0,66 mmoles) en THF (65 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno a TA durante 5 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se aclaró con EtOAc (100 ml). Se añadió permanganato de potasio acuoso 5 M (2,63 ml, 13,16 mmoles) y se agitó la mezcla bifásica a TA durante 15 min. Se diluyó la mezcla con H₂O (100 ml), y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 100 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₃ acuoso 2 N (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el aceite amarillo resultante en CH₂Cl₂, se evaporó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Si 40+M, del 20% al 60% de EtOAc/hexano) proporcionando una espuma amarilla clara (1,84 g) como una mezcla de 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)-benzoato de metilo (aproximadamente el 96%) y 3-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo (aproximadamente el 4%). Se usó esta mezcla en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 373,2 (M+1) para 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo; EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 357,1 (M+1) para 3-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo.

Etapa 4: N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (ejemplo 227a), N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)-benzamida y N-ciclopropil-3-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)-4-metilbenzamida (ejemplo 227b)

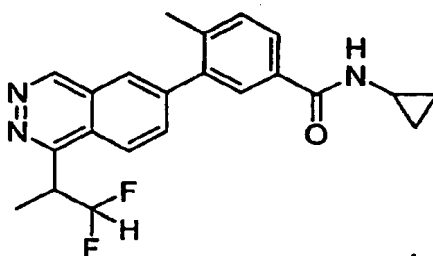
45 Se añadió trimetilaluminio (11,89 ml de disolución 2,0 M en hexano, 23,78 mmoles) a una disolución de ciclopropilamina (1,65 ml, 23,78 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a TA durante 0,5 h. Se añadió por medio de una cánula una disolución de 4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzoato de metilo (2,96 g, 7,93 mmoles, con aproximadamente un 4% de 3-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)-ftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 20 h. Se vertió la mezcla en tartrato de potasio y

5 sodio acuoso saturado (250 ml). Se añadió EtOAc (250 ml), y se agitó rigurosamente la mezcla bifásica resultante durante 3 h. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 200 ml). Se secaron (MgSO₄) las fases orgánicas combinadas y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el aceite amarillo resultante en CH₂Cl₂, se evaporó sobre cierta cantidad de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage Si 40+M, del 3% al 8% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando 3,03 g de una espuma blanca, como una mezcla de la N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (aproximadamente el 96%) y N-ciclopropil-3-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)-4-metilbenzamida (aproximadamente el 4%) racémica.

Se purificó la espuma blanca obtenida anteriormente en una HPLC preparativa (véanse a continuación las condiciones) proporcionando los siguientes tres compuestos:

- 10 1) EM (ESI, ión pos.) *m/z*. 400,4 (M+1). N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (1,26 g), como un sólido amorfo de color hueso;
- 2) EM (ESI, ión pos.) *m/z*. 400,4 (M+1). N-Ciclopropil-4-metil-3-(1-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (1,02 g), como un sólido amorfo de color hueso; y

Ejemplo 228

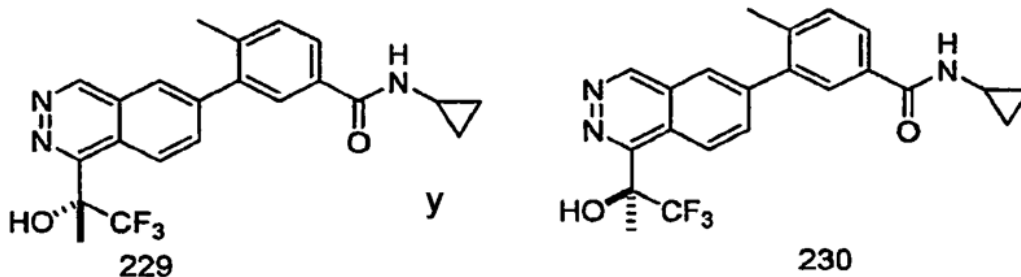


- 15 3) EM (ESI, ión pos.) *m/z*. 382,0 (M+1). N-Ciclopropil-3-(1-(1,1-difluoropropan-2-il)ftalazin-6-il)-4-metilbenzamida (16 mg), como un sólido amorfo de color hueso.

Método de HPLC preparativa:

Columna:	Columna Spring Load de MODCOL, 4"x35 cm que contiene ~2000 g de Whelk-O, SS, 10u, como fase estacionaria quiral
Fase móvil:	Acetonitrilo/MtBE/15/85 (mezclados previamente en la línea A)
Velocidad de flujo:	400 ml/min.
Presión de retorno:	~700 PSI
Preparación de la muestra:	Disuelta en la fase móvil a ~50 mg/ml
Longitud de onda:	250 nm

Ejemplos 229 y 230



- 20 Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (ejemplo 229) y N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (ejemplo 230)

Etapa 1: 1-(6-Cloroftalazin-1-il)etanona

5 En un tubo de vidrio, se trató una mezcla de 1,6-dicloro-ftalazina (1,18 g, 5,93 mmoles) en 7,0 ml de DMF con yoduro de cobre (I) (113 mg, 0,59 mmoles), tetrakis(trifenilfosfin)paladio (343 mg, 0,29 mmoles) seguido por tributil(1-etoxivinil)estannano (2,10 ml, 6,23 mmoles). Se selló el tubo de vidrio y se calentó a 100°C durante 25 min. en un microondas. Se cargó la mezcla sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50-100% en hexanos, proporcionando 6-cloro-1-(1-etoxivinil)-ftalazina como un aceite marrón. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 235,1 (M+1).

10 Se calentó el aceite marrón obtenido anteriormente en 5 ml de THF y HCl 2 N (7,4 ml) a 50°C en un baño de aceite durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se basificó con NaHCO₃ sat. Se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el material bruto en una ISCO (columna de 40 g, 30-100% de EtOAc:hexanos) proporcionando 1-(6-cloroftalazin-1-il)etanona (844 mg, rendimiento del 69%) como un sólido amorfo amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 207,0 (M+1).

Preparación de N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (ejemplo 229) y N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida (ejemplo 230)

15 Etapa 1: Se trató una mezcla de 1-(6-cloroftalazin-1-il)etanona (476 mg, 2,30 mmoles) en 5 ml de THF a 0°C con trimetil(trifluorometil)silano (0,44 ml, 3,0 mmoles) seguido por TBAF (58 µl, 58 µmoles). Se dejó agitar la disolución naranja transparente resultante a TA durante 15 min., entonces se trató con NH₄Cl sat y se extrajo con 2 x 15 ml de EtOAc. Se lavaron las fases de EtOAc combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron proporcionando 700 mg de un sólido amorfo marrón como una mezcla del alcohol terciario y su silil éter. Se usó el material bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 2: Se colocaron la mezcla obtenida en la etapa 1, N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (680 mg, 2,25 mmoles), fosfato de potasio (1,20 g, 5,64 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (63 mg, 0,069 mmoles) y X-Phos (66 mg, 0,138 mmoles) en 6,0 ml de dioxano y 2,5 ml de agua en un tubo de vidrio sellado y se calentó a 122°C durante 25 min. en un microondas. Se repartió la mezcla de reacción entre NaOH 1 N y EtOAc. Se separó la fase de EtOAc, se secó y se concentró. La purificación en una columna ISCO de 40 g (EtOAc al 50-100% en hexanos) proporcionó N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida racémica (815 mg, rendimiento del 86,9%) como un sólido amorfo amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 416,1 (M+ 1).

Se sometió la mezcla racémica a separación por SFC preparativa usando las siguientes condiciones dando los compuestos quirales:

30 Ejemplo 229) N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida como un sólido amorfo amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 416,1 (M+1); y

Ejemplo 230) N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)ftalazin-6-il)benzamida como un sólido amorfo amarillo. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 416,1 (M+1).

Método de SFC preparativa:

35 Berger Multigram II SFC

Columna: Chiralpak AD-H (250 x 21 mm, 5 mm)

Fase móvil:

A: CO₂ líquido

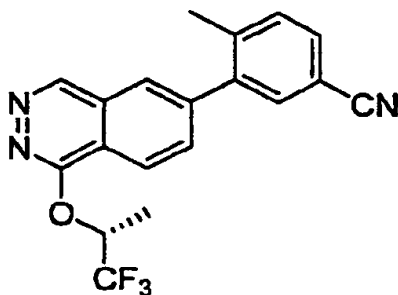
B: Metanol

40 Isocrática: 74:26 (A:B)

Velocidad de flujo: 65 ml/min.

Temperatura de columna/horno: 40°C

Presión de salida: 100 bares

Ejemplo 231**Síntesis de 4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazin-6-il)benzonitrilo****Etapa 1: 4-Metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazin-6-il)benzenamina**

5 Se preparó el compuesto del título según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 225, usando 6-cloro-1-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazina y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenamina como materiales de partida. EM (ESI, ión pos.) m/z : 348,1 (M+1). Se sometió el material racémico a separación por SFC preparativa usando una columna quiral proporcionando sus enantiómeros (R) y (S).

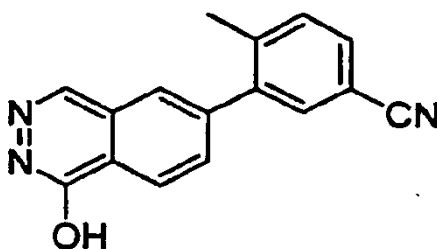
Etapa 2: 6-(5-Yodo-2-metilfenil)-1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazina

10 A una suspensión de 4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoro-propan-2-iloxi)ftalazin-6-il)benzenamina (1,49 g, 4,30 mmoles) en 14 ml de HCl 6 N a 0°C se le añadió nitrito de sodio (593 mg, 8,59 mmoles) en 8 ml de agua gota a gota. Tras 20 min. a 0°C, se añadió lentamente una disolución de yoduro de potasio (2,14 g, 12,89 mmoles) en 6 ml de agua. Tras agitarse la mezcla heterogénea marrón a TA durante 1 h, se extrajo dos veces con DCM. Se lavaron las fases de DCM combinadas con NaOH 1 N seguido por tiosulfato de sodio sat., se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo marrón en una columna ISCO de 40 g (EtAc al 25-55% en hexanos) proporcionando 6-(5-yodo-2-metilfenil)-1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-ftalazina (rendimiento del 73%, 1,44 g) como un sólido amorfo de color hueso. EM (ESI, ión pos.) m/z : 459,0 (M+1).

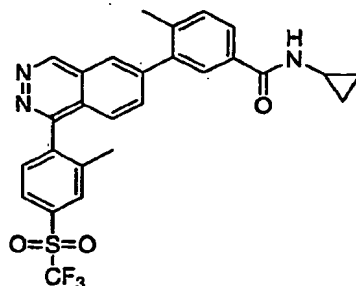
Etapa 3: 4-Metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-ftalazin-6-il)benzonitrilo

20 Se calentó una mezcla de 6-(5-yodo-2-metilfenil)-1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)-ftalazina (100 mg, 0,22 mmoles) y cianuro de cobre (98 mg, 1,09 mmoles) en 1,0 ml de DMF en un tubo de vidrio sellado a 120°C en un sintetizador de microondas durante 20 min. Se diluyó la reacción enfriada con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera. Se secó (MgSO_4) la fase orgánica, se filtró y se concentró. La purificación en una columna con gel de sílice (EtOAc al 20-50% en hexanos) proporcionó 4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazin-6-il)-benzonitrilo como un sólido blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 358,4 (M+1).

25

Ejemplo 232**Síntesis de 3-(1-hidroxi-ftalazin-6-il)-4-metilbenzonitrilo**

30 Se calentó una mezcla de 4-metil-3-(1-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)ftalazin-6-il)benzonitrilo (98,9 mg, 277 μmoles) y ácido sulfúrico al 20% (1 ml) en un tubo sellado a 150°C en un baño de aceite durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción, entonces se diluyó con agua y se neutralizó (hasta pH ~7) con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la mezcla con $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ al 10% (3x5 ml) y se secaron (MgSO_4) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación en una columna de gel de sílice (1-10% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó 3-(1-hidroxi-ftalazin-6-il)-4-metilbenzonitrilo (28,5 mg, rendimiento del 39%) como un sólido cristalino blanco. EM (ESI, ión pos.) m/z : 262,4 (M+1).

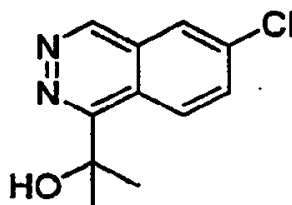
Ejemplo 233**Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2-metil-4-(trifluoro-metilsulfonil)fenil)ftalazin-6-il)benzamida**

5 **Etapa 1:** Se preparó 4-metil-3-(1-(2-metil-4-(trifluoro-metilsulfonil)fenil)ftalazin-6-il)benzoato de metilo según el procedimiento descrito en el ejemplo 223, usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano y 3-(1-cloroftalazin-6-il)-4-metilbenzoato de metilo como materiales de partida. EM (ESI, ión pos.) m/z : 500,9 (M+1).

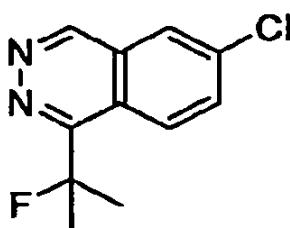
10 **Etapa 2:** A una disolución de 4-metil-3-(1-(2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenil)ftalazin-6-il)benzoato de metilo (120 mg, 0,24 mmoles) en 3 ml de THF/MeOH 2/1 se le añadió NaOH (30 mg, 0,72 mmoles) a TA. Tras 8 h, se acidificó la mezcla con HCl 2 M y se extrajo con DCM (3X). Se lavaron las fases de DCM combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron proporcionando el ácido 4-metil-3-(1-(2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenil)ftalazin-6-il)benzoico (82 mg) como un sólido de color tostado. Se usó el ácido bruto en la siguiente etapa. EM (ESI, ión pos.) m/z : 486,9 (M+1).

15 **Etapa 3:** Se trató una disolución del ácido 4-metil-3-(1-(2-metil-4-(trifluorometilsulfonil)fenil)ftalazin-6-il)benzoico obtenido anteriormente (82 mg, 0,17 mmoles) en 2 ml de DMF a TA con HATU (96 mg, 0,25 mmoles) y ciclopropilamina (0,12 ml, 1,7 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Entonces se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (3X). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se cargó el residuo marrón sobre una columna ISCO de 12 g (0-5% de (amoníaco 2 M en MeOH) en diclorometano) proporcionando el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 56%) como un sólido de color hueso. EM (ESI, ión pos.) m/z : 525,9 (M+1).

20

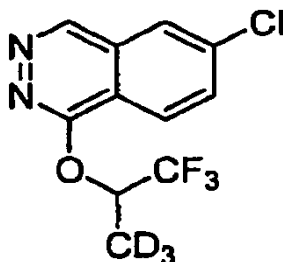
Ejemplo 234**Síntesis de 2-(6-cloroftalazin-1-il)propan-2-ol**

25 Se trató una disolución de 1-(6-cloroftalazin-1-il)etanona (350 mg, 1,69 mmoles) en 20 ml de THF a 0°C con 0,8 ml de MeMgBr (3,16 M en Et₂O) y se agitó a 0°C durante 1 h. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl saturado, y se extrajo 2x 20 ml de EtOAc. Se secaron las fases de EtOAc combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación en una ISCO (columna de 12 g, 15-50% de EtOAc:hexanos) proporcionó 2-(6-cloroftalazin-1-il)propan-2-ol (172 mg, rendimiento del 46%) como un sólido amorfo amarillo pálido. EM (ESI, ión pos.) m/z : 223,1 (M+1).

Ejemplo 235

30

- 5 Se trató una mezcla de 2-(6-cloroftalazin-1-il)propan-2-ol (154 mg, 0,69 mmoles) en 5 ml de DCM a -78°C con DAST (0,11 ml, 0,76 mmoles) lentamente. Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche, entonces se extinguió con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase de DCM sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación en una ISCO (columna de 12 g, 10-35% de EtOAc:hexanos) proporcionó 6-cloro-1-(2-fluoropropan-2-il)ftalazina (84 mg, rendimiento del 54%) como un aceite viscoso, amarillo pálido. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 225,1 (M+1).

Ejemplo 236**Síntesis de 6-cloro-1-(1,1,1-trifluoro-propan-2-iloxitrideuterado)ftalazina**

- 10 **Etapa 1:** Se trató una disolución de CD₃CHO (1,00 g, 21,2 mmoles), trimetil(trifluorometil)silano (3,23 ml, 21,9 mmoles) en 3,0 ml de DME a 0°C con fluoruro de cesio (32,3 mg, 0,212 mmoles). Tras calentarse lentamente la mezcla de reacción hasta TA en 4 h, se extinguió con 5,0 ml de HCl 1 N, y se extrajo con 2 x 10 ml de MTBE. Se lavó la disolución orgánica combinada con 10 ml de NaHCO₃ sat. seguido por salmuera, y se secó sobre MgSO₄. La ¹⁹F-RMN del producto bruto en MTBE indicó solamente un compuesto que contenía flúor. Se usó como una
- 15 disolución en MTBE para la siguiente etapa. Puede encontrarse una referencia para este procedimiento en Shreeve, J. M. *et al. J. Org. Chem.* 1999, 64, 2873-2876.

- 20 **Etapa 2:** En un MFR de 100 ml, se añadió 1,6-dicloroftalazina (750 mg, 3,78 mmoles), el CD₃CH(OH)CF₃ obtenido anteriormente (2,49 g, 21,3 mmoles) en MTBE (aprox. 20 ml), seguido por Aliquat 100-s (0,45 mmoles, 0,23 ml de una disolución al 50% en agua) y NaOH 10 N (1,1 ml). Se acopló el matraz de reacción con un condensador de reflujo y se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 4 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (100 ml) y agua (10 ml). Se lavó la fase de EtOAc con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación en la ISCO (columna de 40 g, 30-50% de EtOAc:hexanos) proporcionó 6-cloro-1-(1,1,1-trifluoro-propan-2-iloxitrideuterado)ftalazina (850 mg, rendimiento del 81%) como un sólido amorfo de color hueso. EM (ESI, ión pos.) *m/z*: 280,4 (M+1).

25

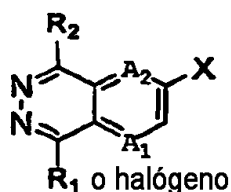
Tabla 4

Ej. n.º	Nombre del compuesto (IUPAC)	Espec. de masas (M+H ⁺)	Método	AA5225_ Cl50_IP (Prom.)	AA2734_ Cl50_IP (Prom.)
223	N-ciclopropil-3-(1-(5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	490	F	0,0008 54	0,001 218
225	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-6-ftalazinil)benzamida	412,1	G	0,0009 68	0,000 148
224	3-(1-(5-cloro-2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil)-6-ftalazinil)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	506,9	F	0,0008 9	0,003 684
237	4-metil-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)anilina	348,1	F		
238	4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)anilina	348,1	G		
239	4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)anilina	348,1	G		

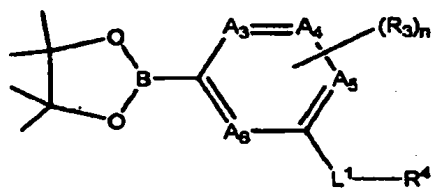
231	4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzonitrilo	358,4		0,0808 11	0,033 332
226	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(1-trifluorometil)-ciclopropil)-6-ftalazinil)benzamida	452,2	F	0,0011 21	0,000 173
240	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	440,1	H		
241	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	440,1	H		
242	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	440,1	H		
227a	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	400,4	H	0,0010 84	0,000 455
227b	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	400,4	H	0,0016 08	0,000 33
232	3-(1-hidroxi-6-ftalazinil)-4-metilbenzonitrilo	262,4		0,0013 32	0,000 252
243	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	456,3	G	0,0013 32	0,000 252
244	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	416,1	G	0,0009 52	0,000 434
245	ácido 4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzoico	377			
246	ácido 4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzoico	377			
247	ácido 3-(1-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzoico	323,2	G	1	2,5
248	N-ciclopropil-3-(1-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	362,4	G	0,0008 12	0,000 826
230	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	416,1	G	0,0006 43	0,000 364
229	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	416,1	G	0,0005 99	0,000 383
249	3-(1-(1-fluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida	404,1	G	0,001 142	0,000 334

250	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida	456,3	G	0,000 954	0,000 296
251	4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-6-ftalazinil)benzamida	456,3	G	0,000 913	0,000 2
252	N-ciclopropil-3-(1-(1-fluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	364,2	G	0,000 745	0,000 242
253	N-ciclopropil-3-fluoro-5-(1-(1-fluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	382,1	G	0,000 696	0,000 168
233	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2-metil-4-((trifluorometil)-sulfonil)fenil)-6-ftalazinil)benzamida	525,9	F	0,000 62	0,002 887
254	N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	434,1		Véase A-1141-USP P80-82 para compues-to 28 y 29 0,000 769	0,000 501
255	N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	434,1		Véase A-1141-USP P80-82 para compues-to 28 y 29 0,000 592	0,000 307
256	N-ciclopropil-3-(1-((1S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida	382	H	0,001 029	0,000 18
257	N-etil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	404,1	?	0,001 016	0,000 813
258	N,4-dimetil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida	390,1	?		0,001 75
259	N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida-d 3	419	G	0,000 991	0,001 697
260	6-(5-amino-2-metilfenil)-1-ftalazinol	251,9	G		
261	(3-(1-hidroxi-6-ftalazinil)-4-metilfenil)carbamato de 1,1-dimetiletilo	351,9	G		

La invención proporciona además métodos o procedimientos para preparar los compuestos de fórmulas I-II. Por ejemplo, y en una realización, la invención proporciona un método de preparación de un compuesto según la fórmula I, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7

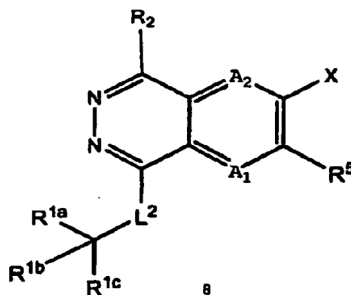


, en el que A^1 , A^2 , R^1 y R^2 son tal como se definen en la fórmula I en el presente documento y X es un halógeno, con un ácido borónico que tiene una fórmula general

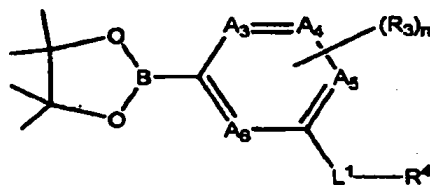


en la que A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , L^1 y R^4 se definen en el presente documento en la fórmula I, para preparar un compuesto de fórmula I.

5 En otra realización, la invención proporciona un método de preparación de un compuesto según la fórmula II, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 8



, en el que A^1 , A^2 , L^2 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} , R^2 y R^5 son tal como se definen en el presente documento en la fórmula II y X es un halógeno, con un ácido borónico que tiene una fórmula general



10 en la que A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , L^1 y R^4 se definen en el presente documento en la fórmula II, para preparar un compuesto de fórmula II.

15 Se describen métodos para preparar compuestos de fórmulas I-II, dentro del alcance de la presente invención, en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente con n.º de serie 11/367,123.

20 Aunque los ejemplos descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar compuestos de fórmulas I-II, debe apreciarse que pueden utilizarse otros métodos para preparar tales compuestos. Pueden usarse métodos que implican el uso de grupos protectores. Particularmente, si uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, han de o necesitan protegerse en la preparación de los compuestos de la invención, puesto que no se pretende que tomen parte en una transformación química o reacción específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores normalmente utilizados en la síntesis de compuestos sintéticos y naturales, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente sensibles a las condiciones y/o reactivos de reacción.

25 La protección de grupos funcionales mediante grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación (denominadas comúnmente "desprotección"), se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York (1981), en The Peptides, volumen 3, editores E. Gross y J. Meienhofer, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en Methoden der Organischen Chemie (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, Aminosäuren, Peptide, Proteine (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel (1982), y en Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Química de hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

35 Pueden prepararse sales de un compuesto de la invención que tiene un grupo formador de sal de manera convencional o de manera conocida para los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición

de ácido de los compuestos de la invención mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. También puede convertirse una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro) en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); puede realizarse esto calentando hasta un estado fundido, o por ejemplo calentando como un sólido a un alto vacío a elevada temperatura, por ejemplo de desde 50°C hasta 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula del compuesto.

Habitualmente, pueden convertirse sales de ácido en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Se describen formas de sal a modo de ejemplo y su preparación en el presente documento en la sección de definiciones de la solicitud.

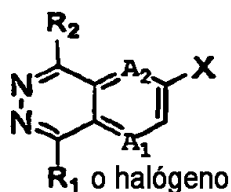
Pueden llevarse a cabo todos los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento en condiciones de reacción conocidas, ventajosamente en las descritas en el presente documento, o bien en ausencia o bien en presencia (habitualmente) de disolventes o diluyentes. Tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a y deben poder disolver los materiales de partida y otros reactivos usados. Los disolventes deben poder solubilizar parcial o completamente los reactivos en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en forma de H^+ . La capacidad del disolvente para permitir y/o influir en el progreso o la velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y las propiedades del/de los disolvente(s), las condiciones de reacción incluyendo temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y la concentración, y de los propios reactivos.

Los disolventes adecuados para llevar a cabo reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen, sin limitación, agua; ésteres, incluyendo alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, acetato de etilo; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo, Et_2O y dimetil éter de etilenglicol o éteres cíclicos, por ejemplo, THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, incluyendo benceno, tolueno y xileno; alcoholes, incluyendo MeOH, EtOH, 1-propanol, IPOH, n- y t-butanol; nitrilos incluyendo CH_3CN ; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ y CCl_4 ; amidas de ácido incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF, H_2SO_4 y similares; anhídridos de ácido carboxílico, incluyendo anhídridos de ácido de alcano inferior, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, incluyendo ciclohexano, hexano, pentano, isopentano y similares, y mezclas de estos disolventes, tales como combinaciones de disolventes puramente orgánicos, o combinaciones de disolventes que contienen agua, por ejemplo, disoluciones acuosas. También pueden usarse estos disolventes y mezclas de disolventes en el "tratamiento final" de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o en el aislamiento del/de los producto(s) de reacción, tal como en cromatografía.

Los materiales de partida de la invención o bien están comercialmente disponibles, son conocidos, o bien pueden sintetizarse de manera análoga a o según métodos que se conocen en la técnica. Pueden prepararse muchos materiales de partida según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Anteriormente se describieron grupos protectores, su introducción y eliminación.

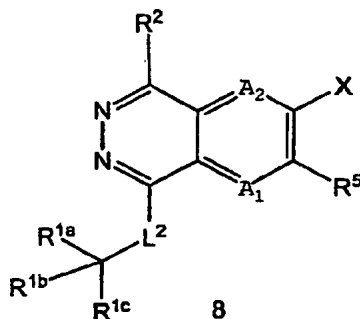
En la síntesis de un compuesto de fórmulas I y II según un procedimiento deseado, pueden realizarse las etapas en un orden adecuado para preparar el compuesto, incluyendo un procedimiento descrito en el presente documento o mediante un orden alternativo de etapas descritas en el presente documento, y pueden ir precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Los procedimientos pueden usar además condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina, K_2CO_3 y similares), catalizadores y formas de sales de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o llevarse a cabo *in situ*, con o sin purificación. Se conocen en la técnica métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase gaseosa y líquida, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC en fase inversa y similares. Se conocen en la técnica condiciones de las reacciones tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiente) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción. Se conocen en la técnica transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos inhibidores descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

En una realización, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de fórmula I o II, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7



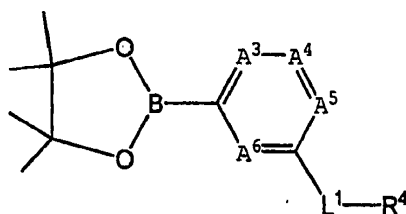
7

- 5 , en el que A^1 , A^2 , R^1 y R^2 son tal como se definen en el presente documento en las fórmulas I o II y X es un halógeno, con un ácido borónico que tiene una fórmula general $(RO)_2B$ -arilo/heteroarilo opcionalmente sustituido, anillo B tal como se define en el presente documento, y R es H o un grupo etilo opcionalmente sustituido que forma un reactivo de borolano cíclico, para preparar un compuesto de fórmula I o II. En otra realización, puede prepararse un compuesto de fórmula II mediante un método o comprendiendo la etapa de hacer reaccionar un compuesto 8



8

- 10 , en el que A^1 , A^2 , L^2 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 y R^5 son tal como se definen en el presente documento en la fórmula II y X es un halógeno, con un ácido borónico que tiene una fórmula general



en la que A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , L^1 y R^4 son tal como se definen en el presente documento en la fórmula II, para preparar un compuesto de fórmula II.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden poseer, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos incluyendo, sin limitación, racematos y mezclas racémicas, mezclas no racémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Se incluyen expresamente todas las formas isoméricas de este tipo de estos compuestos en la presente invención.

- 20 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con una base o un ácido ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico, y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible
 25 implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y entonces hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Asimismo pueden
 30 obtenerse los compuestos ópticamente activos de la invención usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

También pueden representarse los compuestos de esta invención en múltiples formas tautoméricas. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

5 También pueden producirse los compuestos en formas isoméricas de doble enlace E o Z o cis o trans. Se incluyen expresamente todas las formas isoméricas de este tipo de tales compuestos en la presente invención. Se incluyen expresamente todas las formas de cristales de los compuestos descritos en el presente documento en la presente invención.

10 Pueden unirse sustituyentes sobre restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden dibujarse no unidos a un átomo específico, mediante lo cual se pretende que se unan a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido con un átomo distinto de H (hidrógeno).

Los compuestos de esta invención pueden contener sistemas de anillos heterocíclicos unidos a otro sistema de anillos. Tales sistemas de anillos heterocíclicos pueden unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo en el sistema de anillos.

15 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmulas I - II) varían con un cambio estructural, en general, la actividad que poseen los compuestos de fórmulas I - II puede demostrarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Particularmente, las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Se han llevado a cabo los siguientes ensayos farmacológicos mostrados a modo de ejemplo con los compuestos según la invención. Se encontró que los compuestos de la invención inhiben la actividad de diversas enzimas cinasas, incluyendo, sin limitación, receptor cinasa p38 a dosis inferiores a 25 μ M.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

25 Se usaron los siguientes ensayos para caracterizar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la producción de las citocinas TNF- α e interleucina, incluyendo IL-1, IL-1- β , IL-6 e IL-8. Puede usarse el segundo ensayo para medir la inhibición de TNF- α y/o IL-1- β en ratones tras la administración oral de los compuestos de prueba. El tercer ensayo, un ensayo *in vitro* de inhibición de la unión a glucagón, puede usarse para caracterizar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la unión a glucagón. El cuarto ensayo, un ensayo *in vitro* de actividad de inhibición de enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), puede usarse para caracterizar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir COX-1 y/o COX-2.

30 **Ensayo de producción de TNF en monocitos activados con lipopolisacárido**

Aislamiento de monocitos

35 Se evaluaron *in vitro* los compuestos de prueba para determinar la capacidad para inhibir la producción de TNF por monocitos activados con lipopolisacárido bacteriano (LPS). Se obtuvieron leucocitos fuente residuales nuevos (un subproducto de la plaquetoféresis) a partir de un banco de sangre local, y se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) mediante centrifugación en gradiente de densidad sobre Ficol-Paque Plus (Pharmacia). Se suspendieron las PBMC a 2×10^6 /ml en DMEM complementado para contener FCS al 2%, 10 mM, glutamato 0,3 mg/ml, penicilina G 100 U/ml y sulfato de estreptomina 100 mg/ml (medios completos). Se sembraron en placa las células en placas de cultivo de 96 pocillos, de fondo plano Falcon (200 μ l/pocillo) y se cultivaron durante la noche a 37°C y un 6% de CO₂. Se eliminaron las células no adherentes lavando con 200 μ l/pocillo de medio nuevo. Se volvieron a llenar los pocillos que contenían células adherentes (~70% de monocitos) con 100 μ l de medio nuevo.

Preparación de disoluciones madre de compuestos de prueba

45 Se disolvieron los compuestos de prueba en DMZ. Se prepararon disoluciones madre de los compuestos hasta una concentración inicial de 10-50 μ M. Se diluyeron las disoluciones madre inicialmente hasta 20 - 200 μ M en medios completos. Entonces se prepararon nueve diluciones en serie de dos veces de cada compuesto en medio completo.

Tratamiento de células con los compuestos de prueba y activación de la producción de TNF con lipopolisacárido

50 Se añadieron cien microlitros de cada dilución de compuesto de prueba a pocillos de microtitulación que contenían monocitos adherentes y 100 μ l de medio completo. Se cultivaron los monocitos con los compuestos de prueba durante 60 min., momento en el que se añadieron a cada pocillo 25 μ l de medio completo que contenía lipopolisacárido 30 ng/ml de *E. coli* K532. Se cultivaron las células otras 4 h. Entonces se eliminaron los sobrenadantes de cultivo y se cuantificó la presencia de TNF en los sobrenadantes usando un ELISA.

ELISA de TNF

Se recubrieron placas de ELISA Corning High Binding de 96 pocillos, de fondo plano durante la noche (4°C) con 150 μ l/pocillo de AcM murino anti-TNF- α humano 3 μ g/ml (R&D Systems n.º MAB210). Entonces se bloquearon los pocillos durante 1 h a temperatura ambiente con 200 μ l/pocillo de tampón de ELISA libre de CaCl₂ complementado para contener BSA 20 mg/ml (tampón de ELISA convencional: NaCl 150 mM, 20 mM, CaCl₂ 2 mM, timerosal 0,15 mM, pH 7,4). Se lavaron las placas y se volvieron a llenar con 100 μ l de sobrenadantes de prueba (diluidos 1:3) o patrones. Los patrones consistían en once diluciones en serie de 1,5 veces de una disolución madre de TNF humano recombinante 1 ng/ml (R&D Systems). Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 1 h en un agitador orbital (300 rpm), se lavaron y se volvieron a llenar con 100 μ l/pocillo de anticuerpo de cabra anti-TNF- α humano 0,5 μ g/ml (R&D Systems n.º AB-210-NA) biotinilado a una razón de 4:1. Se incubaron las placas durante 40 min., se lavaron y se volvieron a llenar con 100 μ l/pocillo de estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina (Jackson ImmunoResearch n.º 016-050-084) a 0,02 μ g/ml. Se incubaron las placas 30 min., se lavaron y se volvieron a llenar con 200 μ l/pocillo de 1 mg/ml de fosfato de p-nitrofenilo. Tras 30 min., se leyeron las placas a 405 nm en un lector de placas V_{max}.

15 Análisis de datos

Se ajustaron los datos de la curva patrón a un polinomio de segundo orden y se determinaron las concentraciones de TNF- α desconocidas a partir de su DO resolviendo esta ecuación para determinar la concentración. Entonces se representaron gráficamente las concentraciones de TNF frente a la concentración de los compuestos de prueba usando un polinomio de segundo orden. Entonces se usó esta ecuación para calcular la concentración de los compuestos de prueba que provocaban una reducción del 50% en la producción de TNF. De los compuestos sometidos a prueba, los ejemplos 2-5, 8-10, 12-13, 15-43, 45-54, 56-59, 61-73, 75-78, 83-88, 90, 94-95, 223-227b, 229-230, 233-236, 238-239, 241-244 y 248-259 presentaron actividades en el ensayo en monocitos de sangre completa (liberación de TNF inducida por LPS) con valores de CI₅₀ de 1 μ M o inferiores. Los ejemplos 2-5, 8-10, 12-13, 15-43, 45-54, 56-59, 61-73, 75-78, 83-88, 90, 94-95, 223-227b, 229-230, 233-236, 238, 241-244 y 248-259 presentaron actividades en el ensayo en monocitos de sangre completa (liberación de TNF inducida por LPS) con valores de CI₅₀ de 250 nM o inferiores. Los ejemplos 2-5, 8-10, 12-13, 15-21, 23-24, 27-32, 34-39, 41, 43, 45-47, 52, 54, 56-59, 61-72, 75-78, 83-88, 90, 94-95, 223-227b, 229-230, 233-236, 241-244 y 248-259 presentaron actividades en el ensayo en monocitos de sangre completa (liberación de TNF inducida por LPS) con valores de CI₅₀ de 100 nM o inferiores. Los ejemplos 3, 5, 13, 15, 16, 29, 31-32, 35, 37, 39, 46-47, 51, 52, 54, 56-57, 61-63, 66, 69-70, 72, 75-76, 86-88, 94-95, 223, 225-227a, 227b, 229-230, 234-236, 241-244, 248-253 y 255-256 presentaron actividades en el ensayo en monocitos de sangre completa (liberación de TNF inducida por LPS) con valores de CI₅₀ de 10 nM o inferiores.

También puede demostrarse que los compuestos de la invención inhiben la liberación inducida por LPS de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 a partir de monocitos midiendo las concentraciones de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 mediante métodos bien conocidos para los expertos en la técnica. De manera similar al ensayo descrito anteriormente que implicaba la liberación inducida por LPS de TNF- α a partir de monocitos, también puede demostrarse que los compuestos de esta invención inhiben la liberación inducida por LPS de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 a partir de monocitos midiendo las concentraciones de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 mediante métodos bien conocidos para los expertos en la técnica. Por tanto, los compuestos de la invención pueden disminuir niveles elevados de los niveles de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8. La reducción de niveles elevados de estas citocinas inflamatorias hasta niveles basales o inferiores es favorable en el control, la ralentización de la progresión y el alivio de muchas enfermedades. Los compuestos de la invención son útiles en los usos médicos de tratamiento de enfermedades en las que TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 desempeñan un papel con respecto al sentido completo de la definición de enfermedades mediadas por TNF- α descritas en el presente documento.

45 **Ensayo de producción de TNF en células THP1 activadas por lipopolisacárido**

Se resuspenden células THP1 en medios para THP1 nuevos (RPMI 1640, FBS al 10% inactivado por calor, 1XPGS, 1XNEAA, más β ME 30 μ M) a una concentración de 1E6/ml. Se sembraron cien microlitros de células por pocillo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos de poliestireno. Se prepara un microgramo por ml de LPS bacteriano en medios para THP1 y se transfiere a los pocillos. Se disuelven los compuestos de prueba en DMSO al 100% y se diluyen en serie 3 veces en una placa de microtitulación de 96 pocillos de polipropileno (placa con fármaco). Los pocillos de control HI y control LO contienen solamente DMSO. Se transfiere un microlitro de compuesto de prueba de la placa con fármaco seguido por 10 μ l de LPS a la placa con células. Se induce que las células tratadas sinteticen y secreten TNF- α a 37°C durante 3 h. Se transfieren cuarenta microlitros de medios condicionados a una placa de polipropileno de 96 pocillos que contiene 110 μ l de tampón ECL (Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, NaN₃ al 0,05% y FBS al 1%) complementado con Ac monoclonal MAB610 0,44 nM (R&D Systems), Ac policlonal AF210NA rutenilado 0,34 nM (R&D Systems) y Dynabeads M280 anti-ratón de oveja 44 μ g/ml (Dyna). Tras una incubación de 2 h a temperatura ambiente con agitación, se lee la reacción en el instrumento ECL M8 (IGEN Inc.). Se aplica un bajo voltaje a los complejos inmunitarios de TNF- α rutenilados, lo que en presencia de TPA (el componente activo en Origo), da como resultado una reacción redox cíclica que genera luz

a 620 nM. La cantidad de TNF- α secretado en presencia del compuesto en comparación con aquella en presencia de vehículo de DMSO solo (control HI) se calcula usando la fórmula: % del control (POC) = (cpd - LO promedio)/(HI promedio - LO promedio)* 100. Se ajustan los datos (que consisten en la concentración de inhibidor y POC en μ M) a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D)))$), en la que A es el valor de y mínimo (POC), B es la y máxima (POC), C es la x (concentración de cpd) en el punto de inflexión y D es el factor de pendiente) usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenburg-Marquardt.

De los compuestos sometidos a prueba, los ejemplos 2-6, 8-10, 12-49, 51-78, 81-95, 223-227b, 229-236, 243-244 y 248-259 presentaron actividades en el ensayo de producción de TNF en células THP1 activadas por lipopolisacárido con valores de CI_{50} de 1 μ M o inferiores. De los compuestos sometidos a prueba, los ejemplos 2-6, 8-10, 12-49, 51-54, 56-78, 81-95, 223-227b, 229-236, 243-244 y 248-259 presentaron actividades en el ensayo de producción de TNF en células THP1 activadas por lipopolisacárido con valores de CI_{50} de 250 nM o inferiores. De los compuestos sometidos a prueba, los ejemplos 2-6, 8-10, 12-47, 49, 51-54, 56-78, 81-95, 223-227b, 229-236, 243-244 y 248-259 presentaron actividades en el ensayo de producción de TNF en células THP1 activadas por lipopolisacárido con valores de CI_{50} de 100 nM o inferiores. De los compuestos sometidos a prueba, los ejemplos 2-6, 8-10, 12-43, 45-47, 51-54, 56-78, 81-95, 223-227b, 229-230, 232-236, 243-244 y 248-259 presentaron actividades en el ensayo de producción de TNF en células THP1 activadas por lipopolisacárido con valores de CI_{50} de 25 nM o inferiores. De los compuestos sometidos a prueba, los ejemplos 2, 3, 5, 8-10, 12-21, 23, 25, 27-40, 42-43, 45-47, 51-54, 56-78, 81-95, 223-227b, 229-230, 232-236, 243-244 y 248-259 presentaron actividades en el ensayo de producción de TNF en células THP1 activadas por lipopolisacárido con valores de CI_{50} de 10 nM o inferiores.

20 Inhibición de la producción de TNF- α inducida por LPS en ratones

Se dosifican a ratones DBA/1LACJ machos el vehículo o los compuestos de prueba en un vehículo (consistiendo el vehículo en tragacanto al 0,5% en HCl 0,03 N) 30 min. antes de la inyección de lipopolisacárido (2 mg/Kg, i.v.). Noventa minutos tras la inyección de LPS, se extrae sangre y se analiza el suero mediante ELISA para determinar los niveles de TNF- α .

Puede demostrarse que los compuestos de la invención tienen propiedades antiinflamatorias en modelos animales de inflamación, incluyendo edema plantar por carragenanos, artritis inducida por colágeno y artritis adyuvante, tales como el modelo de edema plantar por carragenanos (C. A. Winter *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544 (1962); K. F. Swingle, en R. A. Scherrer y M. W. Whitehouse, Eds., Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 13(II):33, Academic, Nueva York (1974) y artritis inducida por colágeno (D. E. Trentham *et al.*, J. Exp. Med., 146:857 (1977); J. S. Courtenay, Nature (New Biol.), 283:666 (1980)).

25 Detección de la unión a 125 I-glucagón con células CHO/hGLUR

El ensayo se describe en el documento WO 97/16442.

30 Reactivos

Los reactivos pueden prepararse tal como sigue: (a) se prepara o-fenantrolina 1 M nueva (Aldrich) (etanol 198,2 mg/ml); (b) se prepara DTT 0,5 M nuevo (Sigma); (c) mezcla de inhibidor de proteasas (1000X): 5 mg de leupeptina, 10 mg de benzamidina, 40 mg de bacitracina y 5 mg de inhibidor de tripsina de soja por ml de DMSO y se almacenan alícuotas a -20°C; (d) glucagón humano 250 μ M (Peninsula): se solubiliza un vial de 0,5 mg en 575 μ l de ácido acético 0,1 N (1 μ l produce una concentración final de 1 μ M en el ensayo para determinar la unión no específica) y se almacena en alícuotas a -20°C; (e) tampón de ensayo: Tris 20 mM (pH 7,8), DTT 1 mM y o-fenantrolina 3 mM; (f) tampón de ensayo con BSA al 0,1% (para dilución según etiqueta solamente; 0,01% final en el ensayo): 10 μ l de BSA al 10% (inactivada por calor) y 990 μ l de tampón de ensayo; (g) 125 I-glucagón (NEN, calidad para receptor, 2200 Ci/mmol): se diluye hasta 50.000 cpm/25 μ l en tampón de ensayo con BSA (concentración final de aproximadamente 50 pM en el ensayo).

40 Recogida de células CHO/hGLUR para el ensayo

- 45 1. Eliminar los medios del matraz confluyente, entonces enjuagar una vez cada uno con PBS (Ca, libre de Mg) y fluido de disociación libre de enzimas (Specialty Media, Inc.).
2. Añadir 10 ml de fluido de disociación libre de enzimas y mantener durante aproximadamente 4 min. a 37°C.
3. Golpear ligeramente las células hasta liberarlas, triturar, tomar una alícuota para su recuento y 50 centrifugar el resto durante 5 min. a 1000 rpm.
4. Resuspender el sedimento en tampón de ensayo a 75000 células por 100 μ l.

Pueden usarse preparaciones de membranas de células CHO/hGLUR en lugar de células completas en el mismo volumen de ensayo. La concentración final de proteína de una preparación de membranas se determina según cada lote.

Ensayo

Puede llevarse a cabo la determinación de la inhibición de la unión a glucagón midiendo la reducción de la unión a 125 I-glucagón en presencia de los compuestos de fórmula I. Se combinan los reactivos tal como sigue:

	Compuesto/ vehículo	Glucagón 250 μ M	125 I-glucagón	Células CHO/hGLUR
Unión total	--/5 μ l	--	25 μ l	100 μ l
+ Compuesto	5 μ l/--	--	25 μ l	100 μ l
Unión no específica	--/5 μ l	1 μ l	25 μ l	100 μ l

5 Se incuba la mezcla durante 60 min. a 22°C en un agitador a 275 rpm. Se filtra la mezcla sobre una rejilla de filtro GF/C empapada previamente (polietilimina (PEI) al 0,5%) usando un colector Innotech o un colector Tomtec con cuatro lavados de tampón Tris 20 mM helado (pH 7,8). Se determina la radioactividad en los filtros mediante un contador de centelleo gamma.

10 Por tanto, también puede demostrarse que los compuestos de la invención inhiben la unión de glucagón a receptores de glucagón.

Ensayo de actividad de enzima ciclooxygenasa

15 La línea celular de leucemia monocítica humana, THP-1, diferenciada mediante exposición a ésteres de forbol expresa solamente COX-1; la línea celular de osteosarcoma humana 143B expresa predominantemente COX-2. Se cultivan de manera rutinaria células THP-1 en medios completos RPMI complementados con FBS al 10% y se cultivan células de osteosarcoma humanas (HOSC) en medios esenciales mínimos complementados con suero bovino fetal al 10% (MEM-FBS al 10%); todas las incubaciones de células se realizan a 37°C en un entorno humidificado que contiene un 5% de CO₂.

Ensayo de COX-1

20 En la preparación para el ensayo de COX-1, se hacen crecer células THP-1 hasta confluencia, se dividen 1:3 en RPMI que contiene FBS al 2% y 12-miristato-13-acetato de forbol (TPA) 10 mM, y se incuban durante 48 h en un agitador para prevenir la unión. Se sedimentan las células y se resuspenden en solución salina tamponada de Hank (HBS) a una concentración de 2,5 x 10⁶ células/ml y se siembran en placa en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 5 x 10⁵ células/ml. Se diluyen los compuestos de prueba en HBS y se añaden hasta la concentración final deseada y se incuban las células durante otras 4 horas. Se añade ácido araquidónico hasta una concentración final de 30 mM, se incuban las células durante 20 minutos a 37°C y se determina la actividad enzimática tal como se describe a continuación.

Ensayo de COX-2

30 Para el ensayo de COX-2, se tripsinizan HOSC subconfluentes y se resuspenden a 3 x 10⁶ células/ml en MEM-FBS que contiene 1 ng de IL-1b humana/ml, se siembran en placa en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a una densidad de 3 x 10⁴ células por pocillo, se incuban en un agitador durante 1 hora para distribuir uniformemente las células, seguido por una incubación estática de otras 2 horas para permitir la unión. Entonces se reemplazan los medios por MEM que contiene FBS al 2% (MEM-FBS al 2%) y 1 ng de IL-1b humana/ml, y se incuban las células durante 18-22 h. Tras el reemplazo de los medios por 190 ml de MEM, se añaden 10 ml del compuesto de prueba diluido en HBS para conseguir la concentración deseada y se incuban las células durante 4 h. Se eliminan los sobrenadantes y se reemplazan por MEM que contiene ácido araquidónico 30 mM, se incuban las células durante 20 minutos a 37°C, y se determina la actividad enzimática tal como se describe a continuación.

Determinación de la actividad COX

40 Tras la incubación con ácido araquidónico, se detienen las reacciones mediante la adición de HCl 1 N, seguido por neutralización con NaOH 1 N y centrifugación para sedimentar los residuos celulares. Se determina la actividad enzimática ciclooxygenasa en los sobrenadantes de células tanto HOSC como THP-1 midiendo la concentración de PGE₂ usando un ELISA comercialmente disponible (Neogen n.º 404110). Se usa una curva patrón de PGE₂ para la calibración, y se incluyen inhibidores de COX-1 y COX-2 comercialmente disponibles como controles convencionales. Puede demostrarse que varios compuestos de la invención inhiben la actividad COX-1 y/o COX-2.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacodinámicas (FD) y farmacocinéticas (pK) sorprendentes e inesperadas. Por ejemplo, las propiedades pK ventajosas incluyen semividas mejoradas, aclaramiento reducido y biodisponibilidad intraperitoneal (IP) u oral mejorada del compuesto activo en diversas especies, incluyendo roedores, perros y primates. Tales propiedades son consideraciones importantes para el desarrollo clínico y el tratamiento comercial de enfermedades y estados relacionados con y/o que resultan de la actividad anómala de la enzima p38.

INDICACIONES

Los compuestos de la invención son útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de inflamación, niveles de citocinas proinflamatorias incluyendo, sin limitación, TNF, IL-1, IL-2, IL-6 y/o IL-8, y enfermedades asociadas con las mismas. Los compuestos de la invención tienen actividad moduladora de cinasas en general, y actividad moduladora de cinasa p38 en particular. En una realización de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la actividad de la enzima p38 en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmulas I o II.

Por consiguiente, los compuestos de la invención serían útiles en terapia como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de la inflamación, o para tratar, reducir o minimizar los efectos nocivos de p38. Basándose en la capacidad para modular la producción de citocinas proinflamatorias, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades mediadas por citocinas. Particularmente, pueden usarse estos compuestos para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células β pancreáticas, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, anafilaxia, dermatitis de contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por reperfusión/isquemia, aterosclerosis, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, meningoescefalitis, septicemia, choque séptico, síndrome del choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes o infección por herpes zóster, o cualquier combinación de los mismos, en un sujeto.

También pueden usarse los compuestos para tratar otras formas de inflamación, tales como inflamación sinovial. Por ejemplo, puede tratarse la sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular bursitis y sinovitis purulenta, siempre que no esté inducida por cristales. Por ejemplo, tal inflamación sinovial puede ser resultante de o estar asociada con una enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo artrosis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención es aplicable además al tratamiento sistémico de la inflamación, por ejemplo estados o enfermedades inflamatorias, de las articulaciones o el aparato locomotor en la región de las inserciones de tendones y vainas de tendones. Por ejemplo, tal inflamación puede ser resultante de o estar asociada con una enfermedad o además (en un sentido más amplio de la invención) con intervención quirúrgica, incluyendo, en particular estados tales como endopatía por inserción, síndrome miofascial y tendomiosis. La presente invención es aplicable además al tratamiento de la inflamación, por ejemplo estado o enfermedad inflamatoria, de tejidos conjuntivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

Los compuestos de la invención pueden usarse también como agentes activos frente a enfermedades tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, efectos secundarios cerebrales y coronarios, angiogénesis de extremidades isquémicas, curación de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de estados diabéticos tales como retinopatía diabética y microangiopatía.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para tratar espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome mielodisplásico, choque endotóxico, hepatitis C crónica o una combinación de los mismos.

La presente invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados a proteína tirosina cinasa, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto de fórmula I o de fórmula II en una cantidad eficaz por tanto. Pueden emplearse otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación con los compuestos de la invención en los presentes métodos. En los métodos de la presente invención, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) administrarse antes de, simultáneamente con o tras la administración del/de los compuesto(s) de la presente invención.

Aún en otra realización, los compuestos son útiles para disminuir el nivel de, o reducir las concentraciones en plasma de, uno o más de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en un sujeto, generalmente un mamífero y normalmente un ser humano.

Aún en otra realización, los compuestos son útiles para tratar un trastorno de dolor en un sujeto, que normalmente es un ser humano administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las fórmulas I-II.

5 Aún en otra realización, los compuestos son útiles para tratar diabetes en un sujeto, que normalmente es un ser humano, administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las fórmulas I-II, para producir un efecto antagonista de glucagón.

Aún en otra realización, los compuestos son útiles para disminuir la producción de prostaglandinas en un sujeto, que normalmente es un ser humano, administrando al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según las fórmulas I-II.

10 Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, pueden tratarse animales incluyendo caballos, perros y gatos con los compuestos proporcionados por la invención.

FORMULACIONES Y MÉTODO DE USO

15 El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento pretende también incluir la administración terapéutica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que puede necesitar tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, para el dolor, la inflamación y similares. El tratamiento también abarca la administración profiláctica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano). Generalmente, un médico licenciado y/o profesional médico autorizado diagnostica inicialmente al sujeto, y se sugiere, recomienda o prescribe un régimen para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico por medio de la administración del/de los compuesto(s) o las composiciones de la invención.

25 La cantidad de compuesto(s) que se administra(n) y el régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, cáncer, y/o hiperglucemia con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, aunque puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 30 mg/kg, más ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg, incluso más ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg, e incluso más ventajosamente entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, y debe ser útil para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento. Puede administrarse la dosis diaria en de una a cuatro dosis al día.

40 Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención solo, en los métodos descritos, el compuesto administrado normalmente estará presente como un principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, en otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye diluyentes, excipientes, adyuvantes y similares (denominados colectivamente materiales de "vehículo" en el presente documento) tal como se describe en el presente documento, y, si se desea, otros principios activos. Una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención. Una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención incluye una cantidad menor que, igual a o mayor que una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tal como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternativamente, una composición farmacéutica multidosis, tal como polvos, líquidos y similares, en la que se administra una cantidad eficaz del compuesto administrando una parte de la composición.

50 Puede(n) administrarse el/los compuesto(s) de la presente invención mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a una vía de este tipo, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Por ejemplo, pueden administrarse los compuestos y las composiciones de la presente invención por vía oral, a través de la mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverizador para inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de dosificación unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en

5 forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, ventajosamente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, y normalmente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando prácticas y métodos rutinarios.

10 Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes o "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral según cada dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) puede(n) prepararse como comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para su administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, 15 píldoras, comprimidos, cápsulas de gelatina de vaina dura y blanda, trociscos, formas que pueden disolverse por vía oral y formulaciones de liberación controlada o retardada de las mismas. Particularmente, las formulaciones de comprimido o cápsula pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como una dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

20 En el caso de psoriasis y otros estados de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención a la zona afectada de dos a cuatro veces al día. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, ungüentos, cremas, pastas, suspensiones y similares) y gotas adecuadas para su administración al ojo, oído o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces diarias. Para la 25 administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

30 Cuando se formula en un ungüento, los principios activos pueden emplearse con una base para ungüento o bien parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base para crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base para crema puede incluir, por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto, que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

35 También pueden administrarse los compuestos de esta invención mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, se logrará la administración transdérmica usando un parche o bien del tipo de membrana porosa y depósito o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se suministra de manera continua desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana al adhesivo permeable al agente activo, 40 que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el principio activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de las microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

45 La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por componentes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con un grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base para ungüento emulsionante, que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de 50 cremas. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

55 La elección de grasas y aceites adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que van a usarse probablemente en formulaciones de emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar la fuga desde los tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación 60 de ésteres de cadena ramificada. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades

requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

5 Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones o disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones o suspensiones pueden prepararse a partir de gránulos o polvos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para la administración oral o usando otros agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y de manera amplia en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición con vehículos adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir Captisol), solubilización con codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).

15 La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables.

20 El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición con vehículos adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

25 Para la administración pulmonar, puede administrarse la composición farmacéutica en forma de un aerosol o con un inhalador incluyendo aerosol de polvo seco.

Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas normales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se derretirán en el recto y liberarán el fármaco.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos. Tales composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

35 Por consiguiente, aún en otra realización de la presente invención, se proporciona un método de fabricación de un medicamento, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto según las fórmulas I-II con un vehículo farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

40 Aún en otra realización, se proporciona un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto según las fórmulas I-II con un vehículo farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

COMBINACIONES

45 Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o conjuntamente con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente en diferentes momentos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

50 Se pretende que la expresión “co-terapia” (o “terapia de combinación”), en la definición del uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, abarque la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y también se pretende que abarque la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.

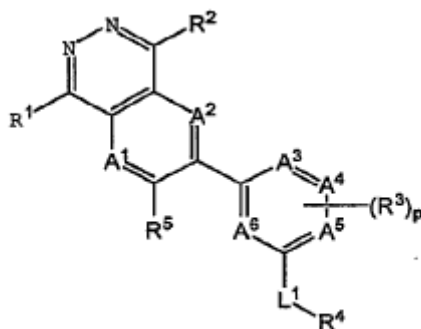
55 Específicamente, la administración de los compuestos de la presente invención puede darse conjuntamente con terapias adicionales conocidas para los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, cáncer y/o hiperglucemia.

5 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También pueden administrarse compuestos de fórmulas I-II secuencialmente con agentes antiinflamatorios conocidos cuando una formulación de combinación resulta inapropiada. La invención no se limita en cuanto a la secuencia de administración; pueden administrarse los compuestos de la invención o bien antes de, simultáneamente con o bien tras la administración del agente antiinflamatorio conocido.

10 También pueden usarse los compuestos de la invención en co-terapias con agentes antineoplásicos tales como otros inhibidores de cinasas, incluyendo inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINE, miméticos de SOD o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



I

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 cada uno de A¹, A², A³, A⁴, A⁵ y A⁶, independientemente, es CR³ o N, siempre que no más dos de A³, A⁴, A⁵ y A⁶ sean N;

L¹ es -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-, -NR⁶C(O)NR⁶-, -S(O)₂NR⁶-, -NR⁶S(O)₂NR⁶- o -NR⁶S(O)₂-, en los que R⁶ es H o alquilo C₁₋₄;

10 R¹ es -(CR⁷R⁷)_nX en el que X es alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₁₀ o S-alquilo C₁₋₁₀ y n es 0, 1 ó 2, el resto alquilo C₁₋₁₀ y cicloalquilo C₃₋₆ en cada uno opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R⁷, R⁸ o R⁹;

15 R² es H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀, O-alquilo C₁₋₁₀, S-alquilo C₁₋₁₀, NH-alquilo C₁₋₁₀, C(O)-alquilo C₁₋₁₀;

20 cada R³, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀, O-alquilo C₁₋₁₀, S-alquilo C₁₋₁₀, NH-alquilo C₁₋₁₀, C(O)-alquilo C₁₋₁₀;

25 R⁴ es un sistema de anillos parcial o totalmente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-4 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, o S, estando dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes adicionales de R⁷, R⁸, R⁹, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, OC(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁷), NR⁷(COOR⁸), S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸;

30 R⁵ es H, halógeno, haloalquilo, NO₂, CN, alquilo C₁₋₁₀, O-alquilo C₁₋₁₀, S-alquilo C₁₋₁₀, NH-alquilo C₁₋₁₀, C(O)-alquilo C₁₋₁₀;

35 R⁷ es H, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalqueno C₄₋₁₀, comprendiendo cada uno de los alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₄₋₁₀ opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes de NR⁸R⁹, NR⁹R⁹, OR⁸, SR⁸, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁸R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, NR⁹(COOR⁸), NR⁹(COOR⁹), OC(O)NR⁸R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁸R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁸R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁹, R⁸ o R⁹;

40 R⁸ es un sistema de anillos parcial o totalmente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando cada anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes

de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, o un anillo de átomos de carbono parcial o totalmente saturado o insaturado de 5-6 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

5 alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

10 R^9 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, oxo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillos saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando sustituido cada uno de los alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y cada anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo; y

p es 0, 1, 2 ó 3.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de A^3 , A^4 , A^5 y A^6 , independientemente, es CR^3 ; y

25 R^4 es un anillo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridina, pirimidina, triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirrol, piperidina, piperizina, morfolina o pirano, de los que cada anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 .

3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

30 A^1 es CR^3 ;

A^2 es CR^3 ;

L^1 es $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-S(O)_2NR^6-$ o $-NR^6S(O)_2-$, en los que R^6 es H o alquilo C_{1-4} ;

35 R^1 es alquilo C_{1-10} , ciclopropilo u O-alquilo C_{1-10} , el resto alquilo C_{1-10} en cada uno y ciclopropilo opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina;

R^2 es H o alquilo C_{1-10} ; y

40 R^4 es un anillo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridina, pirimidina, triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirrol, piperidina, piperizina, morfolina o pirano, de los que cada anillo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

R^5 es H o alquilo C_{1-10} ;

45 R^7 es H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} , comprendiendo cada uno de los alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} y cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes de NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $NR^9(COOR^8)$, $NR^9(COOR^9)$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^9$, R^8 o R^9 ;

50 R^8 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$,

COOR⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁹, o un anillo de átomos de carbono parcial o totalmente saturado o insaturado de 5-6 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹;

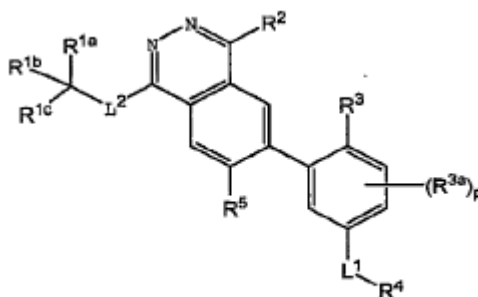
5 alternativamente, R⁷ y R⁸ tomados juntos forman un anillo de átomos de carbono saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R⁹; y

10 R⁹ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillos saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando cada uno de los alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y el anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

4. Compuesto según la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de A³, A⁴, A⁵ y A⁶, independientemente, es CR³; y

R⁴ es un ciclopropilo, ciclopentilo, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol o tiadiazol, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹.

25 5. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula II



II

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

L¹ es -C(O)NR⁶-, -NR⁶C(O)-, -S(O)₂NR⁶- o -NR⁶S(O)₂-, en los que R⁶ es H o alquilo C₁₋₄;

L² es -O(CH₂)_n- o -(CH₂)_nO- en los que n es 0, 1 ó 2;

30 cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos de N, O o S, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(O)R⁸, C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o un anillo monocíclico de 3-6 miembros formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹, alternativamente, dos cualquiera de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R⁹;

R² es H;

40 R³ es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ u O-haloalquilo C₁₋₄;

cada R^{3a}, independientemente, es H, halógeno, CF₃, OCF₃, CN, OH, NO₂, NH₂, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo; y

5 R^4 es un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridina, pirimidina, triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirrol, piperidina, piperizina, morfolina o pirano, de los que cada uno está
 10 opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos parcial o totalmente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo;

R^5 es H; y

p es O, 1 ó 2.

15 6. Compuesto según la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L^1 es -C(O)NR⁶- o -S(O)₂NR⁶-, en los que R⁶ es H o alquilo C₁₋₄, y L² es -O-.

7. Compuesto según la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^{3a}, independientemente, es H, halógeno, CF₃, OCF₃, CN, OH, NO₂, NH₂, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo y p es 0 ó 1.

20 8. Compuesto según la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

L^1 es -C(O)NR⁶- o -S(O)₂NR⁶-, en los que R⁶ es H o alquilo C₁₋₄;

L^2 es -O-;

25 cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c}, independientemente, es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₁₀, comprendiendo opcionalmente 1-3 heteroátomos de N, O o S, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R⁹, alternativamente, cualquier R^{1a} y R^{1b} tomado junto con el carbono al que está unido forma un anillo de ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R⁹;

R^2 es H;

30 R^3 es H, halógeno, CF₃, OCF₃, CN, OH, NO₂, NH₂, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo;

cada R^{3a}, independientemente, es H, halógeno, CF₃, OCF₃, CN, OH, NO₂, NH₂, metilo, etilo, metoxilo o etoxilo; y

35 R^4 es un ciclopropilo, ciclopentilo, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol o tiadiazol, de los que cada uno está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, acetilo, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo o un sistema de anillos parcial o totalmente saturado o insaturado monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo;

R^5 es H;

45 p es 0 ó 1; y

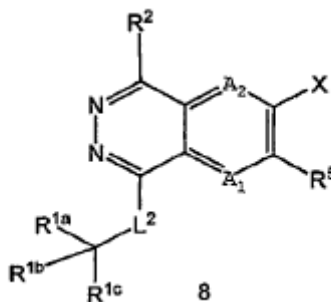
50 R^9 es H, halógeno, haloalquilo, CN, OH, NO₂, NH₂, acetilo, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ o un sistema de anillos saturado o parcial o totalmente insaturado monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, dicho sistema de anillos formado por átomos de carbono incluyendo opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, estando cada uno de los alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₄₋₁₀, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₁₀, alcoxilo C₁₋₁₀, tioalcoxilo C₁₋₁₀ y el anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de halógeno, haloalquilo, CN, NO₂, NH₂, OH, oxo,

metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

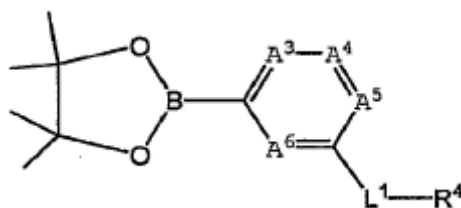
- 5 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:
- N-3-isoxazolil-4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
- N-ciclopropil-3-(1(etiloxi)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida;
- 10 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-cloro-N-(1-metiletil)-3-(1-((1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(2-metilpropil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 15 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-3-(1-((2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metiletil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 20 4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- N-(1,1-dimetiletil)-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 3-(1-((2-fluoro-1-(fluorometil)etil)oxi)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
- 25 N-ciclopropil-3-(1-((2-fluoro-1-(fluorometil)etil)oxi)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida;
- 4-metil-3-(1-(1-metilpropil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 30 4-metil-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-((2S)-2-metil-1-pirrolidinil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 35 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-(1-(1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
- N-ciclopropil-3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida;
- 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;

- 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metilbenzamida;
- 5 3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
 3-(1-(2,2-dimetilpropil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 10 3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 4-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-1,3-tiazol-2-il-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-1,3-tiazol-2-il-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
- 15 3-(1-(1,1-dimetiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1-(trifluorometil)etenil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 20 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 25 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
 3-(1-(1-fluoro-1-metiletil)-6-ftalazinil)-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-6-ftalazinil)benzamida;
- 30 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida;
 N-etil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida; y
 N,4-dimetil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida.
- 35 10. Medicamento que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de un estado o trastorno en un sujeto que resulta de la actividad anómala de p38.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células \square pancreáticas, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, anafilaxia, dermatitis de contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por reperfusión/isquemia, aterosclerosis, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, meningoencefalitis, septicemia, choque septicémico, síndrome del choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes o infección por herpes zóster o una combinación de los mismos en un sujeto.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en la reducción de las concentraciones en plasma de TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8 o una combinación de los mismos en un sujeto.
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de psoriasis o artritis psoriásica en un sujeto.
16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de dolor en un sujeto.
17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome mielodisplásico, choque endotóxico, hepatitis C crónica o una combinación de los mismos en un sujeto.
18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de inflamación.
19. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para: el tratamiento de un estado o trastorno en un sujeto que resulta de la actividad anómala de p38; el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células \square pancreáticas, artrosis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, anafilaxia, dermatitis de contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por reperfusión/isquemia, aterosclerosis, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, meningoencefalitis, septicemia, choque septicémico, síndrome del choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, los virus del herpes o infección por herpes zóster o una combinación de los mismos en un sujeto; el tratamiento de artritis reumatoide en un sujeto; reducir concentraciones en plasma de TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8 o una combinación de los mismos en un sujeto; el tratamiento de psoriasis o artritis psoriásica en un sujeto; el tratamiento de dolor en un sujeto; el tratamiento de espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor inflamatorio, colitis ulcerosa, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome mielodisplásico, choque endotóxico, hepatitis C crónica o una combinación de los mismos en un sujeto; o el tratamiento de inflamación.
20. Procedimiento de preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, comprendiendo el procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto 8,



en el que A^1 , A^2 , L^2 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 y R^5 son según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y X es un halógeno, con un ácido borónico que tiene una fórmula general



en la que A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , L^1 y R^4 son según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

- 5
21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que es N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)oxi)-6-ftalazinil)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 22. Medicamento que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto según la reivindicación 21.