

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 136**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2016 PCT/US2016/045176**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17023941**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2016 E 16748048 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 3331879**

54 Título: **Compuestos de benzazol y métodos para obtener y usar los compuestos**

30 Prioridad:

04.08.2015 US 201562200778 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2021

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**YEN, ROSE;
CHEN, YAN;
SINGH, RAJINDER y
TAYLOR, VANESSA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 811 136 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 benzazol y métodos para obtener y usar los compuestos

CAMPO

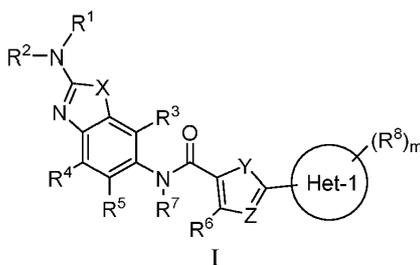
- 5 Esta descripción se refiere a compuestos de benzazol, y a realizaciones de un método para obtener y usar los compuestos, tal como para inhibir cinasas, incluyendo cinasa asociada a receptor de interleucina (IRAK), y para tratar enfermedades y afecciones relacionadas.

ANTECEDENTES

- 10 Las cinasas asociadas al receptor de interleucina-1 (IRAKs) son mediadores importantes de los procesos de señalización, tales como procesos de señalización de receptores similares a toll (TLR) y del receptor de interleucina-1 (IL-1R). Las IRAKs se han implicado en la modulación de redes de señalización que controlan la inflamación, la apoptosis y la diferenciación celular. Se han identificado cuatro genes IRAK en el genoma humano (IRAK1, IRAK2, IRAK3 e IRAK4), y los estudios han revelado distintos papeles biológicos no redundantes. Se ha demostrado que IRAK1 e IRAK4 exhiben actividad de cinasa.

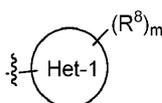
SUMARIO

- 15 Se describen aquí compuestos de benzazol, y composiciones que comprenden dichos compuestos, que son útiles como, entre otros, inmunomoduladores; en particular, los presentes compuestos son inhibidores de cinasas, tales como, a modo de ejemplo, inhibidores de IRAKs. Ciertas realizaciones descritas se refieren a compuestos de benzazol que tienen una fórmula I



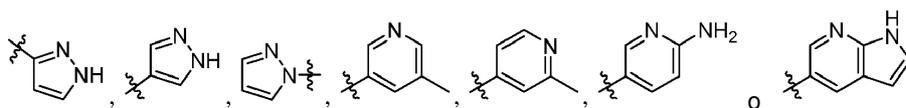
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, N-óxido, o profármaco de los mismos. Con respecto a la fórmula I, X es O o S; Y es O o S; Z es N o CR⁹; Het-1 es heteroarilo; R¹ y R² son independientemente H, alifático, heteroalifático, heterociclilo, arilo, aralifático, o junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; R³, R⁴, R⁶ y R⁹ son independientemente H, alifático, halo, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, sulfanilo, sulfinilo, o haloalquilo; R⁵ es amino, arilo o heteroarilo; R⁷ es H, alifático, heteroalifático, heterociclilo, arilo o aralifático; cada R⁸ es independientemente alifático, halo, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, sulfanilo, sulfinilo o haloalquilo; y m es de 0 a 6. En algunas realizaciones, X es O, y en otras realizaciones, X es S.

- 30 Het-1 puede ser un heteroarilo. El Het-1 ejemplar puede seleccionarse de furano, tiofeno, pirazol, pirrol, imidazol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, tetrazol, pirimidina, piridina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, pirazina, piridazina, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzopirazol, benzotriazol, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,4-b]piridina o pirrolo[3,4-c]piridina. En algunas realizaciones, Het-1 es piridina, pirazol o pirrolo[2,3-b]piridina, y en realizaciones particulares,

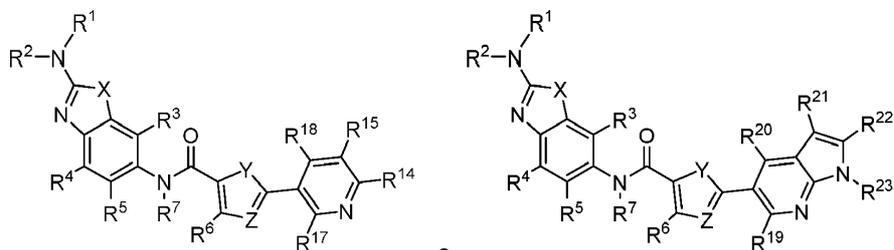
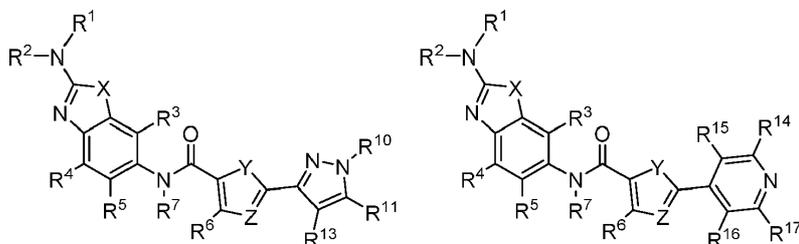
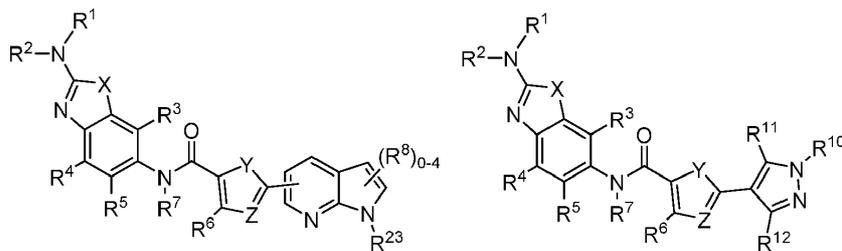
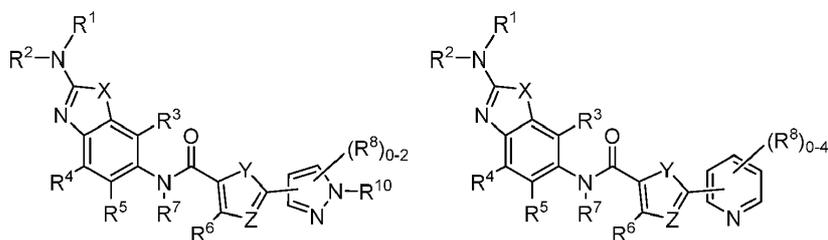
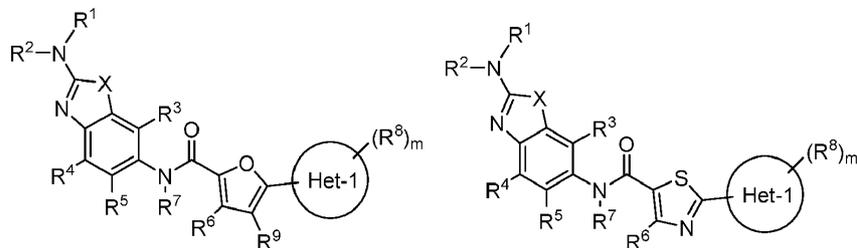


se selecciona de





En algunas realizaciones, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de



Con respecto a estas fórmulas, R¹⁰ y R²³ son independientemente H, alifático, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, o haloalquilo, típicamente H, alifático, arilo o heterociclilo; y R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientemente H, alifático, halógeno, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, sulfanilo, sulfínilo, o haloalquilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁵ es amino, arilo o heteroarilo. R⁵ puede ser amino que tiene una fórmula -NRR en la que cada R es independientemente alifático, o ambos grupos R, junto con el nitrógeno unido a ellos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido.

5 R¹ y R² independientemente pueden ser H, alifático, heteroalifático, o, junto con el nitrógeno unido a ellos, forman un anillo heteroalifático. En algunas realizaciones, R¹ es H o alquilo, y R² es alifático o heteroalifático.

En realizaciones particulares, R³, R⁴, R⁶ y R⁷ son H.

10 También se describen aquí realizaciones de una composición que comprende un compuesto de benzazol dentro del alcance de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones ejemplares descritas también pueden comprender un compuesto de benzazol dentro del alcance de la presente invención y un agente terapéutico adicional. Alternativamente, los compuestos de benzazol, o las composiciones que comprenden los compuestos de benzazol, se pueden administrar como una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden comprender un agente inmunooncológico. Los compuestos de benzazol, o las composiciones que comprenden los compuestos de benzazol, y el o los agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar a un sujeto de forma sustancialmente simultánea, secuencial en cualquier orden, o dentro de un período de tiempo tal que el sujeto experimente un efecto beneficioso superpuesto tanto del compuesto de benzazol o la composición que comprende el compuesto de benzazol como del o de los agentes terapéuticos adicionales.

20 También se describe un método para administrar un compuesto de benzazol o composición que comprende un compuesto o compuestos de benzazol. Por ejemplo, se describen aquí realizaciones de un método para inhibir o modular una proteína IRAK, que comprende poner en contacto la proteína IRAK con una cantidad eficaz de un compuesto de benzazol. En algunas realizaciones, el método comprende poner en contacto la proteína *in vitro*. En otras realizaciones, la proteína IRAK puede estar en un sujeto. Los compuestos ejemplares tienen una CE₅₀ de más de 0 a 5 μM, tal como de más de 0 a 1 μM. En ciertas realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de benzazol o composición que comprende el compuesto de benzazol. El método puede ser un método para tratar una enfermedad o afección para la cual está indicado un modulador o inhibidor de IRAK.

25 Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

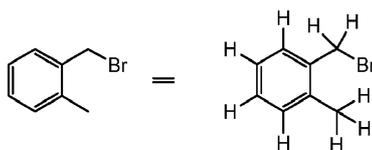
30 I. Definiciones

Las siguientes explicaciones de términos y métodos se proporcionan para describir mejor la presente descripción y para guiar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. Las formas singulares “un”, “una” y “el/la” se refieren a uno o más de uno, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término “o” se refiere a un solo elemento de elementos alternativos establecidos o una combinación de dos o más elementos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Como se usa aquí, “comprende” significa “incluye”. De este modo, “que comprende A o B” significa “que incluye A, B, o A y B”, sin excluir elementos adicionales. Todas las referencias, incluidas las patentes y las solicitudes de patentes citadas aquí, se incorporan como referencia.

40 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes, pesos moleculares, porcentajes, temperaturas, tiempos, etc., tal como se usan en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones, deben entenderse como modificados por la expresión “alrededor de”. En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, implícita o explícitamente, los parámetros numéricos expuestos son aproximaciones que pueden depender de las propiedades deseadas buscadas y/o los límites de detección en condiciones/métodos de ensayo estándar. Cuando se distinguen directa y explícitamente realizaciones de la técnica anterior discutida, los números de realización no son aproximados a menos que se cite la expresión “alrededor de”.

45 A menos que se explique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica a la que pertenece esta descripción. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí pueden usarse en la práctica o ensayo de la presente descripción, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

50 Cuando se representan o describen estructuras químicas, a menos que se indique explícitamente lo contrario, se supone que todos los carbonos incluyen hidrógeno de manera que cada carbono se ajusta a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura en el lado izquierdo del siguiente esquema hay nueve átomos de hidrógeno implicados. Los nueve átomos de hidrógeno se representan en la estructura de la derecha.



A veces, un átomo particular en una estructura se describe en una fórmula textual como que tiene un hidrógeno o átomos hidrógeno, por ejemplo -CH₂CH₂-. Una persona experta en la técnica entenderá que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son comunes en las técnicas químicas para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras orgánicas.

Un experto en la técnica apreciará que las definiciones se pueden combinar para describir mejor un compuesto particular. Por ejemplo, hidroxialifático se refiere a un grupo alifático sustituido con un grupo hidroxilo (-OH), y haloalquilarlo se refiere a un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo, en el que el grupo alquilo también está sustituido con un halógeno, y en el que el punto de unión a la estructura original es a través del resto arilo, ya que arilo es el nombre base del sustituyente.

Como se usa aquí, el término "sustituido" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término; por ejemplo, en el término "arilalquilo de C₁₋₈ sustituido", la sustitución se puede producir en porción de "alquilo de C₁₋₈", en la porción de "arilo", o en ambas porciones del grupo arilalquilo de C₁₋₈. También a modo de ejemplo, alquilo incluye grupos cicloalquilo sustituidos.

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o resto especificado, significa que al menos uno, y quizás dos o más, átomos de hidrógeno del grupo o resto especificado se reemplazan independientemente por los mismos grupos sustituyentes o diferentes como se definen a continuación. En una realización particular, un grupo, resto o sustituyente puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se defina expresamente como "no sustituido" o "sustituido". Por consiguiente, cualquiera de los grupos especificados aquí puede estar no sustituido o sustituido. En realizaciones particulares, el sustituyente puede o no definirse expresamente como sustituido, pero todavía se contempla que esté opcionalmente sustituido. Por ejemplo, un sustituyente "alquilo" puede estar no sustituido o sustituido, pero un "alquilo no sustituido" puede no estar sustituido.

Los "sustituyentes" o "grupos sustituyentes" para sustituir uno o más átomos de hidrógeno en átomos de carbono saturados en el grupo o resto especificado pueden ser cualquier átomo, o grupo de átomos, que una persona experta normal en la técnica reconocería como un sustituyente o grupo sustituyente adecuado. Los "sustituyentes" o "grupos sustituyentes" son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, haloalquilo, perhaloalquilo, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, en los que R⁶⁰ es alquilo de C₁₋₆; cada R⁷⁰ es independientemente, para cada aparición, hidrógeno o R⁶⁰; cada R⁸⁰ es independientemente, para cada aparición, R⁷⁰, o alternativamente, dos grupos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heteroalíclico de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S, de los cuales N tiene opcionalmente H o sustitución alquímica de C₁-C₃; y cada M⁺ es un contraión con una sola carga positiva neta. Cada M⁺ es independientemente, para cada aparición, por ejemplo, un ion de metal alcalino, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺; un ion amonio, tal como ⁺N(R⁶⁰)₄; o un ion de metal alcalino-térreo, tal como [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5}, o [Ba²⁺]_{0,5} (un subíndice "0,5" significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para tales iones alcalino-térreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto de la invención, y el otro un contraión típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados pueden servir como contraiones para tales iones alcalino-térreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir como el contraión para tales iones alcalino-térreos divalentes). Como ejemplos específicos, -N(R⁸⁰)₂ incluye -NH₂, -NH-alquilo, -NH-pirrolidin-3-ilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4*N*-metilpiperazin-1-ilo, *N*-morfolinilo, y similares. Cualquiera de los dos átomos de hidrógeno en un solo carbono puede reemplazarse por =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ o =S.

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de carbono insaturados en grupos que contienen carbonos insaturados son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃²⁻(M⁺)₂, -PO₃²⁻M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, en los que R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se definieron previamente, siempre que en caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, o -S⁻M⁺.

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de nitrógeno en grupos que contienen tales átomos de nitrógeno son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃²⁻(M⁺)₂, -PO₃²⁻M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -

$C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, en los que R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son como se definieron previamente.

En una realización, un grupo que está sustituido tiene 1 sustituyente, 2 sustituyentes, 3 sustituyentes, o 4 sustituyentes.

- 5 Además, en realizaciones en las que un grupo o resto está sustituido con un sustituyente sustituido, la anidación de dichos sustituyentes sustituidos está limitada a tres, evitando así la formación de polímeros. De este modo, en un grupo o resto que comprende un primer grupo que es un sustituyente en un segundo grupo que es en sí mismo un sustituyente en un tercer grupo, que está unido a la estructura parental, el primer grupo (más externo) solo puede estar sustituido con sustituyentes no sustituidos. Por ejemplo, en un grupo que comprende $-(\text{aril-1})-(\text{aril-2})-(\text{aril-3})$, aril-3 solo puede sustituirse con sustituyentes los cuales no están sustituidos.

10 “Acilo” se refiere al grupo $-C(O)R$, en el que R es H, alifático, heteroalifático, heterocíclico o arilo. Los restos de acilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, $-C(O)H$, $-C(O)$ alquilo, $-C(O)$ alquilo de C_1-C_6 , $-C(O)$ haloalquilo de C_1-C_6 , $-C(O)$ cicloalquilo, $-C(O)$ alqueno, $-C(O)$ cicloalqueno, $-C(O)$ arilo, $-C(O)$ heteroarilo, o $-C(O)$ heterocíclico. Los ejemplos específicos incluyen $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$, o $-C(O)$ ciclopropilo.

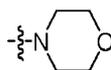
- 15 “Alifático” se refiere a un grupo o resto sustancialmente hidrocarbonado, que incluye grupos alquilo, alqueno, alquino, versiones cíclicas de los mismos, tales como cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquino, y que incluye además disposiciones de cadena lineal y ramificada, y también todos los estereoisómeros e isómeros posicionales. A menos que se indique expresamente lo contrario, un grupo alifático contiene de uno a veinticinco átomos de carbono; por ejemplo, de uno a quince, de uno a diez, de uno a seis, o de uno a cuatro átomos de carbono. A menos que se indique expresamente lo contrario, un grupo alifático cíclico contiene de tres a veinticinco átomos de carbono; por ejemplo, de tres a quince, de tres a diez, o de tres a seis átomos de carbono. “Alifático inferior” se refiere a un grupo alifático, que incluye alquilo, alqueno y alquino, que contiene de uno a diez átomos de carbono, tal como de uno a seis átomos de carbono, o de tres a diez átomos de carbono, tal como de tres a seis átomos de carbono, para un grupo alifático inferior cíclico. Un grupo alifático puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se haga referencia expresamente a él como “alifático no sustituido” o “alifático sustituido”. Un grupo alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (hasta dos sustituyentes para cada carbono de metileno en una cadena alifática, o hasta un sustituyente para cada carbono de un grupo metino terminal).

- 20 “Alcoxi” se refiere al grupo $-OR$, en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido. En ciertos ejemplos, R es un grupo alquilo C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-6} . Metoxi ($-OCH_3$) y etoxi ($-OCH_2CH_3$) son ejemplos de grupos alcoxi. En un alcoxi sustituido, R es alquilo sustituido o cicloalquilo sustituido, ejemplos de los cuales útiles en los compuestos descritos actualmente incluyen grupos haloalcoxi, tales como $-OCF_2H$ y $-OCF_3$.

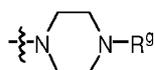
“Alcoxialquilo” se refiere al grupo $-\text{alquil-OR}$, en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido. $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ es un grupo alcoxialquilo ejemplar.

- 35 “Alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado que tiene de 1 a 25 átomos de carbono, típicamente 1 a 10 átomos de carbono, tal como 1 a 6 átomos de carbono, y puede designarse como alquilo de C_1-C_6 . Un resto alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH_3), etilo ($-CH_2CH_3$), n-propilo ($-CH_2CH_2CH_3$), isopropilo ($-CH(CH_3)_2$), n-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), isobutilo ($-CH_2CH_2(CH_3)_2$), sec-butilo ($-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$), t-butilo ($-C(CH_3)_3$), n-pentilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), y neopentilo ($-CH_2C(CH_3)_3$).

- 45 “Amino” se refiere al grupo $-NH_2$, $-NHR$ o $-NRR$, en el que cada R se selecciona independientemente de H, alifático, heteroalifático, arilo o heterocíclico, o dos grupos R, junto con el nitrógeno unido a los mismos, forman un anillo heterocíclico. Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos incluyen aquellos en los que dos grupos R, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo $-(CH_2)_{2-5}$ opcionalmente interrumpido con uno o dos grupos de heteroátomos, tales como $-O-$ o $-N(R^9)$, tal como en los grupos



y



en el que R^9 es R^{70} , $-C(O)R^{70}$, $-C(O)OR^{60}$ o $-C(O)N(R^{80})_2$.

- 50 “Amida” se refiere al grupo $-N(H)$ acilo o $-C(O)$ amino.

- 5 “Ariolo” o “aromático” se refiere a un grupo aromático de, a menos que se especifique lo contrario, 5 a 15 átomos en el anillo que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo). Los grupos ariolo pueden ser, por ejemplo, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos. Para los grupos que tienen múltiples anillos, al menos uno de los cuales es aromático y el otro no, dichos grupos se denominan sin embargo “ariolo” siempre que el punto de unión al resto del compuesto sea a través de un átomo de una porción aromática del grupo ariolo. A menos que se indique lo contrario, un grupo ariolo puede estar sustituido o no sustituido.
- “Aralifático” se refiere a un grupo ariolo unido al progenitor a través de un resto alifático. Aralifático incluye grupos aralquilo o arilalquilo tales como bencilo y feniletilo.
- 10 “Azol” se refiere a un anillo heterocíclico de nitrógeno de cinco miembros que contiene al menos otro átomo no de carbono típicamente seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. Un “benzazol” es un anillo condensado que comprende un anillo de azol y un anillo de fenilo. Los ejemplos de benzazoles incluyen, pero no se limitan a, benziazol, benzoxazol y bencimidazol.
- “Carboxilo” o “carboxi” se refiere a $-CO_2H$.
- 15 “Carboxilato” se refiere a $-C(O)O^-$ o sus sales.
- “Éster de carboxilo” o “éster carboxílico” se refiere al grupo $-C(O)OR$, en el que R es alifático, ariolo, heteroalifático y heterocíclico, incluyendo heteroariolo.
- “Ciano” se refiere al grupo $-CN$.
- 20 “Cicloalifático” se refiere a un grupo alifático cíclico que tiene un solo anillo (por ejemplo, ciclohexilo), o múltiples anillos, tal como en un sistema condensado, puenteado o espirocíclico, al menos uno de los cuales es alifático, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de una región alifática del grupo cicloalifático. Cicloalifático incluye sistemas saturados e insaturados, incluyendo cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo.
- 25 “Halo”, “haluro” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- 30 “Heteroalifático” se refiere a un compuesto o grupo alifático que tiene al menos un heteroátomo, es decir, uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por un átomo que tiene al menos un par solitario de electrones, típicamente nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio o azufre. Los compuestos o grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, acíclicos o cíclicos, tales como un grupo heteroalíclico, quirales o aquirales, y pueden incluir grupos heterociclo, heterocíclico, heterocicloalifático o heterocíclico. Un ejemplo de un grupo heteroalifático es $CH_3OCH_2CH_2-$.
- 35 “Heteroariolo” se refiere a un grupo ariolo en el que uno o más átomos de carbono, tales como grupos metino ($-CH=$) o vinileno ($-CH=CH-$), han sido reemplazados por heteroátomos trivalentes o divalentes, respectivamente, de manera que se mantenga la aromaticidad, tal como se determina por el sistema continuo de electrones π deslocalizados característico del grupo aromático, y el número de electrones π fuera del plano correspondientes a la regla de Hückel ($4n + 2$).
- “Heterocicloalquilo” y “heterociclolalquilo” se refieren a un resto heterocíclico unido a la estructura parental mediante un resto alquilo, por ejemplo (tetrahidropiran-4-il)metilo, (piridin-4-il)metilo, morfolinoetilo o piperazin-1-iletilo.
- 40 “Heterocíclico”, “heterociclo”, “heterocíclico” y “heterociclo” se refieren a sistemas anulares aromáticos y no aromáticos, y más específicamente se refieren a un resto anular estable de tres a quince miembros que comprende átomos de carbono y al menos un heteroátomo, tal como de uno a cinco heteroátomos. Los heteroátomos típicos incluyen, pero no se limitan a, N, O, S, P, Si o B. El resto heterocíclico puede ser un resto monocíclico, o puede comprender múltiples anillos, tal como en un sistema anular bicíclico o tricíclico, siempre que al menos uno de los anillos contenga un heteroátomo. Tal resto de múltiples anillos puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados, así como sistemas espirocíclicos; y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, silicio o azufre en el resto heterocíclico se pueden oxidar opcionalmente a diversos estados de oxidación. Por conveniencia, los nitrógenos, particularmente pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares (en el anillo), deben incluir su forma de N-óxido correspondiente, aunque no se definen explícitamente como tales en un ejemplo particular. De este modo, para un compuesto que tiene, por ejemplo, un anillo de piridilo, el N-óxido de piridilo correspondiente se incluye como otro
- 45 compuesto de la invención, a menos que se excluya expresamente por contexto. Además, los átomos de nitrógeno anulares se pueden cuaternizar opcionalmente. Heterocíclico incluye restos heteroariolo y restos heteroalíclico o heterocicloalifático, que son anillos heterocíclico que están parcial o totalmente saturados. Así, un término tal como “heterociclolalquilo” incluye heteroalíclicolalquilo y heteroariolalquilo. Los ejemplos de grupos heterocíclico incluyen,
- 50 pero no se limitan a, azetidino, oxetanilo, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo,
- 55

pteridinilo, purinilo, pirrolopiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazóilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, diazabicycloheptano, diazapano, diazepina, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotielilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolanilo, y oxadiazolilo.

10 “Hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

“Nitro” se refiere al grupo -NO₂.

“Paciente” o “sujeto” se refiere a mamíferos y otros animales, particularmente seres humanos. De este modo, los métodos descritos son aplicables tanto a la terapia humana como a las aplicaciones veterinarias.

15 “Excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia, que no sea un ingrediente activo, que se incluye en una formulación de un ingrediente activo. Como se usa aquí, un excipiente se puede incorporar dentro de las partículas de una composición farmacéutica, o se puede mezclar físicamente con partículas de una composición farmacéutica. Se puede usar un excipiente, por ejemplo, para diluir un agente activo y/o modificar las propiedades de una composición farmacéutica. Los excipientes pueden incluir, pero no se limitan a, antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, revestimientos entéricos, disgregantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, lubricantes, deslizantes, sorbentes, conservantes, adyuvantes, portadores o vehículos. Los excipientes pueden ser almidones y almidones modificados, celulosa y derivados de celulosa, sacáridos y sus derivados, tales como disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar, proteínas, polímeros sintéticos, polímeros reticulados, antioxidantes, aminoácidos o conservantes. Los excipientes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearina vegetal, sacarosa, lactosa, almidones, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, xilitol, sorbitol, maltitol, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), polietilenglicol 1000 succinato de tocoferilo (también conocido como vitamina E TPGS, o TPGS), carboximetilcelulosa, dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC), vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo, selenio, cisteína, metionina, ácido cítrico, citrato de sodio, metil parabeno, propil parabeno, azúcar, sílice, talco, carbonato de magnesio, glicolato de almidón sódico, tartrazina, aspartamo, cloruro de benzalconio, aceite de sésamo, galato de propilo, metabisulfito de sodio o lanolina.

30 Un “adyuvante” es un excipiente que modifica el efecto de otros agentes, típicamente el ingrediente activo. Los adyuvantes son a menudo agentes farmacológicos y/o inmunológicos. Un adyuvante puede modificar el efecto de un ingrediente activo al aumentar la respuesta inmune. Un adyuvante también puede actuar como un agente estabilizante para una formulación. Los adyuvantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, alumbre, fosfato de aluminio, bacterias muertas, escualeno, detergentes, citocinas, aceite de parafina, y adyuvantes combinados, tales como el adyuvante completo de Freund o el adyuvante incompleto de Freund.

40 “Portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un excipiente que es un portador o vehículo, tal como un auxiliar de suspensión, auxiliar de solubilización, o auxiliar de aerosolización. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21^a Edición (2005), incorporado aquí como referencia, que describe composiciones y formulaciones adecuadas para el suministro farmacéutico de una o más composiciones terapéuticas y agentes farmacéuticos adicionales.

45 En general, la naturaleza del portador dependerá del modo particular de administración que se emplee. Por ejemplo, las formulaciones parenterales generalmente comprenden fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables tales como agua, disolución salina fisiológica, disoluciones salinas balanceadas, dextrosa acuosa, glicerol, o similares, como vehículo. En algunos ejemplos, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser estéril para ser adecuado para la administración a un sujeto (por ejemplo, por inyección parenteral, intramuscular o subcutánea). Además de los portadores biológicamente neutros, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes, y agentes amortiguadores del pH, y similares, por ejemplo acetato de sodio o monolaurato de sorbitán.

55 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto que derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos, como sabrá una persona con conocimientos ordinarios en la técnica, e incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y similares. Las “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” son un subconjunto de “sales farmacéuticamente aceptables” que retienen la efectividad biológica de las bases libres mientras están formadas por socios ácidos. En particular, los compuestos descritos forman sales con una variedad de ácidos farmacéuticamente aceptables, que incluyen, sin limitación, ácidos

inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, así como ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido bencenosulfónico, ácido isetiónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido xinafoico, y similares. Las “sales de adición de base farmacéuticamente aceptables” son un subconjunto de “sales farmacéuticamente aceptables” que derivan de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Ejemplos de sales son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Ejemplos de bases orgánicas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína. (Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, que se incorpora aquí como referencia). En realizaciones particularmente descritas, el compuesto de benzazol puede ser un formiato o una sal de sodio.

“Cantidad farmacéuticamente eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específicos, o para mejorar o erradicar uno o más de sus síntomas, y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada por una persona de pericia normal en la técnica.

“Profármaco” se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* para producir un compuesto biológicamente activo, particularmente el compuesto original, por ejemplo por hidrólisis en el intestino o conversión enzimática. Los ejemplos comunes de restos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que posee un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres de grupos fosfato y ácidos carboxílicos, tales como ésteres alifáticos, particularmente ésteres alquílicos (por ejemplo, ésteres de alquilo de C₁₋₆). Otros restos de profármacos incluyen ésteres de fosfato, tales como -CH₂-OP(O)(OR')₂ o una sal del mismo, en el que R' es H o alquilo inferior, tal como alquilo de C₁₋₆. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, pero no se limitan a, bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, amidas primarias y alquilamidias secundarias y terciarias (por ejemplo, con entre alrededor de uno y alrededor de seis carbonos). Las amidas y los ésteres de las realizaciones ejemplares descritas de compuestos según la presente invención se pueden preparar según métodos convencionales. En T. Higuchi y V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan aquí como referencia para todos los fines, se proporciona una discusión exhaustiva de los profármacos.

“Solvato” se refiere a un complejo formado por una combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, y agua. Los compuestos descritos aquí pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas cuando se combinan con disolventes, farmacéuticamente aceptables o no, tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos descritos actualmente están dentro del alcance de las realizaciones descritas aquí. Un “hidrato” es un complejo formado por una combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto.

“Sulfonamida” se refiere al grupo o resto -SO₂amino o -N(R^C)sulfonilo, en el que R^C es H, alifático, arilo, heteroalifático, cíclico y heterocíclico, incluyendo heteroarilo.

“Sulfanilo” se refiere al grupo o resto -SH, -S-alifático, -S-arilo, -S-heteroalifático, -S-cíclico, -S-heterocíclico, incluyendo -S-heteroarilo.

“Sulfinilo” se refiere al grupo o resto -S(O)H, -S(O)alifático, -S(O)arilo, -S(O)heteroalifático, -S(O)cíclico, -S(O)heterocíclico, -S(O)heteroarilo.

“Sulfonilo” se refiere al grupo: -SO₂H, -SO₂alifático, -SO₂arilo, -SO₂heteroalifático, -SO₂cíclico, -SO₂heterocíclico, incluyendo -SO₂heteroarilo.

“Tratando” o “tratamiento”, como se usa aquí, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección de interés en un paciente o sujeto, incluyendo sujetos humanos o animales, particularmente un ser humano que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye, a modo de ejemplo, y sin limitación:

- (i) evitar que la enfermedad o afección ocurra en un paciente o sujeto, en particular, cuando dicho paciente o sujeto está predispuesto a la afección pero aún no se le ha diagnosticado que la tiene;

(ii) inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo detener o ralentizar su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo causar regresión de la enfermedad o afección o un síntoma de la misma; o

(iv) estabilizar la enfermedad o afección.

5 Como se usa aquí, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse indistintamente, o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente etiológico conocido (de modo que la etiología aún no se ha determinado) y, por lo tanto, no es reconocida aún como una enfermedad sino solo como una afección o síndrome indeseable, en la que los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

10 Las definiciones anteriores y las siguientes fórmulas generales no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Tales patrones de sustitución inadmisibles son fácilmente reconocidos por una persona que tiene una pericia normal en la técnica.

15 Cualquiera de los grupos a los que se hace referencia aquí puede estar opcionalmente sustituido con al menos uno, posiblemente dos o más sustituyentes como se define aquí. Es decir, un grupo sustituido tiene al menos uno, posiblemente dos o más hidrógenos sustituibles reemplazados por un sustituyente o sustituyentes como se define aquí, a menos que el contexto indique lo contrario o una fórmula estructural particular impida la sustitución.

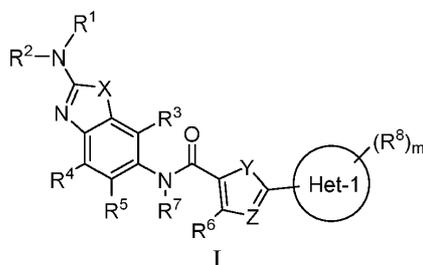
20 Una persona de pericia normal en la técnica apreciará que los compuestos pueden exhibir los fenómenos de tautomería, isomería conformacional, isomería geométrica, y/o isomería óptica. Por ejemplo, ciertos compuestos descritos pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, como consecuencia, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas. Como otro ejemplo, ciertos compuestos descritos pueden existir en varias formas tautoméricas, que incluyen la forma enol, la forma ceto, y sus mezclas. Puesto que los diversos nombres de compuestos, fórmulas y dibujos de compuestos dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas, o isoméricas geométricas, se entenderá que los compuestos descritos abarcan cualesquiera formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas, y/o isoméricas geométricas de los compuestos descritos aquí, así como mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes, a menos que el contexto indique que se pretende un solo isómero de este tipo. En casos de rotación limitada, por ejemplo alrededor del enlace de amida o entre dos anillos unidos directamente, tales como los anillos de tiazol y piridilo, también son posibles los atropisómeros, y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

30 II. Compuestos de benzazol y composiciones de los mismos

A. Compuestos de benzazol

35 Se describen aquí compuestos de benzazol, métodos para preparar los compuestos, y métodos para usar los compuestos. En una realización, los compuestos descritos son inhibidores de tirosina cinasa. En una realización particular, los compuestos son útiles para bloquear una o más rutas de señalización de citocinas, tales como la ruta de señalización de IL-17. Para ciertas realizaciones, los compuestos de benzazol son útiles para tratar afecciones en las que la inhibición de una ruta de cinasa asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK) es terapéuticamente útil. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben directamente una proteína IRAK, tal como IRAK1, IRAK2, IRAK3 o IRAK4.

40 Los compuestos de benzazol ejemplares dentro del alcance de la presente descripción tienen una fórmula general I

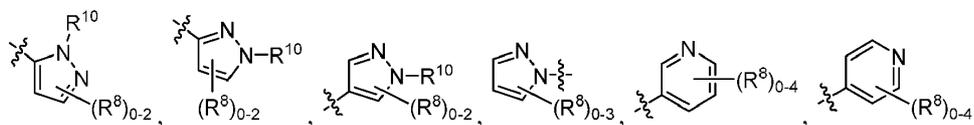


45 o una sal farmacéuticamente aceptable, disolvente, hidrato, N-óxido, profármaco, o combinación de los mismos. Con respecto a la fórmula I, Het-1 es un heteroarilo; X es O S; Y es O N; y Z es S o CR⁹. R¹ y R² son independientemente H; alifático, que incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo; heteroalifático; heterociclilo, que incluye heteroarilo y heterocicloalifático; arilo o aralifático; o, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido. R³, R⁴, R⁶ y R⁹ son independientemente H; alifático, que incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; halógeno; heteroalifático; -O-alifático, tal como alcoxi;

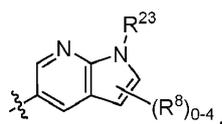
heterociclilo, que incluye heteroarilo y heterocicloalifático; arilo; aralifático; -O-heterociclilo; hidroxilo; nitro; ciano; carboxilo; éster carboxílico; acilo; amida; amino; sulfonilo; sulfonamida; sulfanilo; sulfinilo; o haloalquilo; R⁵ es amino, arilo o heteroarilo; R⁷ es H; alifático, que incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquenilo; heteroalifático; heterociclilo, que incluye heteroarilo y heterocicloalifático; arilo o aralifático; o dos grupos adyacentes, tales como R⁷ y R⁶ y/o R⁶ y R⁹, independientemente, juntos pueden formar un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo. Cada R⁸ independientemente es alifático, que incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; halógeno; heteroalifático; -O-alifático, tal como alcoxi; heterociclilo, que incluye heteroarilo y heterocicloalifático; arilo; aralifático; -O-heterociclilo; hidroxilo; nitro; ciano; carboxilo; éster carboxílico; acilo; amida; amino; sulfonilo; sulfonamida; sulfanilo; sulfinilo; o haloalquilo; y m es de 0 a 6, tal como de 0 a 1, 2, 3, 4, 5 o al menos 6. Het-1 puede estar sin sustituir (cuando m es 0) o sustituido. Si Het-1 no está sustituido, una persona de pericia normal en la técnica apreciará que hay suficientes hidrógenos implícitos en todos los carbonos y heteroátomos para satisfacer los requisitos de valencia. En realizaciones particulares de los compuestos de benzazol descritos, cada R⁸ independientemente se selecciona de halo, haloalquilo de C₁₋₆, tal como -CF₃, -CF₂H y -CH₂CF₃, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo de C₁₋₆, amino o -CH₂OP(O)(OR²⁴)₂, en el que cada R²⁴ es independientemente H, alquilo de C₁₋₆ o un contraión que forma, por ejemplo, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable con el resto de fosfato. En ciertas realizaciones, al menos un R⁸ es amino, tal como -NH₂; alquilo, tal como alquilo de C₁₋₆, tal como metilo; o haloalquilo, tal como -CF₃, -CF₂H o -CH₂CF₃. En realizaciones particulares, m es 1 y R⁸ es -NH₂ o metilo.

Para ciertas realizaciones, Het-1 puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado que comprende un heteroarilo de 5 y/o 6 miembros. En algunos ejemplos, Het-1 es furano; tiofeno; pirazol; pirrol; imidazol; oxazol; tiazol; isoxazol; isotiazol; triazol, tal como 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, o 1,3,4-triazol; oxadiazol, tal como 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol o 1,2,5-oxadiazol; tiadiazol, tal como 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol o 1,2,5-tiadiazol; tetrazol; pirimidina; piridina; triazina, tal como 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina o 1,3,5-triazina; pirazina; piridazina; quinolina; isoquinolina; indol; isoindol; benzofurano; benzotiofeno; benzoimidazol; benzopirazol; benzotriazol; o pirrolopiridina, tal como pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,4-b]piridina o pirrolo[3,4-c]piridina. En ejemplos particulares, Het-1 es pirazol, piridina o pirrolo[2,3-b]piridina, tal como pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo o pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo.

Los ejemplos de tales grupos Het-1 están representados por

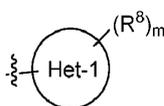


o

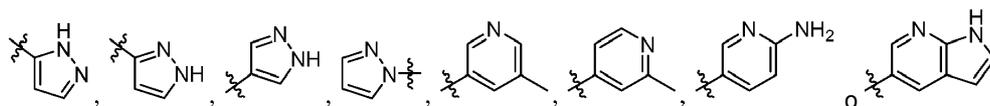


en los que R¹⁰ y R²³ se seleccionan de H, alifático, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, o haloalquilo.

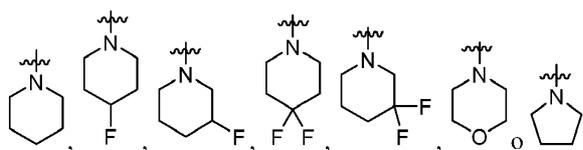
En realizaciones particulares,



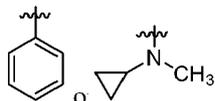
se selecciona de



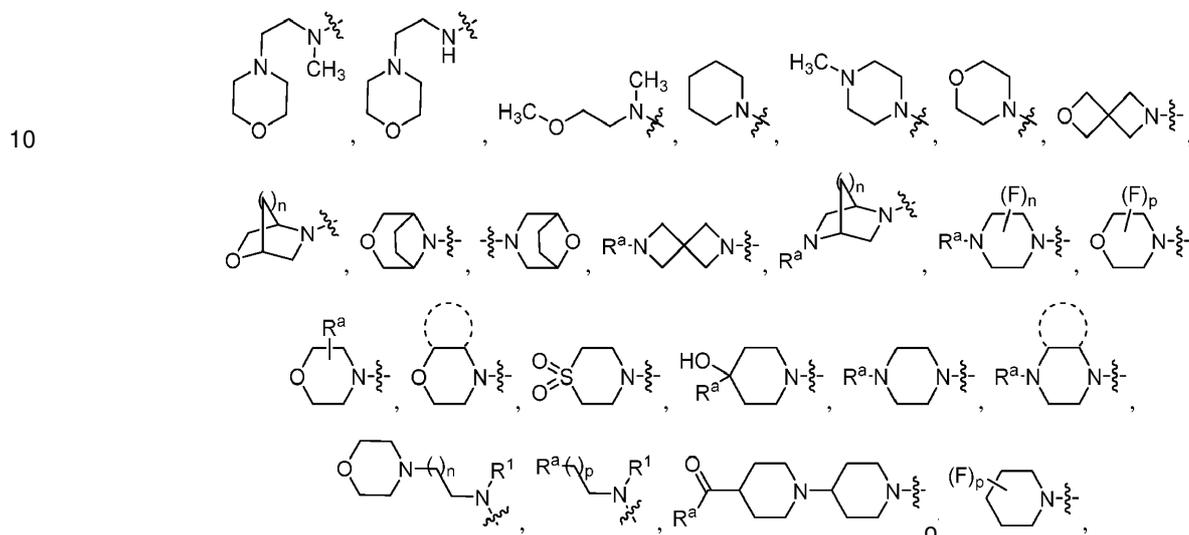
En ciertas realizaciones, R⁵ es amino, arilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, R⁵ es amino que tiene una fórmula -NRR en la que cada R es independientemente H o alifático, o ambos grupos R, junto con el nitrógeno unido a los mismos, forman un anillo heterocíclico. En cierta realización, R⁵ es un amino cíclico seleccionado de



En otras realizaciones, R⁵ se selecciona de



5 En algunas realizaciones, R¹ y R², junto con el nitrógeno unido a los mismos, forman un anillo heterocíclico, típicamente un anillo heteroalifático. En ciertas realizaciones, el anillo heteroalifático es morfolina, piperidina o piperazina. En otras realizaciones, R¹ y R² son independientemente H, alifáticos o heteroalifáticos. En ciertos ejemplos, R¹ es H o alquilo, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo. En otras realizaciones, R² es alifático o heteroalifático. En ciertas realizaciones, R² es alifático sustituido con un heterocicloalifático. En realizaciones particulares, el resto -N(R¹)(R²) se selecciona de



en los que R^a es alifático, haloalquilo o acilo; n es 1 o 2; y p es 0, 1 o 2.

15 R^a puede ser alquilo, haloalquilo o acilo, tal como CH₃, CF₃, CF₂H, o R^bC(O)-. En algunas realizaciones, R^b es alifático o haloalquilo, tal como alquilo o haloalquilo, y en ciertas realizaciones, R^b es CH₃, CF₃ o CF₂H.

También con respecto a la fórmula I, Het-1 puede ser: 1A) un heteroarilo de 5 miembros; 1B) un heteroarilo de 6 miembros; 1C) un heteroarilo condensado; 1D) seleccionado de piridina, pirazol o pirrolopiridina; 1E) piridina; 1F) pirazol; 1G) pirrolopiridina; 1H) piridin-4-ilo; 1I) piridin-4-ilo sustituido al menos en la posición 2; 1J) piridin-4-ilo sustituido al menos en la posición 2 con un resto alquilo; 1K) 2-metilpiridin-4-ilo; 1L) piridin-3-ilo; 1M) piridin-3-ilo sustituido al menos en la posición 6; 1N) piridin-3-ilo sustituido al menos en la posición 6 con un resto amino; 1O) 6-aminopiridin-3-ilo; 1P) pirazol-4-ilo; 1Q) pirazol-3-ilo; o 1R) pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo.

25 Con respecto a las realizaciones 1A a 1R de Het-1, R⁵ puede ser, en combinación con 1A a 1R: 2A) heterociclilo de 5 miembros; 2B) heterociclilo de 6 miembros; 2C) seleccionado de piperidina, morfolina o pirrolidina; 2D) piperidina; 2E) morfolina; 2F) pirrolidina; 2G) piperidin-1-ilo; 2H) 4-fluoropiperidin-1-ilo; 2I) 4,4-difluoropiperidin-1-ilo; 2J) 3-fluoropiperidin-1-ilo; 2K) 3,3-difluoropiperidin-1-ilo; 2L) pirrolidin-1-ilo; o 2M) morfolino.

Una persona de pericia normal en la técnica comprenderá que cualquiera de 2A a 2M puede combinarse con cualquiera de 1A a 1R, para formar cualquiera y todas las combinaciones entre tales sustituyentes.

30 Con respecto a las realizaciones 1A a 1R de Het-1 y las realizaciones 2A a 2M de R⁵, el resto -N(R¹)(R²) puede ser, en cualquier combinación con 1A a 1R y 2A a 2M: 3A) heterociclilo; 3B) seleccionado de modo que R¹ y R² son independientemente H, alifáticos o heteroalifáticos; 3C) morfolina; 3D) piperidina; 3E) piperazina; 3F) 4-metil-1-piperazinilo; 3G) morfolino; 3H) piperidin-1-ilo; 3I) seleccionado de tal manera que R¹ es alquilo y R² es heteroalifático; 3J) seleccionado de tal manera que R¹ es H o alquilo y R² es alquilo sustituido con un heterocicloalifático; 3K) N-(2-metoxietil)-N-metilamino; 3L) N-metil-N-(2-morfolinoetil)amino; o 3M) (2-morfolinoetil)amino.

Una persona de pericia normal en la técnica comprenderá que cualquiera de 3A a 3M puede combinarse con cualquiera de 1A a 1R y 2A a 2M, para formar cualquiera y todas las combinaciones entre dichos sustituyentes.

Con respecto a las realizaciones 1A a 1R de Het-1, las realizaciones 2A a 2M de R⁵, y las realizaciones 3A a 3M del resto -N(R¹)(R²), X pueden ser, en cualquier combinación con 1A a 1R, 2A a 2M y 3A a 3M: 4A) oxígeno; o 4B) azufre.

- 5 Una persona de pericia normal en la técnica comprenderá que 4A o 4B se pueden combinar con cualquiera de 1A a 1R, 2A a 2M y 3A a 3M, para formar cualquiera y todas las combinaciones entre dichos sustituyentes.

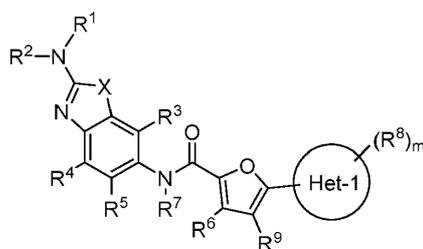
Con respecto a las realizaciones 1A a 1R de Het-1, las realizaciones 2A a 2M de R⁵, las realizaciones 3A a 3M del resto -N(R¹)(R²) y las realizaciones 4A a 4B de X, Y puede ser, en cualquier combinación con 1A a 1R, 2A a 2M, 3A a 3M y 4A a 4B: 5A) oxígeno; o 5B) azufre.

- 10 Un experto en la técnica entenderá que cualquiera de 5A o 5B puede combinarse con cualquiera de 1A a 1R, 2A a 2M, 3A a 3M y 4A a 4B, para formar cualquiera y todas las combinaciones entre dichos sustituyentes.

Con respecto a las realizaciones 1A a 1R de Het-1, las realizaciones 2A a 2M de R⁵, las realizaciones 3A a 3M del resto -N(R¹)(R²), las realizaciones 4A a 4B de X, y las realizaciones 5A a 5B de Y, Z puede ser, en cualquier combinación con 1A a 1R, 2A a 2M, 3A a 3M, 4A a 4B y 5A a 5B: 6A) nitrógeno; o 6B) CH.

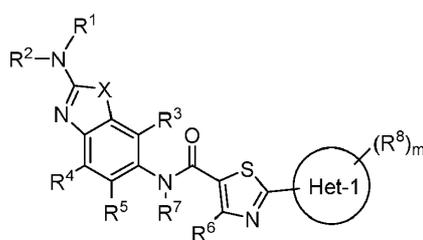
- 15 Un experto en la técnica entenderá que cualquiera de 6A o 6B puede combinarse con cualquiera de 1A a 1R, 2A a 2M, 3A a 3M, 4A a 4B y 5A a 5B para formar cualquiera y todas las combinaciones entre dichos sustituyentes.

En algunas realizaciones de fórmula I, Y es O, y Z es CR⁹, que conduce a compuestos que tienen una fórmula II



II.

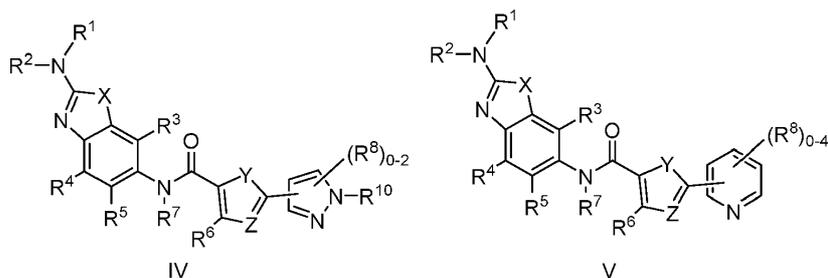
En otras realizaciones de fórmula I, Y es S, y Z es N, lo que conduce a compuestos que tienen una fórmula III



III.

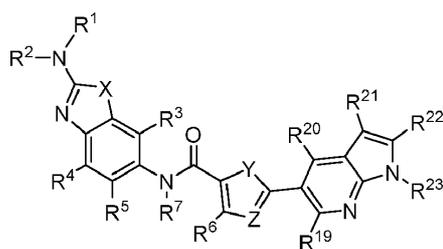
- 20 Con respecto a las fórmulas II y III, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, Het-1 y X son como se definieron previamente para la fórmula I.

En algunos ejemplos de fórmula I, Het-1 es pirazol, piridina o pirrolopiridina, lo que conduce a compuestos que tienen una fórmula seleccionada de



- 25

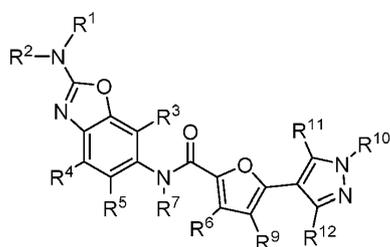
o



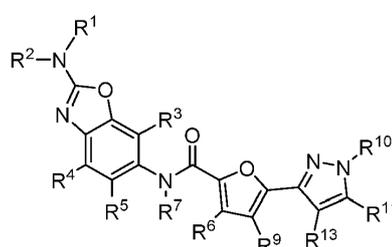
XI.

5 Con respecto a la fórmula XI, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, X, Y, Z son como se definieron previamente para la fórmula I. R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientemente H; alifático, que incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; halógeno; heteroalifático; -O-alifático, tal como alcoxi; heterociclilo, que incluye heteroarilo y heterocicloalifático; arilo; aralifático; -O-heterociclilo; hidroxilo; nitro; ciano; carboxilo; éster carboxílico; acilo; amida; amino; sulfonilo; sulfonamida; sulfanilo; sulfínilo; o haloalquilo. R²³ es H, alifático, arilo o heterociclilo. En algunas realizaciones de fórmula XI, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son H.

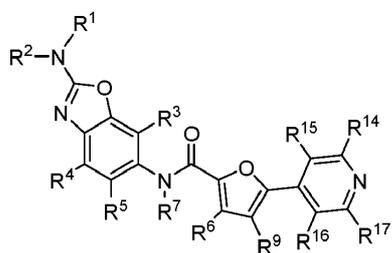
En algunas realizaciones de fórmula II, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de



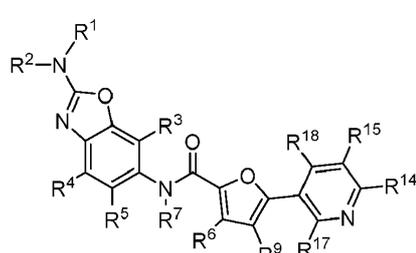
XII



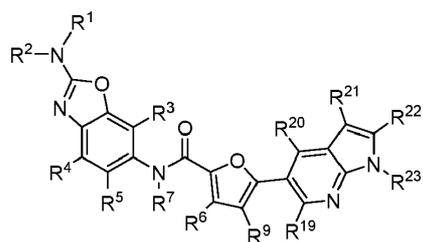
XIII



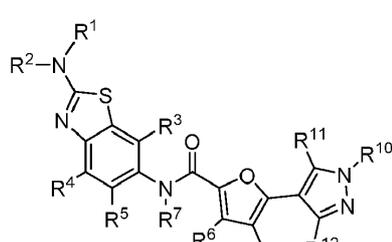
XIV



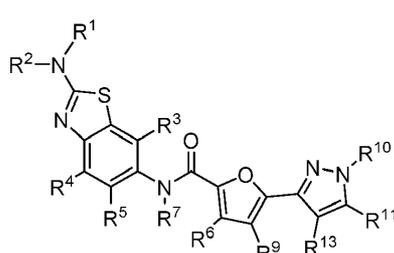
XV



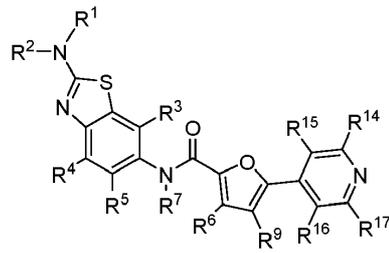
XVI



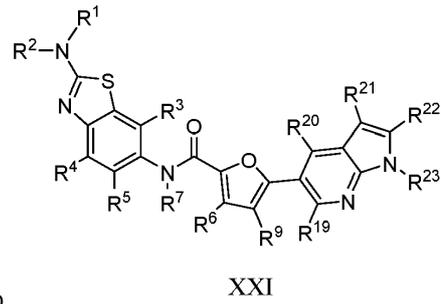
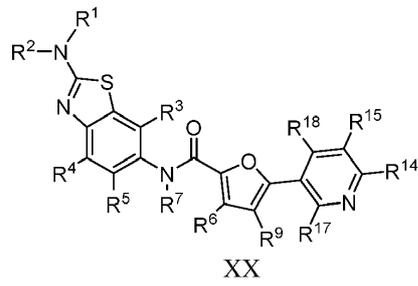
XVII



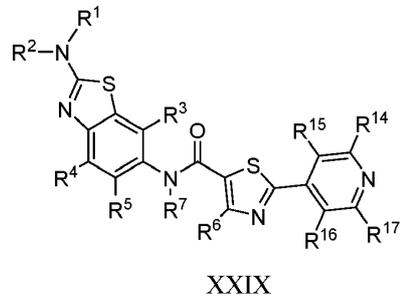
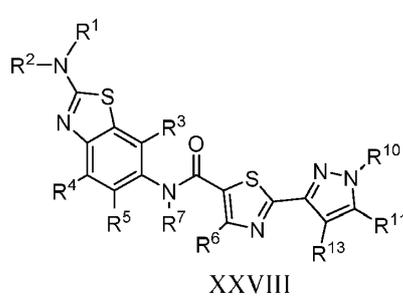
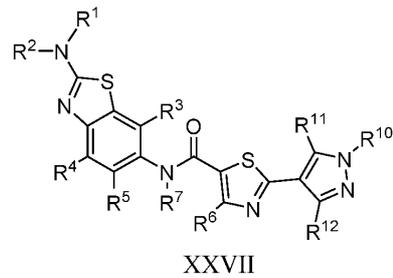
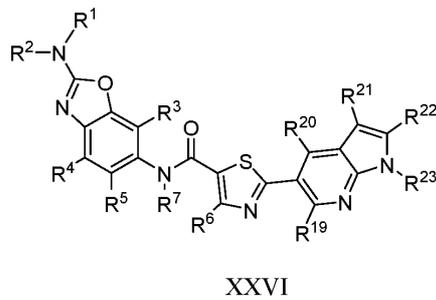
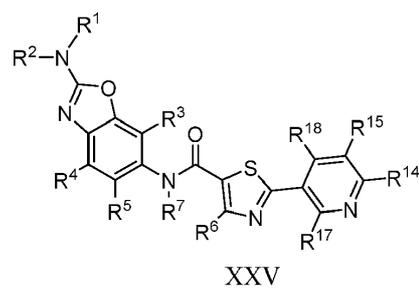
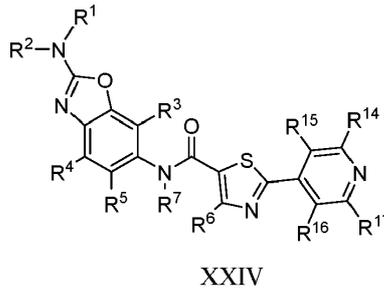
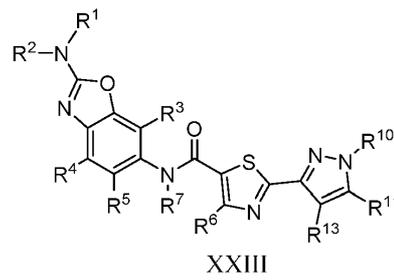
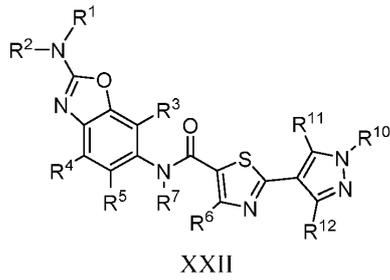
XVIII

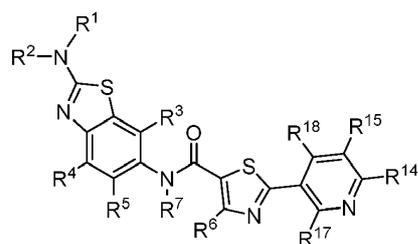


XIX

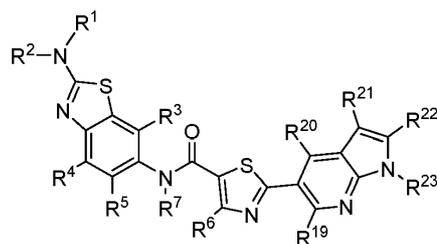


En algunas realizaciones de fórmula III, el compuesto tiene una fórmula seleccionada de





XXX



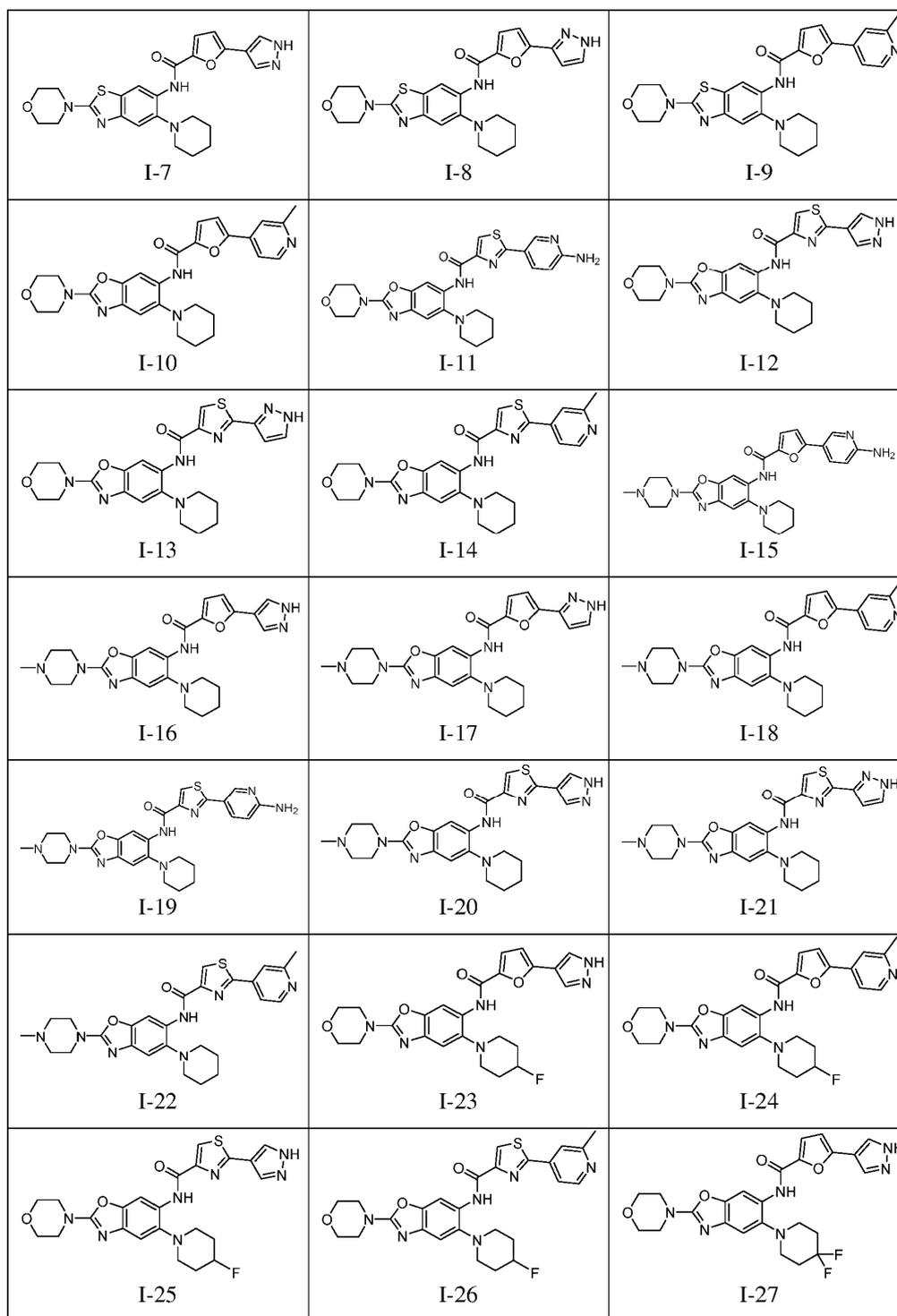
XXXI

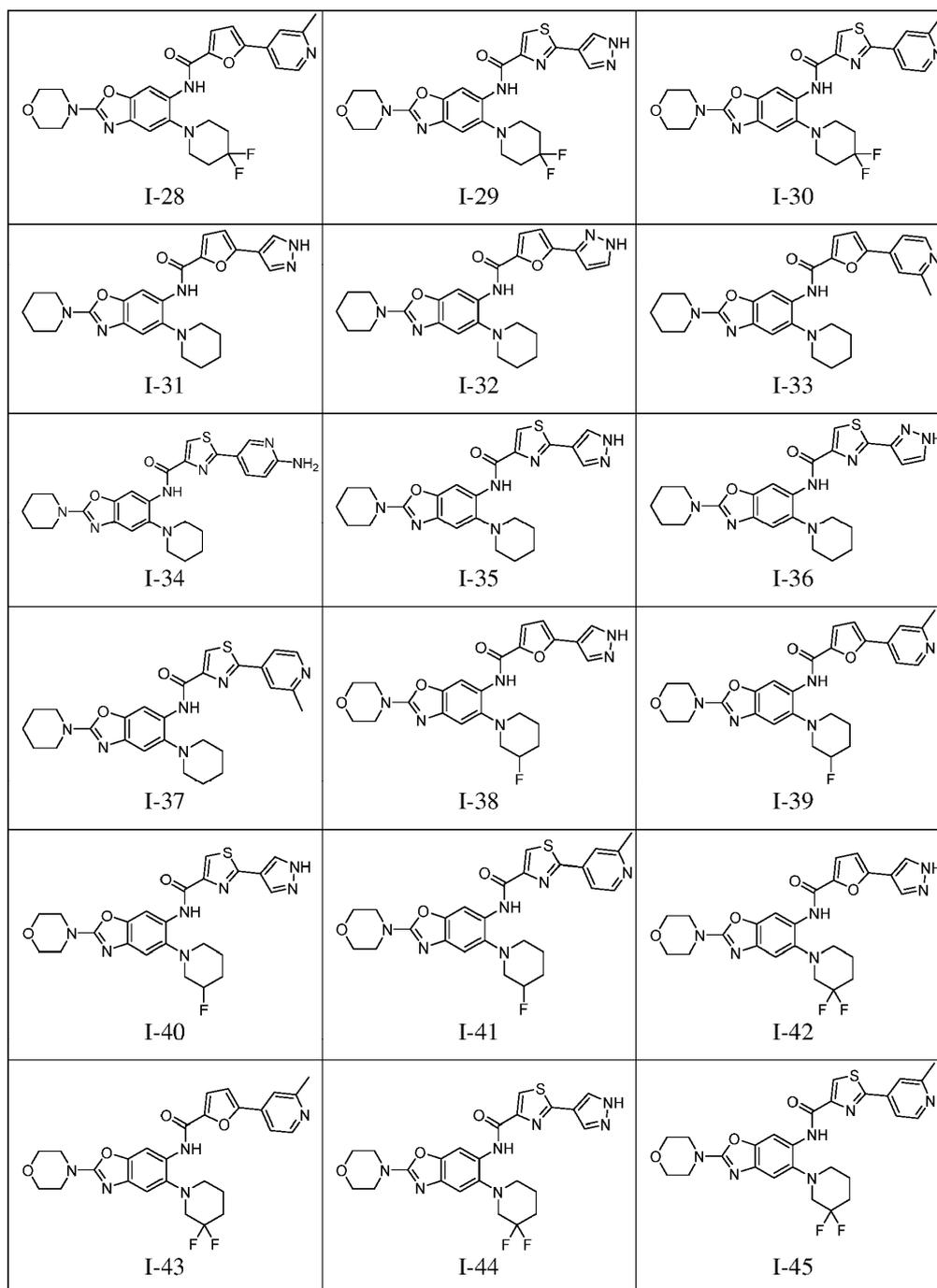
5 Con respecto a las fórmulas XII a XXXI, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ son como se describieron anteriormente para las fórmulas I a XI. En algunos ejemplos, R³, R⁴, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y/o R²³ son H y/o R¹⁴ es H, alquilo, tal como metilo, o amino, tal como -NH₂.

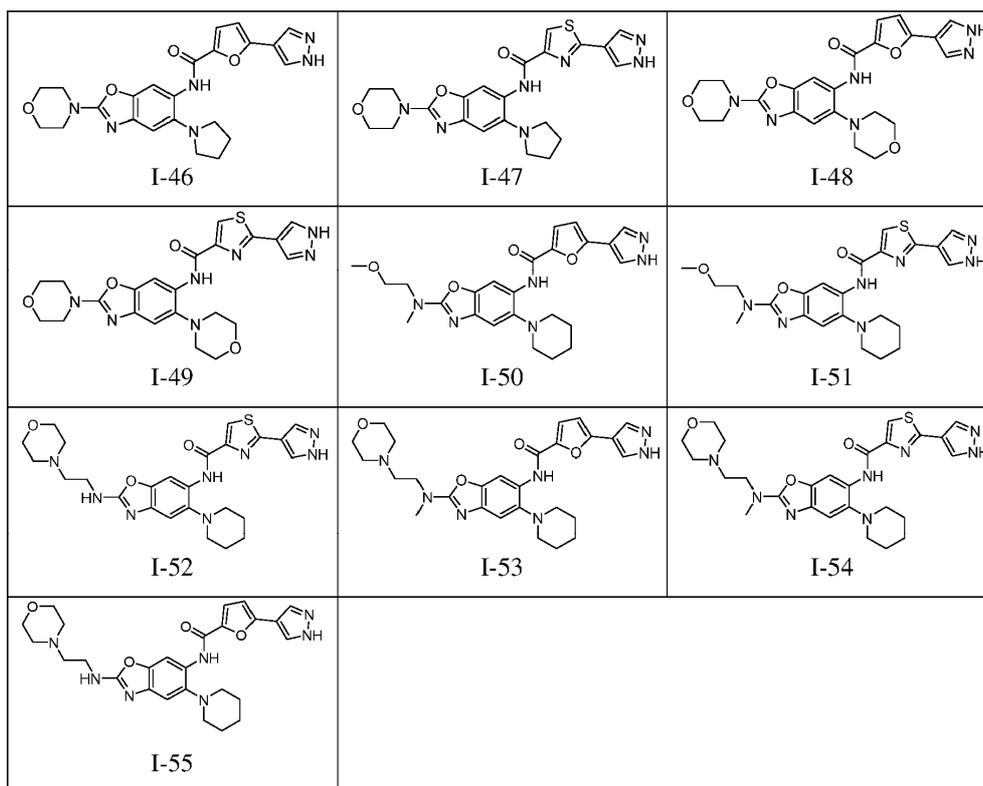
En algunas realizaciones de fórmulas I-XXXI, R³, R⁴, R⁶ y/o R⁷ son H.

Los compuestos ejemplares según la fórmula I incluyen, sin limitación, los compuestos en la tabla a continuación y/o sus sales farmacéuticamente aceptables:

<p>I-1</p>	<p>I-2</p>	<p>I-3</p>
<p>I-4</p>	<p>I-5</p>	<p>I-6</p>







Los compuestos ejemplares según la fórmula I incluyen, sin limitación, los compuestos enumerados a continuación y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- I-1: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- 5 I-2: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)furan-2-carboxamida;
- I-3: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-4: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida;
- I-5: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- I-6: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)furan-2-carboxamida;
- 10 I-7: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-8: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida;
- I-9: 5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- I-10: 5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- I-11: 2-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- 15 I-12: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-13: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-14: 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-15: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- I-16: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 20 I-17: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida;
- I-18: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;

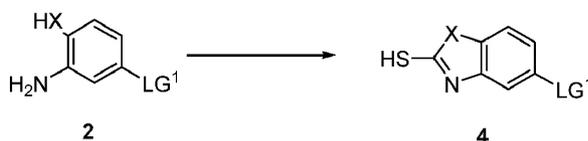
- I-19: 2-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-20: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-21: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-22: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- 5 I-23: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-24: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-25: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-26: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-27: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 10 I-28: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-29: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-30: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-31: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-32: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida;
- 15 I-33: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-34: 2-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-35: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-36: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-37: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- 20 I-38: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-39: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-40: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-41: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-42: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 25 I-43: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-44: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-45: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-46: N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-47: N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- 30 I-48: N-(2,5-dimorfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-49: N-(2,5-dimorfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-50: N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-51: N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-52: N-(2-((2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- 35 I-53: N-(2-(metil(2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-54: N-(2-(metil(2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida; o

I-55: N-(2-((2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.

B. Síntesis

Los compuestos de benzazol descritos se pueden preparar como se ejemplifica a continuación, y como entenderá una persona con experiencia ordinaria en la técnica en síntesis orgánica. Una síntesis ejemplar puede incluir la siguiente primera etapa de reacción según el Esquema 1:

5



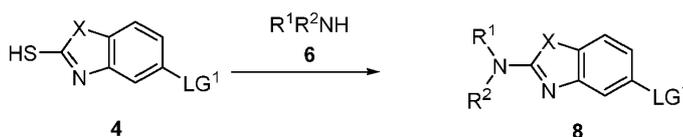
Esquema 1

Se hace reaccionar anilina 2 con CS₂ en presencia de una base para formar benzazol 4. X es típicamente oxígeno o azufre, y LG¹ es un grupo saliente. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, mesilato o tosilato. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como un disolvente polar. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, o combinaciones de los mismos. La base puede ser cualquier base que facilite la reacción. Las bases ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos, particularmente hidróxidos metálicos, tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio. La reacción se realiza a una temperatura adecuada para facilitar la reacción. Una reacción adecuada es típicamente de 50°C a 100°C.

10

15

A continuación se proporciona una segunda etapa de reacción en la síntesis ejemplar según el Esquema 2:

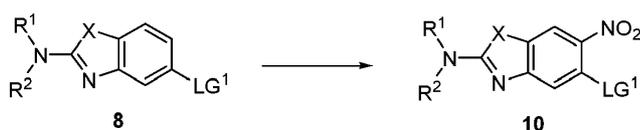


Esquema 2

Se hace reaccionar el benzazol 4 con la amina 6 para formar el compuesto 8. La reacción se realiza en un disolvente adecuado para facilitar la reacción. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos, tales como dioxano. La reacción se calienta típicamente a una temperatura adecuada para facilitar la reacción, tal como de 60°C a 100°C.

20

A continuación se proporciona una tercera etapa de reacción en la síntesis ejemplar según el Esquema 3:

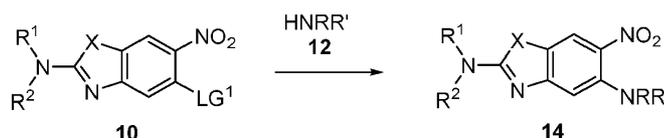


Esquema 3

El compuesto 8 se hace reaccionar con un agente y/o mezcla nitrante para formar el compuesto 10. Los agentes y/o mezclas nitrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido nítrico tal como ácido nítrico fumante, ácido nítrico fumante/ácido sulfúrico, o ácido nítrico/anhídrido acético.

25

A continuación se proporciona una cuarta etapa de reacción en la síntesis ejemplar según el Esquema 4:



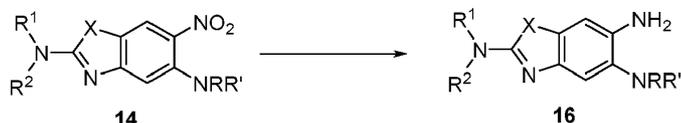
Esquema 4

El compuesto 10 se hace reaccionar con la amina 12 para formar el compuesto 14. La reacción se realiza en un disolvente adecuado para facilitar la reacción. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos, tales como dioxano o acetonitrilo. La reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como carbonato de potasio,

30

carbonato de sodio, trietilamina o diisopropiletilamina (DIEA). Alternativamente, se puede usar el exceso de amina como base, tal como usando dos o más equivalentes molares de la amina 12 en la reacción. La reacción se calienta típicamente a una temperatura adecuada para facilitar la reacción, tal como de 75°C a 120°C.

A continuación se proporciona una quinta etapa de reacción en la síntesis ejemplar según el Esquema 5:



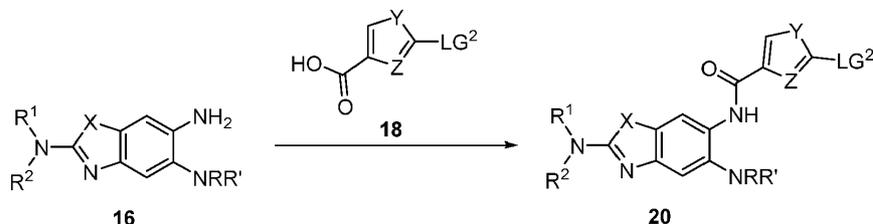
5

Esquema 5

El grupo funcional nitro en el compuesto 14 se reduce para formar el compuesto 16. Se puede usar cualquier agente reductor adecuado, tal como H₂/paladio sobre carbono, H₂/óxido de platino (IV), H₂/níquel Raney, Fe/HCl, Fe/ácido acético, cinc/ácido, cinc/cloruro de estaño, o cloruro de estaño. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como alcohol, que incluye metanol, etanol, propanol o isopropanol; ácido acético; agua; o una combinación de los mismos. Un experto en la técnica apreciará que el compuesto 16 puede formarse como una base libre o una sal, tal como una sal de HCl o una sal de ácido acético, dependiendo del método utilizado para reducir el grupo nitro.

10

A continuación se proporciona una sexta etapa de reacción en la síntesis ejemplar según el Esquema 6:



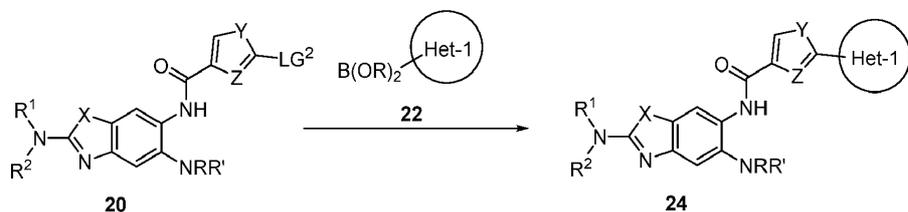
15

Esquema 6

El compuesto 16 se hace reaccionar con ácido carboxílico 18 para formar el compuesto 20. Y es oxígeno o azufre, y Z es nitrógeno o CR, en el que R es típicamente H o alifático. El ácido carboxílico 18 se activa por cualquier método adecuado, y después se hace reaccionar con la amina en el compuesto 16. Los métodos de activación adecuados incluyen, pero no se limitan a: formar el cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo; por tratamiento con hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU) y una base tal como diisopropiletilamina (DIEA); por tratamiento con carbonildiimidazol (CDI); o por tratamiento con una carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC). La reacción se realiza en un disolvente adecuado para facilitar la reacción. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloroformo, diclorometano, dioxano, tolueno, acetonitrilo, DMF, tetrahidrofurano, o una combinación de los mismos.

20

A continuación se proporciona una séptima etapa de reacción en la síntesis ejemplar según el Esquema 7:



25

Esquema 7

El compuesto 20 se acopla con el compuesto 22 para formar el compuesto 24 usando cualquier reacción de acoplamiento adecuada para formar un enlace entre dos anillos. En el ejemplo anterior, se muestra un acoplamiento de ácido borónico, en el que el grupo saliente LG² en el compuesto 20 es halo, tal como bromo o yodo. Otros grupos funcionales de acoplamiento adecuados incluyen trialkil estaño o ésteres borónicos, tales como un éster de pinacol de ácido borónico. La reacción de acoplamiento típicamente transcurre en presencia de un catalizador adecuado. Para un acoplamiento de ácido borónico, el catalizador es típicamente un catalizador de paladio, tal como PdCl₂(dppf)₂, acetato de paladio y trifenilfosfina, o tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0). La reacción se realiza en presencia de una base, tal como carbonatos metálicos, incluyendo carbonato de sodio, potasio o cesio, y se realiza en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como dioxano/agua o DME/etanol/agua. La reacción puede calentarse a

30

35

una temperatura adecuada, tal como de 50°C a 140°C, típicamente alrededor de 120°C, y/o agitarse durante un período de tiempo adecuado, tal como de 1 hora a 3 días, de 6 horas a 24 horas, o de 12 horas a 18 horas, para facilitar la reacción hasta su finalización. La reacción se puede realizar en un microondas, lo que típicamente reduce el tiempo de reacción. El compuesto 24 se aísla entonces de la mezcla de reacción y se purifica mediante una técnica adecuada.

C. Agentes terapéuticos adicionales para la combinación

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación entre sí, o como un complemento de, o en combinación con, otras terapias establecidas. En otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos útiles para el trastorno o afección que se está tratando. Estos compuestos pueden administrarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Los compuestos pueden administrarse dentro de un período de tiempo tal que un sujeto experimente un efecto beneficioso superpuesto tanto del compuesto de benzazol como del agente o agentes terapéuticos adicionales. El compuesto de benzazol y el o los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse por la misma vía de administración, o por una vía diferente. Se pretende específicamente que los presentes compuestos se administren en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluso en combinación con uno o más agentes descritos en esta sección.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un analgésico, un antibiótico, un anticoagulante, un anticuerpo, un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor, un agonista de guanilato ciclasa-C, un secretagogo intestinal, un antiviral, anticancerígeno, antifúngico, o una combinación de los mismos. El agente antiinflamatorio puede ser un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo. En ciertas realizaciones, el agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de aminosalicilatos, inhibidores de ciclooxigenasa, diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el inmunosupresor es mercaptopurina, un corticosteroide, un agente alquilante, un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa, globulina antilinfocítica, globulina antitimocítica, un anticuerpo anti-células T, o una combinación de los mismos. En una realización, el anticuerpo es infliximab.

En algunas realizaciones, los presentes compuestos pueden usarse con otros agentes anticancerígenos o citotóxicos. Varias clases de compuestos anticancerígenos y antineoplásicos para uso con los inhibidores descritos actualmente incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, antimetabolitos, alquiloides de la vinca, taxanos, antibióticos, enzimas, citocinas, complejos de coordinación de platino, ureas sustituidas, inhibidores de cinasas, hormonas y antagonistas hormonales, y agentes hipometilantes, por ejemplo inhibidores de DNMT, tales como azacitidina y decitabina. Los agentes alquilantes ejemplares incluyen, sin limitación, meclorotamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, clorambucilo, etileniminas, metilmelaminas, alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfano), y carmustina. Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, análogo de ácido fólico metotrexato; análogo de pirimidina fluorouracilo, citosina arbinósido; análogos de purina mercaptopurina, tioguanina, y azatioprina. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, vinblastina, vincristina, paclitaxel, y colchicina. Los antibióticos ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, actinomicina D, daunorrubicina y bleomicina. Una enzima ejemplar eficaz como agente antineoplásico incluye L-asparaginasa. Los compuestos de coordinación ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cisplatino y carboplatino. Las hormonas ejemplares y los compuestos relacionados con hormonas incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, adrenocorticosteroides prednisona y dexametasona; inhibidores de aromatasa amino glutetimida, formestano y anastrozol; compuestos de progestina caproato de hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona; y el compuesto anti-estrógeno tamoxifeno.

Otros agentes quimioterapéuticos para combinación incluyen agentes inmunooncológicos, tales como anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1, tales como nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab, pidilizumab, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224 o MEDI4736; anticuerpos anti-CTLA-4, tales como ipilimumab o tremelimumab; anticuerpos anti-KIR, tales como lirilumab; anticuerpos anti-LAG3, tales como BMS-986016; anticuerpos anti-CD137, tales como urelumab; anticuerpos anti-SLAM, tales como anti-SLAMF7, por ejemplo elotuzumab; inhibidores de PI3K, tales como idelalisib, AZD8186, INCB40093 e INCB50465; e inhibidores indol dioxigenasa (IDO) y/o de triptófano dioxigenasa (TDO), tales como 1-metilriptófano, indoximod, NSC 36398 (dihidroquercetina, taxifolina), NLG919, INCB024360 (epacodostat), y F001287. En realizaciones particulares, dos o más agentes inmunooncológicos se combinan con un compuesto de benzazol descrito. Típicamente, los agentes inmunooncológicos en tales combinaciones actúan sobre diferentes dianas. Por ejemplo, la combinación de un agente anti-PD-1, tal como nivolumab, con un agente anti-CTLA-4, tal como ipilimumab, es particularmente útil en combinación con un compuesto de benzazol.

En algunas realizaciones, el compuesto de benzazol puede usarse en combinación con un agente inmunooncológico y/o con otros agentes anticancerígenos o citotóxicos. En realizaciones particulares, los presentes compuestos se combinan con un agente inmunooncológico y se combinan adicionalmente con uno o más agentes del estándar de atención actual para una neoplasia maligna dada. La siguiente tabla muestra cánceres ejemplares tratables en las terapias de combinación que comprenden los compuestos de benzazol descritos actualmente y enumera tratamientos

adicionales para su uso en combinación con los compuestos de benzazol y el agente inmunooncológico descritos aquí:

Cáncer	Fármaco o tratamiento
Glioma	lomustina, temozolida y/o radiación
carcinoma hepatocelular	sorafenib, regorafenib
síndromes mielodisplásicos	decitabina o azacitidina
cáncer pancreático	Gemcitabina
cáncer ovárico, tal como carcinoma ovárico epitelial	carboplatino, cisplatino, doxorubicina, gemcitabina, paclitaxel
cáncer de mama	Trastuzumab
carcinomas basal y escamoso de piel	5-fluorouracilo, imiquimod, terapia fotodinámica (por ejemplo, con ácido 5-aminolevulínico),
carcinoma de cabeza y cuello	bleomicina, cisplatino, cetuximab, docetaxel, fluorouracilo, metotrexato
cáncer de mama triple negativo	Paclitaxel
Próstata	abiraterona, enzalutamida

5 Estos y otros compuestos anticancerígenos útiles se describen en el Índice de Merck, 13^a Ed. (O'Neil M. J. et al., ed) Merck Publishing Group (2001), y Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a Edition, Hardman, J. G. and Limbird, L. E. eds., p. 1381-1287, McGraw Hill, (1996), los cuales se incorporan aquí como referencia.

Entre los anticuerpos CTLA 4 que se pueden usar en combinación con los inhibidores descritos actualmente se encuentra ipilimumab, comercializado como YERVOY® por Bristol-Myers Squibb.

10 Los compuestos antiproliferativos adicionales, útiles en combinación con los compuestos de la presente invención, incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, anticuerpos dirigidos contra receptores del factor de crecimiento (por ejemplo, anti-Her2); y citocinas tales como interferón- α e interferón- γ , interleucina-2, y GM-CSF.

15 En realizaciones particulares, que incluyen el tratamiento de leucemias, que incluyen CLL, linfoma de células del manto y ALL, los compuestos descritos actualmente se usan en combinación con un inhibidor de linfoma 2 de células B (BCL2), tal como ABT-199 o ABT737.

20 Los ejemplos de inhibidores de cinasas que son útiles en combinación con los compuestos descritos en el presente, particularmente en el tratamiento de neoplasias, incluyen: inhibidores de Btk, tales como ibrutinib; inhibidores de CDK, tales como palbociclib; inhibidores de EGFR, tales como afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib y vandetinib; inhibidores de Mek, tales como trametinib; inhibidores de Raf, tales como dabrafenib, sorafenib y vemurafenib; inhibidores de VEGFR, tales como axitinib, lenvatinib, nintedanib y pazopanib; inhibidores de BCR-Abl, tales como bosutinib, dasatinib, imatinib y nilotinib; inhibidores de PI3-cinasa, tales como idelalisib; inhibidores de Syk, tales como fostamatinib; e inhibidores de JAK, tales como baricitinib, ruxolitinib y tofacitinib. En otras realizaciones, el segundo agente o agentes terapéuticos adicionales para la combinación con los inhibidores descritos en el presente pueden seleccionarse de cualquiera de los siguientes:

25 analgésicos - morfina, fentanilo, hidromorfona, oxicodona, codeína, acetaminofeno, hidrocodona, buprenorfina, tramadol, venlafaxina, flupirtina, meperidina, pentazocina, dextromoramida, dipipanona;

30 antibióticos - aminoglicósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina y paromicina), carbapenems (por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem, cilastatina y meropenem), cefalosporinas (por ejemplo cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, y cefobiprol), glicopéptidos (por ejemplo, teicoplanina, vancomicina, y telavancina), lincosamidas (por ejemplo, clindamicina e incomisina), lipopéptidos (por ejemplo, daptomicina), macrólidos (azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, y espectinomina), monobactamas (por ejemplo, aztreonam), nitrofuranos (por ejemplo, furazolidona y nitrofurantoína), penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina,

5 cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina, y ticarcilina), combinaciones de penicilina (por ejemplo, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, y ticarcilina/clavulanato), polipéptidos (por ejemplo, bacitracina, colistina, y polimixina B), quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, y temafloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, mafenida, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina de plata, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, y trimetoprim-sulfametoxazol), tetraciclinas (por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, y tetraciclina), compuestos antimicobacterianos (por ejemplo, clofazimina, dapsona, capreomicina, cicloserina, etambutol, etionamida, isoniazida, pirazinamida, rifampicina (rifampina), rifabutina, rifapentina, y estreptomina), y otros, tales como arsfenamina, cloramfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, linezolid, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinuprisina/dalfopristina, rifaximina, tiamfenicol, tigeciclina, y timidazol;

15 anticuerpos - anticuerpos anti-TNF- α , por ejemplo infliximab (Remicade™), adalimumab, golimumab, certolizumab; anticuerpos anticélulas B, por ejemplo, rituximab; anticuerpos anti-IL-6, por ejemplo, tocilizumab; anticuerpos anti-IL-1, por ejemplo, anakinra; anticuerpos anti-PD-1 y/o anti-PD-L1, por ejemplo nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; ixekizumab, brodalumab, ofatumumab, sirukumab, clenoliximab, clazakiumab, fezakinumab, fletikumab, mavrilimumab, ocrelizumab, sarilumab, secukinumab, toralizumab, zanolimumab;

20 anticoagulantes - warfarina (Coumadin™), acenocumarol, fenprocumona, atromentina, fenindiona, heparina, fondaparinux, idraparinux, rivaroxaban, apixaban, hirudina, lepirudina, bivalirudina, argatroban, dabigatran, ximelagatran, batroxobina, hementina;

25 agentes antiinflamatorios - esteroides, por ejemplo, budesonida, agentes antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo, aminosalicilatos (por ejemplo, sulfasalazina, mesalamina, olsalazina y balsalazida), inhibidores de la ciclooxigenasa (inhibidores de la COX-2, tales como rofecoxib, celecoxib), diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina, meclufenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina;

30 inmunosupresores - mercaptopurina, corticosteroides tales como dexametasona, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona y prednisolona, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) tales como micofenolato, micofenolato mofetilo y azatioprina, y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular mientras deja intacta la respuesta inmunológica humoral del receptor, incluyendo diversos anticuerpos (por ejemplo, globulina antilinfocítica (ALG), globulina antitimocítica (ATG), anticuerpos monoclonales anti-células T (OKT3)) e irradiación. La azatioprina está actualmente disponible de Salix Pharmaceuticals, Inc., bajo la marca Azasan; mercaptopurina está actualmente disponible de Gate Pharmaceuticals, Inc. bajo la marca Purinethol; la prednisona y la prednisolona están disponibles actualmente de Roxane Laboratories, Inc.; la metilprednisolona está actualmente disponible de Pfizer; sirolimus (rapamicina) está actualmente disponible de Wyeth-Ayerst bajo la marca Rapamune; tacrolimus está actualmente disponible de Fujisawa bajo la marca Prograf; la ciclosporina está disponible actualmente de Novartis con la marca Sandimmune, y de Abbott bajo la marca Gengraf; los inhibidores de la IMPDH, tales como el micofenolato mofetilo y el ácido micofenólico, están disponibles actualmente de Roche bajo la marca Cellcept, y de Novartis bajo la marca Myfortic; la azatioprina está actualmente disponible de Glaxo Smith Kline bajo la marca Imuran; y los anticuerpos están disponibles actualmente de Ortho Biotech bajo la marca Orthoclone, de Novartis bajo la marca Simulect (basiliximab), y de Roche bajo la marca Zenapax (daclizumab); y

45 agonistas del receptor de guanilato ciclase - C o secretagogos intestinales, por ejemplo linaclotida, vendidos bajo el nombre de Linzess.

50 Estos diversos agentes se pueden usar según sus dosis estándar o habituales, como se especifica en la información de prescripción que acompaña a las formas de los medicamentos disponibles comercialmente (véase también, la información de prescripción en la edición 2006 de The Physician's Desk Reference), cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia.

D. Composiciones que comprenden compuestos de benzazol

55 Los compuestos de benzazol descritos pueden usarse solos, en cualquier combinación, y en combinación con, o como complemento de, al menos un segundo agente terapéutico, y además los compuestos de benzazol, y el al menos un segundo agente terapéutico, pueden usarse en combinación con cualquier aditivo adecuado útil para formar composiciones para administración a un sujeto. Los aditivos pueden incluirse en composiciones farmacéuticas para una variedad de propósitos, tales como diluir una composición para administrar a un sujeto, facilitar el procesamiento de la formulación, proporcionar propiedades materiales ventajosas a la formulación, facilitar la dispersión desde un dispositivo de administración, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o amortiguadores), para

proporcionar un sabor o consistencia agradable o palatable a la formulación, o similares. Los aditivos típicos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación: excipientes farmacéuticamente aceptables; portadores farmacéuticamente aceptables; y/o adyuvantes, tales como mono-, di- y polisacáridos, alcoholes de azúcar y otros polioles, tales como lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón, o combinaciones de los mismos; tensioactivos, tales como sorbitoles, difosfatidilcolina y lecitina; agentes de carga; amortiguadores, tales como amortiguadores de fosfato y citrato; antiadherentes, tales como estearato de magnesio; aglutinantes, tales como sacáridos (incluyendo disacáridos, tales como sacarosa y lactosa), polisacáridos (tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, éteres de celulosa (tales como hidroxipropilcelulosa), gelatina, polímeros sintéticos (tales como polivinilpirrolidona, polialquilenglicoles); revestimientos (tales como éteres de celulosa, que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, proteína de maíz, zeína y gelatina); adyuvantes de liberación (tales como revestimientos entéricos); disgregantes (tales como crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, y glicolato de almidón sódico); cargas (tales como fosfato de calcio dibásico, grasas y aceites vegetales, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, y estearato de magnesio); sabores y edulcorantes (tales como menta, cereza, anís, melocotón, albaricque o regaliz, frambuesa y vainilla; lubricantes (tales como minerales, ejemplificados por talco o sílice, grasas, ejemplificadas por estearina vegetal, estearato de magnesio o ácido esteárico); conservantes (tales como antioxidantes, ejemplificados por vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo, y selenio, aminoácidos, ejemplificados por cisteína y metionina, ácido cítrico y citrato de sodio, parabenos, ejemplificados por metil parabeno y propil parabeno); colorantes; auxiliares de la compresión; agentes emulsionantes; agentes de encapsulamiento; gomas; agentes de granulación; y combinaciones de los mismos.

20 III. Métodos de uso

A. Enfermedades/trastornos

Los compuestos de benzazol descritos, así como las combinaciones y/o composiciones de los mismos, pueden usarse para mejorar, tratar o prevenir una variedad de enfermedades y/o trastornos. En realizaciones particulares, el compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos nerviosos, trastornos neurodegenerativos, trastornos alérgicos, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias, afecciones isquémicas, infecciones bacterianas y/o infecciones virales.

En algunas realizaciones, el compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades alérgicas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampolloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves o asma.

El compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, también pueden ser útiles para mejorar, tratar o prevenir trastornos reguladores inmunes relacionados con el rechazo de trasplante de médula ósea o de órganos o la enfermedad de injerto frente a hospedante. Los ejemplos de trastornos reguladores inflamatorios e inmunitarios que pueden tratarse con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a, trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto frente a hospedante provocadas por trasplante, síndromes autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes postinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis estacional, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía, e hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades isquémicas intestinales, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, celiacías, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, polineuritis, neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, panarteritis nudosa, miocarditis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis,

fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodoncia, hueso alveolar, sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil al prevenir la depilación o proporcionar germinación del cabello y/o promover la generación y el crecimiento del cabello, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión por isquemia-reperfusión de los órganos que ocurre después de la preservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura alcalina corneal, dermatitis eritematosa multiforme, dermatitis ampollosa por depósitos lineales de IgA y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrienos-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis viral, choque, o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, enfermedad hepática alcohólica, que incluye cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, trauma, o infección bacteriana crónica.

En ciertas realizaciones, los presentes compuestos son útiles para tratar trastornos nerviosos. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden usarse para tratar el dolor nervioso, incluyendo el dolor neuropático y el dolor inducido por inflamación.

En ciertas realizaciones, el compuesto de benzazol, las combinaciones de compuestos de benzazol, o sus composiciones, son útiles para tratar y/o prevenir la enfermedad hepática alcohólica (esteatohepatitis), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, en particular psoriasis pustulosa, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia d y síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados a la criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still de inicio en adultos, gota, seudogota, síndrome sapho, enfermedad de Castleman, septicemia, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, celiacía, DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de IL-1), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson.

Las enfermedades proliferativas que pueden tratarse con el compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, incluyen tumores benignos o malignos, tumores sólidos y tumores líquidos, incluyendo carcinoma de cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, cabeza y cuello, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello uterino, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor del cuello y cabeza, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar no microcítico, linfomas, enfermedad de Hodgkins y no de Hodgkin, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, trastornos impulsados por IL-1, un trastorno impulsado por MyD88 tal como el linfoma difuso de células B grandes de ABC (DLBCL), la macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma de Hodgkin, el linfoma primario de células T cutáneas o la leucemia linfocítica crónica), el linfoma de derrame pleural, mieloma múltiple latente o indolente, o neoplasias hematológicas (incluyendo leucemia, DLBCL, ABC DLBCL, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis, policitemia vera, sarcoma de Kaposi, macroglobulinemia de Waldenström (WM), linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmacitoma, linfoma intravascular de células B grandes). En particular, los compuestos descritos en el presente son útiles en el tratamiento de neoplasias resistentes a fármacos, tales como aquellas resistentes a inhibidores de JAK, aquellas resistentes a inhibidores de IRAK, neoplasias resistentes a ibrutinib, incluyendo neoplasias hematológicas resistentes a ibrutinib, tales como CLL resistente a ibrutinib y macroglobulinemia de Waldenström resistente a ibrutinib.

Los ejemplos de trastornos alérgicos que pueden tratarse usando el compuesto de benzazol, las combinaciones de compuestos de benzazol, o sus composiciones, incluyen, pero no se limitan a, asma (por ejemplo, asma atópica, asma alérgica, asma atópica mediada por IgE bronquial, asma no atópica), asma bronquial, asma no alérgica, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por trastornos fisiopatológicos, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por emoción, asma extrínseca causada por factores ambientales, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa causada o asociada con infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma incipiente, síndrome del lactante sibilante, bronquioneumonía, asma con tos variable o asma inducida por fármacos), aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), rinitis alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis perenne, rinitis vasomotora, goteo posnasal, sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda o crónica, y sinusitis etmoidal, frontal, maxilar o esfenoidal.

5 Como otro ejemplo, la artritis reumatoide (RA) generalmente produce hinchazón, dolor, pérdida de movimiento, y sensibilidad de las articulaciones diana en todo el cuerpo. La RA se caracteriza por un sinovio inflamado de forma crónica que está densamente poblado de linfocitos. La membrana sinovial, que generalmente tiene un grosor de una capa celular, se vuelve intensamente celular y asume una forma similar al tejido linfoide, que incluye células dendríticas, células T, B y NK, macrófagos y grupos de células plasmáticas. Este proceso, así como una gran cantidad de mecanismos inmunopatológicos, que incluyen la formación de complejos antígeno-inmunoglobulina, eventualmente dan como resultado la destrucción de la integridad de la articulación, lo que da como resultado deformidad, pérdida permanente de la función y/o erosión ósea en o cerca de la articulación. El compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir uno cualquiera, varios o todos estos síntomas de RA. De este modo, en el contexto de la RA, se considera que los compuestos proporcionan un beneficio terapéutico cuando se logra una reducción o mejora de cualquiera de los síntomas comúnmente asociados con la RA, independientemente de si el tratamiento da como resultado un tratamiento concomitante de la RA subyacente y/o una reducción en la cantidad de factor reumatoide circulante ("RF").

10 El American College of Rheumatology (ACR) ha desarrollado criterios para definir la mejora y la remisión clínica en la RA. Uno de tales parámetros, el ACR20 (criterios ACR para la mejora clínica del 20%), requiere una mejora del 20% en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas, así como una mejora del 20% en 3 de los siguientes 5 parámetros: evaluación global del paciente, evaluación global del médico, evaluación del dolor por parte del paciente, grado de discapacidad, y nivel de reactivo de fase aguda. Estos criterios se han ampliado para una mejora del 50% y 70% en ACR50 y ACR70, respectivamente. Otros criterios incluyen los criterios de Paulu y la progresión radiográfica (por ejemplo, puntuación de Sharp).

15 En algunas realizaciones, el beneficio terapéutico en pacientes que padecen RA se logra cuando el paciente exhibe un ACR20. En realizaciones específicas, se pueden lograr mejoras ACR de ACRC50 o incluso ACR70.

B. Formulaciones y administración

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos (o profármacos de los mismos) pueden fabricarse mediante procedimientos convencionales de mezclamiento, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulamiento, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más excipientes, diluyentes, portadores, adyuvantes o auxiliares fisiológicamente aceptables para proporcionar preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

25 El compuesto activo o profármaco puede formularse en las composiciones farmacéuticas *per se*, o en forma de un hidrato, solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable. Típicamente, tales sales son más solubles en disoluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también se pueden formar sales que tienen una solubilidad menor que los ácidos y bases libres correspondientes.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, que incluye, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, tal como i.v. o i.p., transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para la administración por inhalación o insufiamiento.

35 Para la administración tópica, el o los compuestos activos, hidrato, solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable o profármaco o profármacos se pueden formular como disoluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., como son bien conocidos en la técnica.

40 Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración por inyección, por ejemplo inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, oral transmucosal o pulmonar.

45 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones estériles, disoluciones o emulsiones del o de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en envases multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

50 Alternativamente, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, que incluye, pero no se limita a, agua estéril, libre de pirógenos, amortiguador, disolución de dextrosa, etc., antes de su uso. Con este fin, el o los compuestos activos pueden secarse por cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización, y reconstituirse antes de su uso.

Para la administración transmucosal, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Tales penetrantes son conocidos en la técnica.

55 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como: agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o

hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); y/o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden revestirse por métodos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas o revestimientos entéricos.

5 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, elixires, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como: agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo, o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, conservantes, aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según corresponda.

15 Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo o profármaco, como es bien sabido.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados de manera convencional.

20 Para las vías de administración rectales y vaginales, el o los compuestos activos se pueden formular como disoluciones (para enemas de retención), supositorios o ungüentos que contienen bases de supositorios convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

25 Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflamiento, el o los compuestos activos, hidrato, solvato, N-óxido, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco o profármacos pueden administrarse convenientemente en forma de aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) se pueden formular con una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

30 Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa adecuada para administración nasal que usa dispositivos de pulverización nasal disponibles en el mercado incluye los siguientes ingredientes: compuesto activo o profármaco (0,5 20 mg/ml); cloruro de benzalconio (0,1 0,2 mg/ml); polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0,5 5 mg/ml); carboximetilcelulosa sódica o celulosa microcristalina (1 15 mg/ml); feniletanol (14 mg/ml); y dextrosa (20 50 mg/ml). El pH de la suspensión final puede ajustarse para oscilar de alrededor de pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de alrededor de pH 5,5.

35 Otro ejemplo específico de una suspensión acuosa adecuada para la administración de los compuestos por inhalación contiene 20 mg/ml de compuesto o profármaco, 1% (v/v) de Polisorbato 80 (TWEEN® 80), citrato 50 mM y/o cloruro de sodio al 0,9%.

40 Para la administración ocular, el o los compuestos activos o profármacos pueden formularse como una disolución, emulsión, suspensión, etc., adecuada para la administración al ojo. En la técnica se conoce una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Ejemplos específicos no limitantes se describen en las patentes U.S. n^{os} 6.261.547; 6.197.934; 6.056.950; 5.800.807; 5.776.445; 5.698.219; 5.521.222; 5.403.841; 5.077.033; 4.882.150; y 4.738.851, que se incorporan aquí como referencia.

45 Para un suministro prolongado, el o los compuestos activos o profármacos pueden formularse como una preparación de depósito para administración por implantación o inyección intramuscular. El ingrediente activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Alternativamente, se pueden usar sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco adhesivo o parche que libera lentamente el o los compuestos activos para la absorción percutánea. Para este fin, se pueden usar potenciadores de permeación para facilitar la penetración transdérmica del o de los compuestos activos. Los parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes U.S. n^{os} 5.407.713; 5.352.456; 5.332.213; 5.336.168; 5.290.561; 5.254.346; 5.164.189; 5.163.899; 5.088.977; 5.087.240; 5.008.110; y 4.921.475, que se incorporan aquí como referencia.

55 Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar el o los compuestos activos o profármacos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos, tal como el dimetilsulfóxido (DMSO), aunque generalmente a costa de una mayor toxicidad.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse, si se desea, en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el o los compuestos activos. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

5 C. Dosis

El compuesto de benzazol o las combinaciones de compuestos de benzazol generalmente se usarán en una cantidad eficaz para lograr el resultado deseado, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir una afección particular. El o los compuestos de benzazol, o sus composiciones, se pueden administrar terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico, o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. El beneficio terapéutico significa la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente, de modo que el paciente informa de una mejora en la sensación o condición, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando la respuesta alérgica subyacente se erradica o mejora, sino también cuando el paciente informa de una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la alergia después de exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después del inicio de un ataque asmático, o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejora.

Como saben los expertos en la técnica, la dosificación preferida de compuestos de benzazol también dependerá de diversos factores, que incluyen la edad, el peso, el estado general de salud y la gravedad de la condición del paciente o sujeto a tratar. Es posible que la dosis también deba adaptarse al sexo del individuo y/o la capacidad pulmonar del individuo, cuando se administra por inhalación. La dosis también puede adaptarse a las personas que padecen más de una afección, o a aquellas personas que tienen afecciones adicionales que afectan la capacidad pulmonar y la capacidad de respirar normalmente, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía e infecciones respiratorias. La dosificación y la frecuencia de administración del o de los compuestos de benzazol o sus composiciones también dependerán de si el o los compuestos de benzazol están formulados para el tratamiento de episodios agudos de una afección o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Una persona de pericia normal en la técnica podrá determinar la dosis óptima para un individuo en particular.

Para la administración profiláctica, el compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, se pueden administrar a un paciente o sujeto en riesgo de desarrollar una de las afecciones descritas previamente. Por ejemplo, si se desconoce si un paciente o sujeto es alérgico a un fármaco en particular, el compuesto de benzazol, las combinaciones de compuestos de benzazol, o sus composiciones, se pueden administrar antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Alternativamente, la administración profiláctica se puede utilizar para evitar o mejorar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, un compuesto o compuestos de benzazol, o una composición del mismo, se pueden administrar a una persona alérgica antes de la exposición esperada al alérgeno. Un compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, también se pueden administrar profilácticamente a individuos sanos que están expuestos repetidamente a agentes conocidos por una de las enfermedades descritas anteriormente, para prevenir la aparición del trastorno. Por ejemplo, un compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, se pueden administrar a un individuo sano que está expuesto repetidamente a un alérgeno que se sabe que induce alergias, tal como látex, en un esfuerzo por evitar que el individuo desarrolle una alergia. Alternativamente, un compuesto de benzazol, combinaciones de compuestos de benzazol, o composiciones de los mismos, se pueden administrar a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenan ataques de asma, para disminuir la gravedad de un episodio asmático o evitarlo por completo.

Las dosis eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosis inicial para uso en sujetos para lograr una concentración circulante en sangre o suero del compuesto activo que esté en o por encima de una IC_{50} o EC_{50} del compuesto particular, según se mide en un ensayo *in vitro*. Las dosis se pueden calcular para lograr tales concentraciones circulantes en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular. Fingl & Woodbury, "General Principles," en: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, páginas 1-46, Pergamon Press, y las referencias allí citadas, proporcionan orientación adicional sobre las dosis eficaces.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos tienen una EC_{50} de más de 0 a 20 μM , tal como de más de 0 a 10 μM , de más de 0 a 5 μM , de más de 0 a 1 μM , de más de 0 a 0,5 μM , o de más de 0 a 0,1 μM .

Las dosis iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los modelos animales útiles para evaluar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son bien conocidos en la técnica. Los modelos animales adecuados de hipersensibilidad o reacciones alérgicas se describen en Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discusión 34-38 y Tumas et al., (2001), J. Allergy

Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Los modelos animales adecuados de rinitis alérgica se describen en Szelenyi et al., (2000), *Arzneimittelforschung* 50(11): 1037-42; Kawaguchi et al., (1994), *Clin. Exp. Allergy* 24(3):238-244 y Sugimoto et al., (2000), *Immunopharmacology* 48(1):1-7. Las personas de pericia normal en la técnica pueden adaptar dicha información para determinar las dosis adecuadas para la administración humana.

- 5 Las cantidades de dosificación de los compuestos de benzazol descritos estarán típicamente en el intervalo de más de 0 mg/kg/día, tal como 0,0001 mg/kg/día o 0,001 mg/kg/día o 0,01 mg/kg/día, hasta al menos 100 mg/kg/día. Más típicamente, la dosis (o cantidad eficaz) puede oscilar de 0,0025 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg, administrada al menos una vez al día, tal como de 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg, o de 0,05 mg/kg a 0,15 mg/kg. La dosis diaria total generalmente oscila de 0,1 mg/kg a 5 mg/kg, o a 20 mg/kg por día, tal como de 0,5 mg/kg a 10 mg/kg por día, o de 0,7 mg/kg por día a 2,5 mg/kg/día. Las cantidades de dosificación pueden ser mayores o menores dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto de benzazol, su biodisponibilidad, el modo de administración, y diversos factores explicados anteriormente.

- 15 La cantidad de dosificación y el intervalo de dosificación se pueden ajustar para que los individuos proporcionen niveles plasmáticos del compuesto de benzazol que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez al día, varias veces al día, una vez a la semana, varias veces a la semana (por ejemplo, cada dos días), una vez por mes, varias veces al mes, o una vez al año, dependiendo de, entre otros, el modo de administración, la indicación específica que se está tratando, y el juicio del médico que prescribe. Las personas de pericia normal en la técnica podrán optimizar las dosis locales eficaces sin experimentación excesiva.

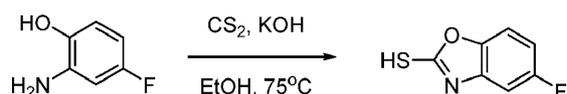
- 20 Las composiciones que comprenden uno o más de los compuestos de benzazol descritos comprenden típicamente más de 0 hasta 99% del compuesto o compuestos de benzazol y/u otro agente terapéutico en porcentaje en peso total. Más típicamente, las composiciones que comprenden uno o más de los compuestos de benzazol descritos comprenden de 1 a 20 por ciento en peso total del compuesto de benzazol y otro agente terapéutico, y de 80 a 99 por ciento en peso de un aditivo farmacéuticamente aceptable.

- 25 Preferiblemente, el compuesto de benzazol, las combinaciones de compuestos de benzazol, o sus composiciones, proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto de benzazol se puede determinar utilizando procedimientos farmacéuticos estándar. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos de benzazol que exhiben altos índices terapéuticos.

30 IV. Ejemplos

Ejemplo 1

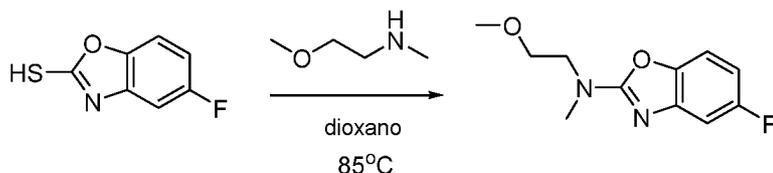
Preparación de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-tiol



- 35 Una disolución de 2-amino-4-fluorofenol (10 g, 78,8 mmoles), disulfuro de carbono (35 ml) e hidróxido de potasio (5,3 g, 94,6 mmoles) en etanol (200 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y entonces se diluyó con agua. Esta disolución se neutralizó con HCl 1 M, y después se lavó con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *a vacío* dando 9,3 g (70% de rendimiento) del 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-tiol deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,51 (ddd, *J* = 8,8, 4,2, 0,6 Hz, 1H), 7,150-7,04 (m, 2H), 3,31 (s a, 1H). LC-MS (*m/z*): 170,2.

40 Ejemplo 2

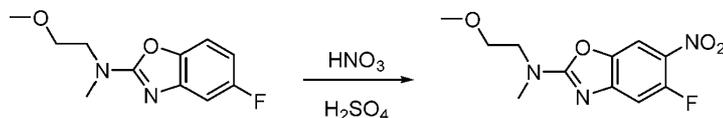
Preparación de 5-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzo[d]oxazol-2-amina



- 45 Una disolución de 5-fluorobenzo[d]oxazol-2-tiol (1,17 g, 6,92 mmoles) y (2-metoxietil)metilamina (3,7 ml, 34,1 mmoles) en dioxano (6 ml) se calentó a 85°C durante la noche. La reacción se concentró hasta sequedad, y el producto resultante, 5-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzo[d]oxazol-2-amina, se usó en bruto.

Ejemplo 3

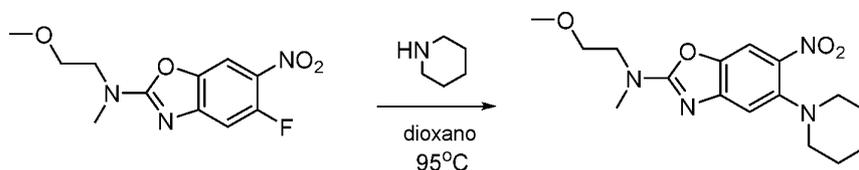
Preparación de 5-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metil-6-nitrobenzo[d]oxazol-2-amina



5 A una disolución de 5-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metil-6-nitrobenzo[d]oxazol-2-amina (6,92 mmoles) en H₂SO₄ (9 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió gota a gota HNO₃ fumante (600 μ l). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó suavemente a 35°C durante la noche. La reacción se completó cuando se monitorizó por LC-MS, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo y se basificó mediante la adición de NaOH 4 M hasta pH 9. El sólido formado se filtró y se secó dando el producto deseado N-(2-metoxietil)-N-metil-6-nitro-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-2-amina (1,25 g, 4,62 mmoles) con un rendimiento del 67%.

Ejemplo 4

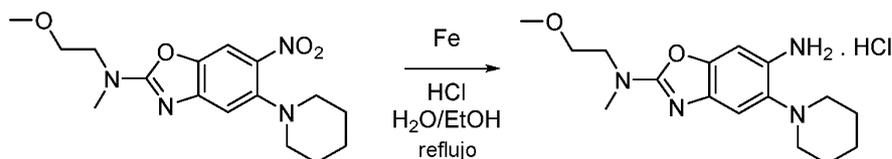
Preparación de N-(2-metoxietil)-N-metil-6-nitro-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-2-amina



15 Una disolución de 5-fluoro-N-(2-metoxietil)-N-metil-6-nitrobenzo[d]oxazol-2-amina (1,24 g, 4,63 mmoles), piperidina (915 μ l, 9,26 mmoles) en dioxano (40 ml) se calentó a 95°C durante 5 horas. Al enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se concentró *a vacío* y se purificó por cromatografía en gel de Si eluyendo con 0-90% de acetato de etilo en hexanos. El producto deseado de N-(2-metoxietil)-N-metil-6-nitro-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-2-amina eluyó al 35% de EtOAc/Hex dando 1,22 g (79% rendimiento). LC-MS (m/z): 335,3.

Ejemplo 5

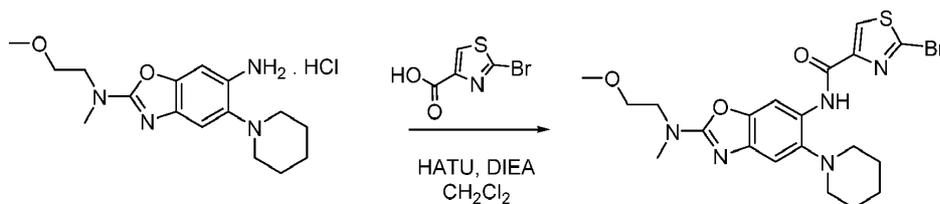
20 Preparación de hidrocloruro de N2-(2-metoxietil)-N2-metil-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-2,6-diamina



25 A una disolución de N-(2-metoxietil)-N-metil-6-nitro-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-2-amina (1,22 g, 3,65 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (600 μ l) en agua (1 ml) y etanol (20 ml) se añadió polvo de hierro (2 g, 36,5 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante alrededor de 1 hora, cuando la reacción se completó mediante monitorización por LC-MS. La mezcla se filtró a través de celite, se concentró *a vacío*, y se usó como bruto. LC-MS (m/z): 305,7.

Ejemplo 6

Preparación de 2-bromo-N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida

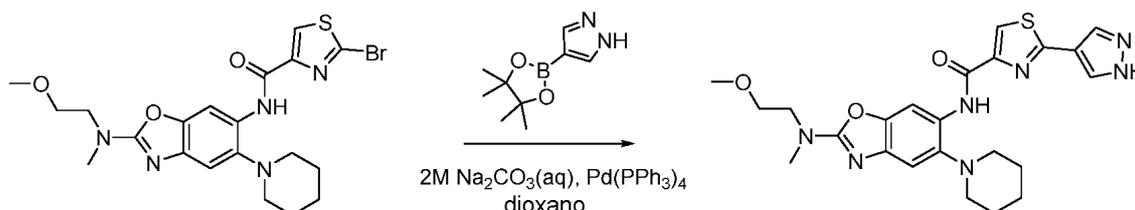


30 Una disolución de hidrocloruro de N2-(2-metoxietil)-N2-metil-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-2,6-diamina (170 mg, 0,5 mmoles), ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (125 mg, 0,6 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (435 μ l, 2,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró *a vacío*, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, con disolución saturada de NaHCO₃, y con salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, la disolución se concentró *a vacío* y se purificó mediante cromatografía en gel de Si eluyendo con 0-100% de

acetato de etilo en hexanos. El producto eluyó a 80-100% de EtOAc/Hex dando 2-bromo-N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida (204 mg, 0,413 mmoles, 83% de rendimiento) como un sólido caqui pálido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,65 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 4H), 1,77 (p, $J = 6,0$ Hz, 4H), 1,63 - 1,52 (m, 2H). LC-MS (m/z): 494,8.

Ejemplo 7

Preparación de N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida (1-51)



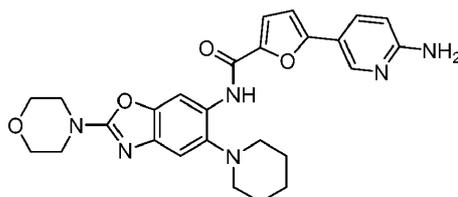
10 En un vial de microondas se preparó una mezcla de 2-bromo-N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida (75 mg, 0,15 mmoles), éster pinacólico de ácido pirazol-4-borónico (87 mg, 0,45 mmoles), y disolución acuosa 2M de Na_2CO_3 (225 μl , 0,45 mmoles) en dioxano (3,5 ml). Después de purgar la vasija con nitrógeno gaseoso, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 0,015 mmoles), y la reacción se calentó en un microondas a 120°C durante 1 hora, monitorizando por LC-MS. La mezcla se filtró a través de celite, y el disolvente se concentró. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en gel de Si eluyendo con 0-12% de NH_3 2 M/MeOH en CH_2Cl_2 . Este sólido se trituró adicionalmente con EtOAc para producir N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida (38 mg, 0,079 mmoles, 53% de rendimiento).

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,65 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 4H), 1,87 - 1,76 (m, 4H), 1,66 - 1,55 (m, 2H). LC-MS (m/z): 482,6

Ejemplo 8

Los compuestos I-1 a I-55 se prepararon de manera similar a los Ejemplos 1-7 anteriores. Los datos de caracterización para los compuestos I-1 a I-54 se proporcionan a continuación.

25 I-1: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,70 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,80 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 1,76 (p, $J = 5,7$ Hz, 4H), 1,58 (s a, 2H).

30 LCMS (m/z): 489,7 (MH^+).

I-2: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)furan-2-carboxamida.

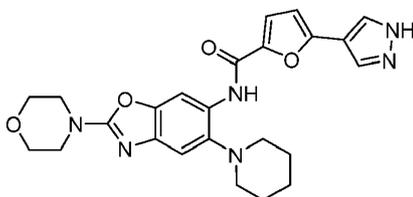


ES 2 811 136 T3

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 4H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,83 (p, *J* = 5,8 Hz, 4H), 1,61 (s a, 2H).

LCMS (m/z): 513,8 (MH⁺).

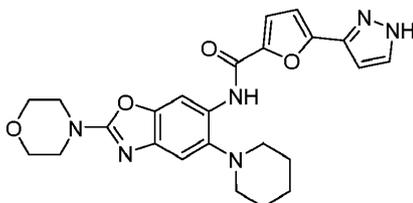
5 I-3: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 4H), 3,58 - 3,51 (m, 4H), 2,84 - 2,77 (m, 4H), 1,77 (p, *J* = 5,8 Hz, 4H), 1,59 (s a, 2H).

10 LCMS (m/z): 463,7 (MH⁺).

I-4: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida.

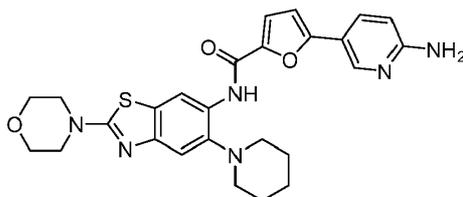


¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,66 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 4H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 2,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,80 (p, 5,8 Hz, 4H), 1,59 (s a, 2H).

15

LCMS (m/z): 463,7 (MH⁺).

I-5: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)furan-2-carboxamida.

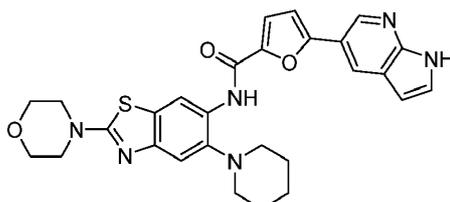


¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,77 (s a, 4H), 1,58 (s a, 2H).

20

LCMS (m/z): 505,7 (MH⁺).

I-6: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)furan-2-carboxamida.

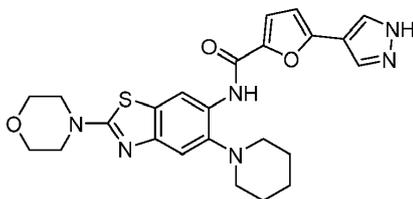


25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 4H), 3,51 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,86 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 1,83 (s a, 4H), 1,61 (s a, 2H).

ES 2 811 136 T3

LCMS (m/z): 529,9 (MH⁺).

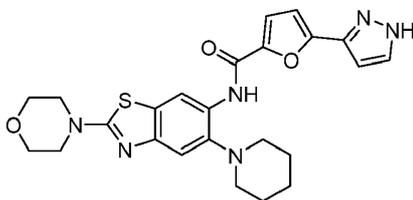
I-7: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,77 (s a, 4H), 1,59 (s a, 2H).

LCMS (m/z): 479,7 (MH⁺).

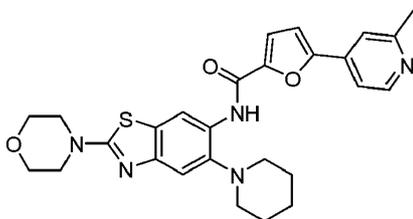
I-8: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida.



10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,80 (s a, 4H), 1,59 (s a, 2H).

LCMS (m/z): 479,7 (MH⁺).

I-9: 5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)furan-2-carboxamida.



15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 4H), 3,54 - 3,48 (m, 4H), 2,85 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,79 (s a, 4H), 1,61 (s a, 2H).

LCMS (m/z): 504,7 (MH⁺).

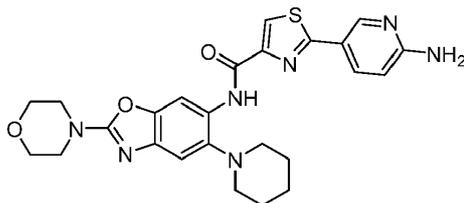
20 I-10: 5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida.



¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 4H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,80 (s a, 4H), 1,61 (s a, 2H).

25 LCMS (m/z): 488,7 (MH⁺).

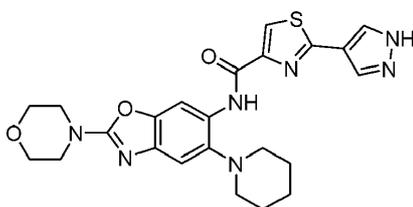
I-11: 2-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida.



5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,7$, 2,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 4H), 3,58 - 3,53 (m, 4H), 2,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 1,80 (s a, 4H), 1,59 (s a, 2H).

LCMS (m/z): 506,6 (MH $^+$).

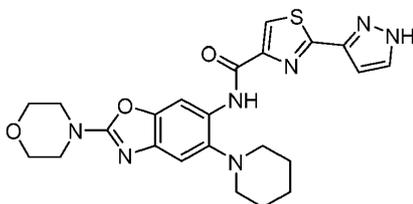
I-12: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.



10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,59 - 3,53 (m, 4H), 2,81 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H), 1,81 (s a, 4H), 1,61 (s a, 2H).

LCMS (m/z): 480,7 (MH $^+$).

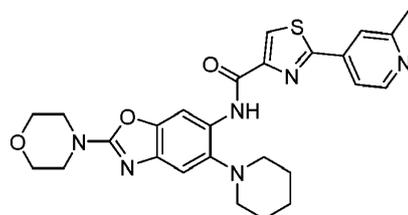
I-13: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida.



15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (dd, $J = 2,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,76 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 4H), 3,58 - 3,53 (m, 4H), 2,81 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 1,83 (s, 4H), 1,61 (s, 2H).

LCMS (m/z): 480,7 (MH $^+$).

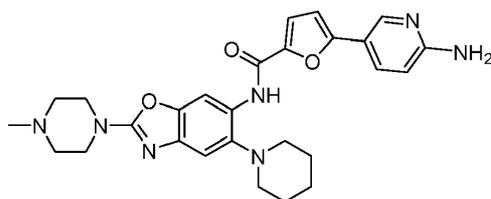
I-14: 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida.



20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 5,2$, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,58 - 3,53 (m, 4H), 2,82 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,83 (s, 4H), 1,63 (s, 2H).

LCMS (m/z): 505,7 (MH $^+$).

25 I-15: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 4H), 2,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,40 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,76 (s, 4H), 1,58 (s, 2H).

5 LCMS (m/z): 502,8 (MH $^+$).

I-16: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.

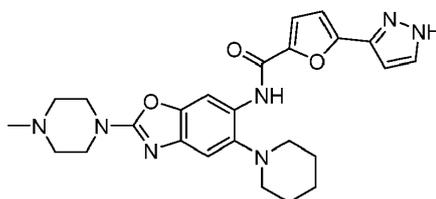


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,57 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,41 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,77 (s a, 4H), 1,59 (s a, 2H).

10

LCMS (m/z): 476,8 (MH $^+$).

I-17: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida.

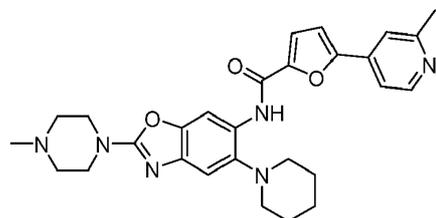


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,57 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,40 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s a, 4H), 1,60 (s a, 2H).

15

LCMS (m/z): 476,8 (MH $^+$).

I-18: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida.

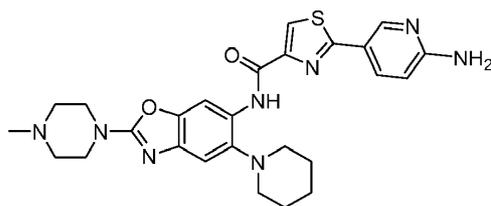


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,82 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,40 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 4H), 1,61 (s, 2H).

20

LCMS (m/z): 501,7 (MH $^+$).

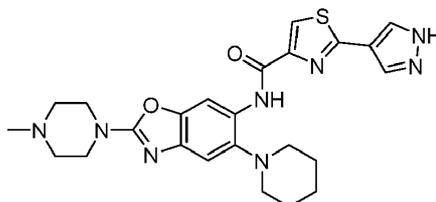
I-19: 2-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,7$, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,40 (t, $J = 5,0$ Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s a, 4H), 1,59 (s a, 2H).

5 LCMS (m/z): 519,7 (MH $^+$).

I-20: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.

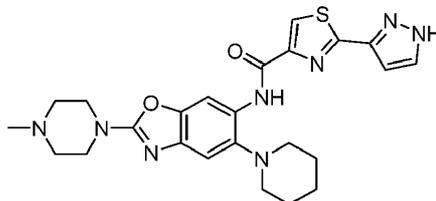


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,57 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,81 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,41 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (p, $J = 5,7$ Hz, 5H), 1,60 (s a, 2H).

10

LCMS (m/z): 493,7 (MH $^+$).

I-21: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida.

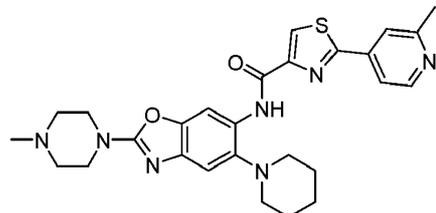


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,62 - 3,52 (a m, 4H), 2,86 - 2,77 (a m, 4H), 2,45 - 2,38 (a m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,83 (s, 4H), 1,62 (s a, 2H).

15

LCMS (m/z): 493,8 (MH $^+$).

I-22: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida.

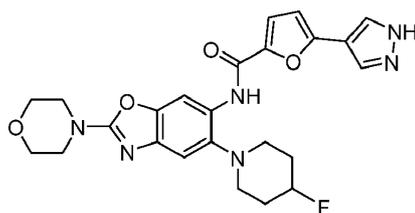


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,61 - 3,55 (a m, 4H), 2,86 - 2,80 (a m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,41 (s a, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,83 (s a, 4H), 1,65 (s a, 2H).

20

LCMS (m/z): 518,7 (MH $^+$).

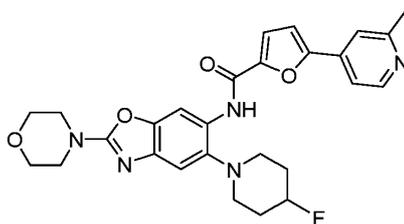
I-23: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,25 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,86 (a d, $J = 48,3$ Hz, 1H), 3,73 - 3,67 (a m, 4H), 3,58 - 3,52 (a m, 4H), 3,04 - 2,93 (a m, 2H), 2,88 - 2,75 (a m, 1H), 2,21 - 1,90 (a m, 1H).

5 LCMS (m/z): 481,8 (MH $^+$).

I-24: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida.



10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,88 (a d, $J = 48,0$ Hz, 1H), 3,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,05 - 2,96 (a m, 2H), 2,88 - 2,80 (a m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,21 - 1,95 (a m, 4H).

LCMS (m/z): 506,7 (MH $^+$).

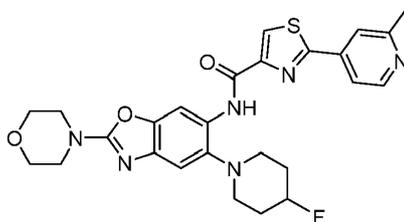
I-25: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.



15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,43 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,88 (a d, $J = 48,7$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,04 - 2,93 (a m, 2H), 2,90 - 2,78 (a m, 2H), 2,24 - 2,00 (a m, 4H).

LCMS (m/z): 498,7 (MH $^+$).

I-26: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida.



20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,88 (a d, $J = 48,4$ Hz, 1H), 3,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,07 - 2,94 (a m, 2H), 2,90 - 2,79 (a m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,25 - 1,98 (a m, 4H).

LCMS (m/z): 523,8 (MH $^+$).

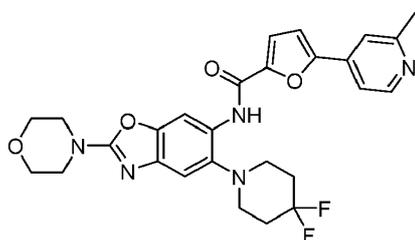
I-27: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,27 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,55 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,98 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,31 - 2,14 (a m, 4H).

5 LCMS (m/z): 499,7 (MH $^+$).

I-28: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida.

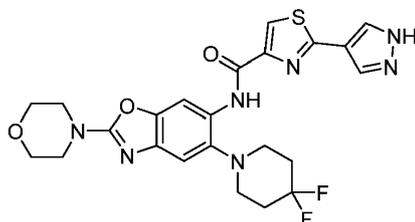


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,99 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,30 - 2,16 (a m, 4H).

10

LCMS (m/z): 524,8 (MH $^+$).

I-29: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.

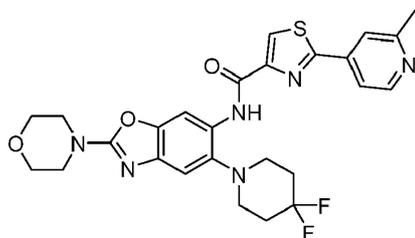


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,56 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,99 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 2,36 - 2,21 (a m, 4H).

15

LCMS (m/z): 516,6 (MH $^+$).

I-30: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida.

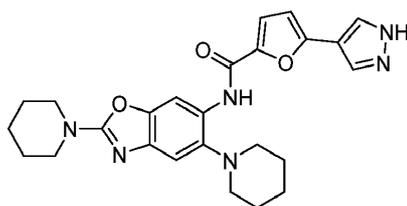


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,57 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,01 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,34 - 2,20 (a m, 4H).

20

LCMS (m/z): 541,9 (MH $^+$).

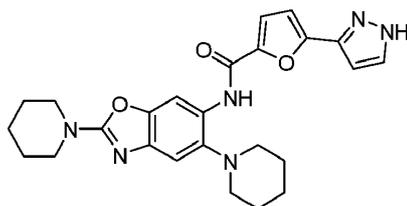
I-31: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,56 (s a, 4H), 2,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 1,77 (s a, 4H), 1,60 (s a, 8H).

LCMS (m/z): 461,7 (MH $^+$).

- 5 I-32: N-(2,5-di(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)-5-(1H-pirazol-3-yl)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,56 (s a, 4H), 2,80 (s a, 4H), 1,80 (s a, 4H), 1,59 (s a, 8H).

LCMS (m/z): 461,7 (MH $^+$).

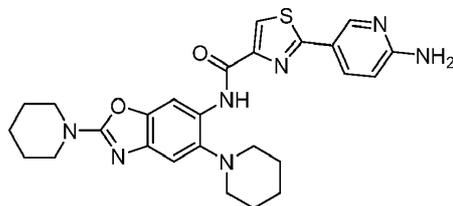
- 10 I-33: N-(2,5-di(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)-5-(2-metilpiridin-4-yl)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 3,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 3,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 4H), 2,84 - 2,80 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,84 - 1,78 (m, 4H), 1,63 - 1,54 (m, 8H).

- 15 LCMS (m/z): 486,8 (MH $^+$).

I-34: 2-(6-aminopiridin-3-yl)-N-(2,5-di(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)tiazol-4-carboxamida.

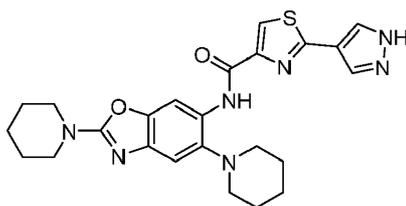


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,75 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,54 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 2,84 - 2,76 (m, 4H), 1,84 - 1,75 (m, 4H), 1,65 - 1,52 (m, 8H).

- 20 LCMS (m/z): 504,3 (MH $^+$).

I-35: N-(2,5-di(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)-2-(1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida.

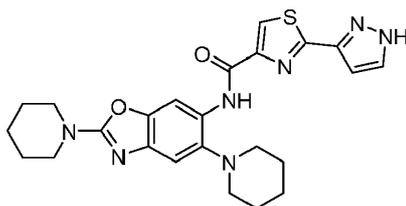
I-35: N-(2,5-di(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)-2-(1H-pirazol-4-yl)tiazol-4-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,42 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 2,84 - 2,77 (m, 4H), 1,86 - 1,75 (m, 4H), 1,60 (s a, 8H).

LCMS (m/z): 478,7 (MH^+).

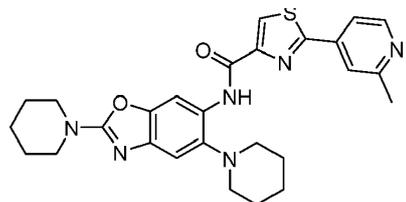
- 5 I-36: N-(2,5-di(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)-2-(1H-pyrazol-3-yl)thiazol-4-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,40 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 2,85 - 2,77 (m, 4H), 1,86 - 1,79 (m, 4H), 1,60 (s a, 8H).

LCMS (m/z): 478,7 (MH^+).

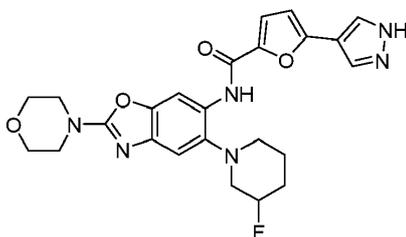
- 10 I-37: N-(2,5-di(piperidin-1-yl)benzo[d]oxazol-6-yl)-2-(2-metilpiridin-4-yl)thiazol-4-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,78 (s, 1H), 8,68 - 8,59 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 1,83 (c, $J = 6,8, 5,6$ Hz, 4H), 1,60 (s a, 8H).

LCMS (m/z): 503,7 (MH^+).

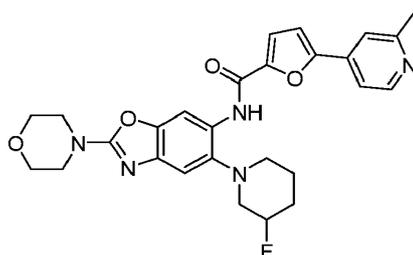
- 15 I-38: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-yl)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-yl)-5-(1H-pirazol-4-yl)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,22 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 47,0$ Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 4H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,09 - 1,65 (m, 4H).

- 20 LCMS (m/z): 481,7 (MH^+).

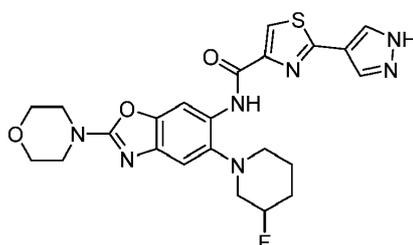
I-39: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-yl)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-yl)-5-(2-metilpiridin-4-yl)furan-2-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 4,97 (d, $J = 47,4$ Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 4H), 3,59 - 3,53 (m, 4H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,13 - 1,69 (m, 4H).

5 LCMS (m/z): 506,9 (MH $^+$).

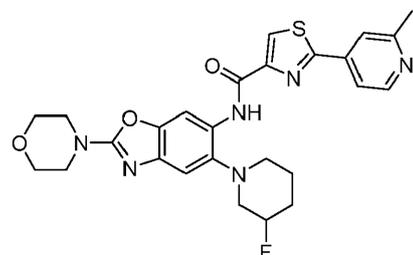
I-40: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-yl)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.



10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,39 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,97 (d, $J = 47,2$ Hz, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,21 (dd, $J = 25,5, 11,5$ Hz, 1H), 3,09 - 2,98 (a m, 1H), 2,84 - 2,67 (a m, 2H), 2,11 (s a, 1H), 2,01 - 1,81 (m, 2H), 1,71 (s a, 1H).

LCMS (m/z): 498,7 (MH $^+$).

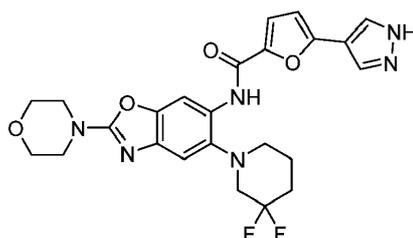
I-41: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-yl)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida.



15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,62 (m, $J = 5,8$ Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,99 (d, $J = 50,0$ Hz, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 3,61 - 3,53 (m, 4H), 3,28 - 3,13 (a m, 1H), 3,12 - 2,99 (a m, 1H), 2,86 - 2,69 (a m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,12 (s a, 1H), 2,02 - 1,79 (a m, 2H), 1,72 (s a, 1H).

LCMS (m/z): 523,9 (MH $^+$).

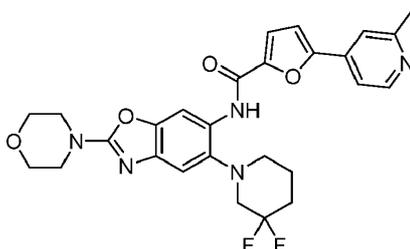
I-42: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,23 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 4H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 3,20 (a t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,89 - 2,82 (a m, 2H), 2,16 - 2,04 (a m, 2H), 1,95 - 1,87 (a m, 2H).

LCMS (m/z): 499,7 (MH⁺).

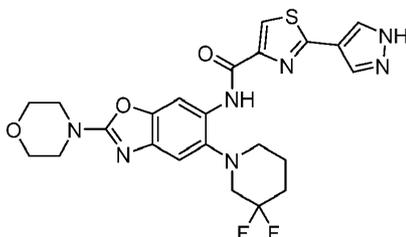
I-43: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida.



5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 4H), 3,61 - 3,54 (m, 4H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,92 - 2,86 (a m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,20 - 2,03 (a m, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 2H).

LCMS (m/z): 524,8 (MH⁺).

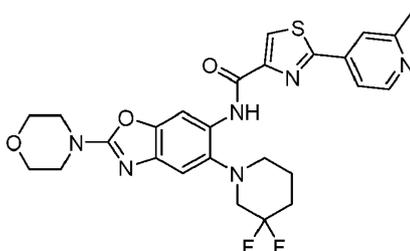
I-44: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.



10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,39 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,60 - 3,54 (m, 4H), 3,25 (a d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,78 (s a, 2H), 2,16 - 1,90 (a m, 4H).

LCMS (m/z): 516,6 (MH⁺).

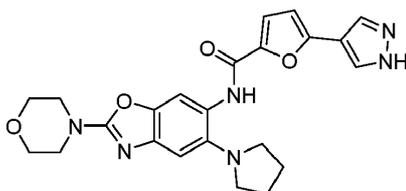
I-45: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida.



15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,67 - 8,58 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,59 - 3,54 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,81 (s, 0H), 2,58 (s, 3H), 2,23 - 2,00 (m, 0H), 1,95 (s, 2H).

LCMS (m/z): 541,7 (MH⁺).

I-46: N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 4H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 3,10 - 3,05 (a m, 4H), 1,95 - 1,88 (a m, 4H).

LCMS (m/z): 449,7 (MH⁺).

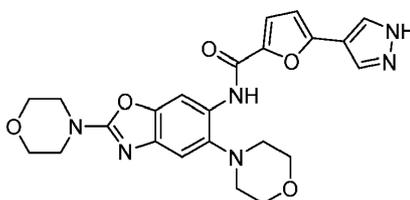
I-47: N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.



5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,40 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 3,06 - 2,99 (a m, 4H), 2,00 - 1,96 (a m, 4H).

LCMS (m/z): 466,6 (MH⁺).

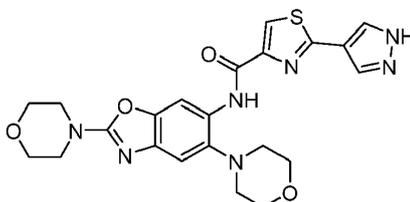
I-48: N-(2,5-dimorfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,28 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 4H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,59 - 3,53 (m, 4H), 2,90 - 2,82 (m, 4H).

LCMS (m/z): 465,7 (MH⁺).

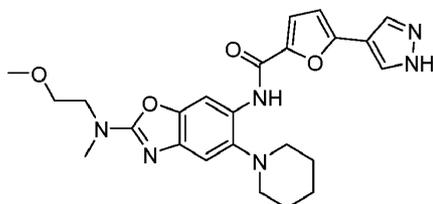
I-49: N-(2,5-dimorfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.



15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,45 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 4H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,60 - 3,52 (m, 4H), 2,90 - 2,83 (m, 4H).

LCMS (m/z): 482,7 (MH⁺).

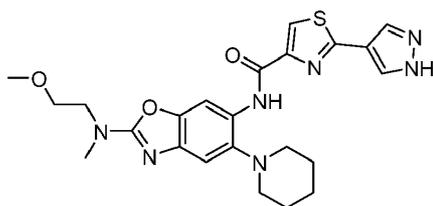
I-50: N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.



20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,26 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,65 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 4H), 1,82 - 1,73 (a m, 4H), 1,65 - 1,54 (a m, 2H).

LCMS (m/z): 465,7 (MH⁺).

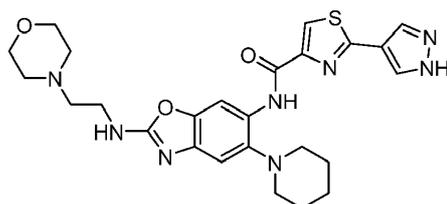
I-51: N-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,65 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 4H), 1,87 - 1,76 (m, 4H), 1,66 - 1,55 (m, 2H).

5 LCMS (m/z): 482,6 (MH $^+$).

I-52: N-(2-((2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.

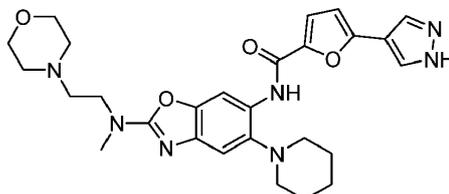


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 4H), 3,39 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 4H), 2,53 - 2,49 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 4H), 1,86 - 1,76 (m, 4H), 1,65 - 1,55 (m, 2H).

10

LCMS (m/z): 523,7 (MH $^+$).

I-53: N-(2-(metil(2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida.

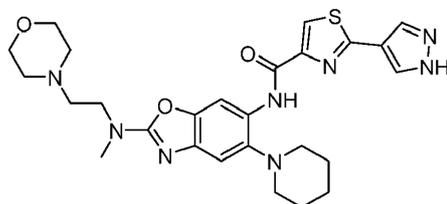


^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 3,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,84 - 2,76 (m, 4H), 2,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 4H), 1,82 - 1,71 (m, 4H), 1,63 - 1,54 (m, 2H).

15

LCMS (m/z): 520,7 (MH $^+$).

I-54: N-(2-(metil(2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,85 - 2,76 (m, 4H), 2,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,45 - 2,39 (m, 4H), 1,86 - 1,77 (m, 4H), 1,66 - 1,55 (m, 2H).

20

LCMS (m/z): 537,8 (MH $^+$).

Ejemplo 9

25 Ensayo de IL23p19 inducida por LPS en células THP-1 (cebas con IFN γ)

Materiales y equipo

Células THP-1 (ATCC, nº de cat. TIB-202), dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, nº de cat. D2650), RPMI 1640 (Cellgro, nº de cat. 10-040-CM), suero fetal bovino (Sigma, nº de cat. F4135), albúmina de suero bovino (BSA) (Sigma-Aldrich, nº de cat. A7906), LPS (Serotipo K-235, Sigma, Número de Producto L 2143), IFN γ (Peprotech, nº de cat. 300-02)

5 Anticuerpo de captura: ELISA de IL-23p19 humana (e-Bioscience, nº de cat. 14-7238-85), anticuerpo de detección: anticuerpo primario de ratón biotinilado anti-IL-12 (p40/p70) humana (e-Bioscience, nº de cat. 13-7129-85), secundario: estreptavidina conjugada con HRP (R&D Systems, nº de cat. DY998), 1x amortiguador de lavado PBST (comprimido de PBS-Tween) (VWR International, nº de cat.80058-558), amortiguador de bloqueo de ELISA (PBS con 1% de BSA), amortiguador de dilución de ELISA (PBS con 1% de BSA), inmunoplasmas negras MaxiSorp de fondo plano de 384 pocillos (Thermo Scientific, nº de cat. 12-565-346), placas de cultivo tisular blancas de fondo plano de 384 pocillos (Thermo Scientific, nº de cat. 12-565-343), sustrato quimioluminiscente Super Signal ELISA Pico (Thermo Scientific, nº de cat. 37070), reactivo Cell Titer Glo (Promega, nº de cat. G7573), control positivo, inhibidor de IKK2VI (Calbiochem, nº de cat.401483), lavadora de placas AquaMax 4000 (Molecular Devices), luminómetro, Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter.

15 **Método**

Estimulación de células THP-1:

El día 1, se sembraron 50 K células THP-1/pocillo y se cebaron con IFN γ (50 ng/ml) en placas de 384 pocillos durante alrededor de 18 horas en medio RPMI con 10% de FBS. El día 2, el compuesto se diluyó en serie en DMSO a partir de 5 mM en diluciones de 3 veces, y luego se diluyó 1:125 en medio RPMI con 10% de FBS. Se añadieron 50 μ l/pocillo de compuesto 2x a 50 μ l/pocillo de células THP-1 (cebadas con IFN γ) por duplicado en placas de cultivo tisular de 384 pocillos. Las células se incubaron previamente con el compuesto durante 1 hora a 37°C, 5% de CO $_2$, antes de la adición de 10 μ l/pocillo de 11x LPS para dar una concentración final de 1 μ g/ml de LPS. El día 3, después de la estimulación durante 18 horas a 37°C, 5% de CO $_2$, la placa de ensayo se centrifugó, y se recogieron 70 μ l/pocillo de sobrenadante. La proteína IL-23p19 en 70 μ l/pocillo de sobrenadante se midió mediante ELISA de sándwich, y se añadieron 25 μ l/pocillo de reactivo Cell Titer Glo a las células restantes para medir la toxicidad del compuesto.

ELISA de sándwich de IL-23p19 humana:

Las placas Maxisorp inmuno ELISA se revistieron previamente con 25 μ l/pocillo de anticuerpo de captura anti-IL-23p19 (2,5 μ g/ml) en PBS durante la noche a temperatura ambiente. Después de lavar con 1x PBST, las placas se bloquearon usando 100 μ l/pocillo de BSA al 1% en PBS durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con 1x PBST, y se añadieron 70 μ l/pocillo de sobrenadante. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación y se lavaron tres veces con 1x PBST. Se añadieron 25 μ l/pocillo de anticuerpo de detección marcado con biotina anti-IL-12(p40/p70) (100 ng/ml) en PBS con 1% de BSA, y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación. Después de lavar tres veces con 1x PBST, se añadieron 25 μ l/pocillo de estreptavidina-HRP (1:200) en PBS con 1% de BSA, y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos con agitación. Las placas se lavaron tres veces con 1x PBST, y se añadieron 25 μ l/pocillo de sustrato quimioluminiscente Super Signal ELISA Pico. Las placas se leyeron con un luminómetro, y los valores de quimioluminiscencia se introdujeron en Athena (Rigel) para el ajuste de la curva, el cálculo de EC $_{50}$, y el almacenamiento en la base de datos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 10

40 Identificación de compuestos usando células DC

Materiales

Células PBMC humanas (All Cells, nº de cat. PB002)

Medio de crecimiento RPMI que contiene 10% de FBS

IFN γ (Peprotech, nº de cat. 300-02)

45 GMCSF (Peprotech, nº de cat. 300-03) e IL4 (Peprotech nº de cat. 200-04)

Placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente (Fisher, nº de cat. 07-200-587, Corning nº 3903)

LPS (Prepárese un lote de 2,5 mg/ml en PBS) de Sigma Aldrich (nº de cat. L2018-5MG)

Reactivo Cell Titer Glo (Promega, nº de cat. G7573)

Controles positivos, inhibidor de IKK2VI (Calbiochem, nº de cat. 401483)

Protocolo

I. Diferenciación de las PBMCs en células DC:

5 Las células PBMC humanas (400 millones) obtenidas del proveedor se transfirieron a un matraz T-175 que contenía 15 ml de medio RPMI (10% de FBS), y se incubaron durante 2 horas a 37°C. Después de 2 horas, se aspiraron cuidadosamente los medios que incluían células flotantes, y se añadieron 12 ml de medio RPMI reciente (10% de FBS) que contenía GM-CSF (100 ng/ml) e IL4 (20 ng/ml), y el matraz se mantuvo en una incubadora a 37°C durante 7 días.

10 Después de 3 días, se añadieron al matraz GM-CSF (100 ng/ml) e IL4 (20 ng/ml) recientes, y la incubación continuó. Después de 7 días, las células completamente diferenciadas se recogieron centrifugando (1200 rpm/5 min) y aspirando el medio. Las células se suspendieron en medio RPMI reciente (10% de FBS) que contenía 50 ng/ml de IFN γ (1000 U/ml), y después se sembraron en placas (50K/pocillo en 100 μ l) sobre una placa blanca de fondo transparente de 96 pocillos, y se dejaron en una incubadora a 37°C durante 24 horas.

II. Adición de compuestos:

15 Después de 24 horas de incubación, se añadieron 100 μ l de medio RPMI que contenía 2X compuesto de ensayo concentrado por pocillo al medio de cultivo celular anterior (la concentración final se convierte en 1X), y las placas se incubaron previamente durante 1 hora a 37°C antes de estimular con LPS.

Después de 1 hora de incubación previa de los compuestos, se añadieron 10 μ l por pocillo de disolución de LPS concentrada 20X en medio RPMI, para dar una concentración final de 1 μ g/ml. La mezcla se agitó, y las placas se incubaron a 37°C durante 18 horas adicionales.

20 Se recogieron con cuidado de cada pocillo 155 μ l del sobrenadante (sin que la punta toque el fondo del pocillo), y a los 50 μ l/pocillo restante de la placa de cultivo celular se añadieron 50 μ l de reactivo Cell Titer Glo. La mezcla se incubó durante 1-2 minutos en un agitador, y la placa se leyó para determinar la intensidad de luminiscencia para determinar la citotoxicidad de los compuestos. El sobrenadante de cultivo celular recogido anteriormente se usó para llevar a cabo el ELISA IL23 (65 μ l - Sobrenadante) y el ELISA de IL10 (90 μ l - Sobrenadante) como se describe a continuación.

25 **Ejemplo 11**

Protocolo de ELISA de IL-23 (p19/p40) humana (e-Biosciences)

Materiales:

Placas blancas opacas de 96 pocillos de alta unión (de Pierce, nº de cat. 15042);

1X PBS; 1x amortiguador de lavado TBST;

30 Disolución de bloqueo: 0,5% de caseína en PBS (de BDH, nº de cat. 440203H);

Disolución de dilución: 1% de BSA en PBS (10% de BSA de Fisher, nº de Cat. 37525);

Anticuerpo de captura: anticuerpo de rata anti-IL-23 (p19) humana (e-Biosciences, nº de cat. 14-7238-85);

Anticuerpo de detección: anticuerpo primario biotinilado de ratón anti-IL-12 (p40/p70) humana (e-biosciences, nº de cat. 13-7129-85);

35 Secundario: estreptavidina conjugada con HRP (R&D Systems, nº de cat. DY998);

IL-23 humana recombinante (e-biosciences, nº de cat. 34-8239) (Concentración inicial sugerida = 5 ng/ml en medio de cultivo celular RPMI);

Sobrenadante de cultivo celular (65 μ l de células THP-1 cebadas con IFN γ (50 ng/ml - 1000 U/ml) y estimuladas con SAC al 0,01%);

40 Sustrato quimioluminiscente SuperSignal ELISA Pico [Pierce, nº de cat. 37069].

Revestimiento de las placas:

A 10,5 ml de PBS se añadieron 50 μ l de anticuerpo de captura anti-IL23 (p19) (2,5 μ g/ml). La mezcla se mezcló bien, y se añadieron 100 μ l de la disolución de revestimiento a cada pocillo de las placas blancas de 96 pocillos de Pierce. Los pocillos se cubrieron y se incubaron toda la noche a 4°C.

ES 2 811 136 T3

Bloqueo de las placas:

Las placas revestidas con anticuerpo anti-IL23 (p19) se lavaron 2X usando TBST (útese un lavador de placas), y se bloquearon usando 200 µl de caseína al 0,5% durante 1,5-2 horas a temperatura ambiente con agitación.

Adición de sobrenadante y detección:

- 5 Las placas se lavaron 2X usando TBST, y el sobrenadante se transfirió (65 µl/pocillo) a la placa de 96 pocillos anterior previamente bloqueada/revestida con anticuerpo anti-IL23(p19), y se incubaron a temperatura ambiente durante 1,5 horas con agitación.

- 10 Las placas se lavaron 4X usando TBST (lavador de placas), y se añadió una disolución de anticuerpo de detección de 100 µl/pocillo preparada a partir de 2 µl de anticuerpo anti-IL-12 (p40/p70) marcado con biotina en 11 ml de disolución de 1% de BSA/PBS (dilución 1:5000). Las placas se incubaron durante 1 hora con agitación a temperatura ambiente.

Nuevamente, las placas se lavaron 4X con TBST, y se añadieron 100 µl de disolución de estreptavidina marcada con HRP (R&D Systems) (10 µl/10 ml de disolución de BSA al 1%), y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante otros 45 minutos con agitación.

- 15 Después de 45 minutos, las placas se lavaron con TBST 4X, y se añadieron 100 µl/pocillo de sustrato quimioluminiscente Super Signal ELISA Pico de Pierce (3,5 ml de A + 3,5 ml de B + 3,5 ml de agua MQ). Las placas se agitaron durante 1-2 minutos, y después se leyeron en un lector de placas. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Resultados de EC ₅₀ a partir de los ensayos descritos en los Ejemplos 9 y 11					
Compuesto	ELISA de IL23-p19, Dendríticas, LPS, 10pt EC ₅₀ (µM)	ELISA de IL23-p19, THP1-IFNy, LPS, 10pt EC ₅₀ (µM)	Compuesto	ELISA de IL23-p19, Dendríticas, LPS, 10pt EC ₅₀ (µM)	ELISA de IL23-p19, THP1-IFNy, LPS, 10pt EC ₅₀ (µM)
I-1	4,728	0,8979	I-29	0,1057	0,3022
I-2	9999	9999	I-30	9999	43,48
I-3	0,0391	0,0314	I-31	0,4438	0,1441
I-4	12,13	0,9006	I-32	24,1	1,781
I-5	0,2571	0,4316	I-33	9999	4454
I-6	13,99	40,53	I-34	9999	8,325
I-7	0,0136	0,026	I-35	0,6658	0,3212
I-8	9999	0,6142	I-36	9999	5,237
I-9	0,8967	52,09	I-37	9999	23,09
I-10	2,987	4,631	I-38	0,0141	0,0316
I-11	9999	228,5	I-39	8,074	0,3549
I-12	0,02	0,0539	I-40	0,041	0,025
I-13	9999	2,934	I-41	2,584	0,1474
I-14	17,91	10,22	I-42	0,0848	0,0606
I-15	1,688	73,05	I-43	2,624	0,3436
I-16	0,0322	0,0258	I-44	0,1008	0,0887
I-17	1,021	1,228	I-45	0,4023	0,3422

ES 2 811 136 T3

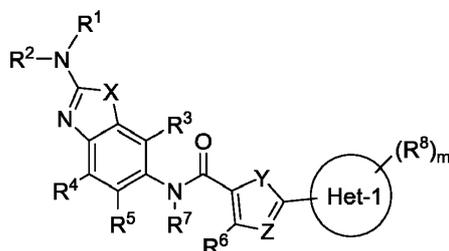
Resultados de EC ₅₀ a partir de los ensayos descritos en los Ejemplos 9 y 11					
Compuesto	ELISA de IL23-p19, Dendríticas, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	ELISA de IL23-p19, THP1-IFNy, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	Compuesto	ELISA de IL23-p19, Dendríticas, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	ELISA de IL23-p19, THP1-IFNy, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)
I-18	0,889	7,511	I-46	0,0375	0,0587
I-19	0,6743	0,9384	I-47	0,058	0,0213
I-20	0,018	0,0224	I-48	0,1231	0,0585
I-21	1,706	2,176	I-49	0,0481	0,0504
I-22	3,183	0,6772	I-50	0,0757	0,1326
I-23	0,1568	0,0757	I-51	0,0411	0,0742
I-24	5,774	1,08	I-52	0,0371	0,02
I-25	0,1215	0,0482	I-53	0,1213	0,1797
I-26	9999	1,183	I-54	0,0603	0,1057
I-27	0,7471	0,5275	I-55	0,0303	0,024
I-28	9999	9999			

En vista de las muchas realizaciones posibles a las que se pueden aplicar los principios de la invención descrita, debe reconocerse que las realizaciones ilustradas son solo ejemplos preferidos de la invención y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención. Más bien, el alcance de la invención está definido por las siguientes reivindicaciones.

5

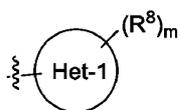
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula

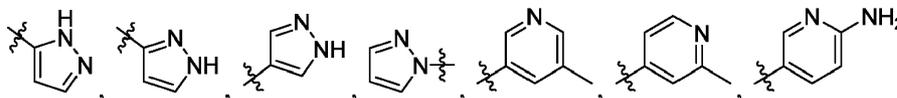


o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, N-óxido, o profármaco del mismo, en la que:

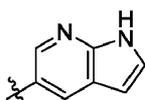
- 5 X es O o S;
 Y es O o S;
 Z es N o CR⁹;
 Het-1 es heteroarilo;
- 10 R¹ y R² son independientemente H, alifático, heteroalifático, heterociclilo, arilo, aralifático, o junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico;
- R³, R⁴, R⁶ y R⁹ son independientemente H, alifático, halo, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, sulfanilo, sulfinilo, o haloalquilo;
- R⁵ es amino, arilo o heteroarilo;
- 15 R⁷ es H, alifático, heteroalifático, heterociclilo, arilo o aralifático;
- cada R⁸ es independientemente alifático, halo, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, sulfanilo, sulfinilo o haloalquilo; y
- m es de 0 a 6;
- 20 y en la que
- amino se refiere al grupo -NH₂, -NHR o -NRR, en el que cada R se selecciona independientemente de H, alifático, heteroalifático, arilo o heterocíclico, o dos grupos R, junto con el nitrógeno unido a los mismos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente interrumpido con uno o dos grupos heteroatómicos; y
- 25 alifático se refiere a un resto hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido, que contiene de 1 a 25 átomos de carbono; en el que cada sustituyente opcional que sustituye uno o más átomos de hidrógeno es independientemente -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, haloalquilo, perhaloalquilo, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O)₂(M⁺)₂, -P(O)(O)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, en los que R⁶⁰ es alquilo de C₁₋₆; cada R⁷⁰ es independientemente, para cada aparición, hidrógeno o R⁶⁰; cada R⁸⁰ es independientemente, para cada aparición, R⁷⁰, o alternativamente, dos grupos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heteroalíclicilo de 3 a 7 miembros que incluye opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S, de los cuales N tiene opcionalmente H o sustitución alquímica de C₁-C₃; y cada M⁺ es un contraión con una sola carga positiva neta; y cualquiera de los dos átomos de hidrógeno en un solo carbono puede reemplazarse por =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ o =S.
- 35
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Het-1 es piridina, pirazol o pirrolo[2,3-b]piridina.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que



se selecciona de



o



5

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

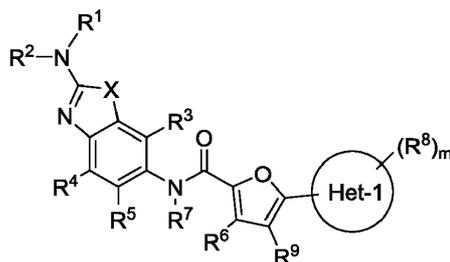
cada R^8 independientemente se selecciona de halo, haloalquilo de C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , -Oalquilo de C_{1-6} , amino o $-CH_2OP(O)(OR^{24})_2$; y

cada R^{24} es independientemente H, alquilo de C_{1-6} o un contraión que forma una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable con el resto de fosfato.

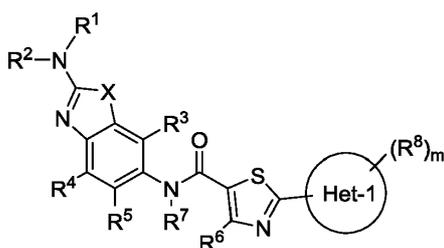
10

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que al menos un R^8 es $-NH_2$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CF_2H$ o $-CH_2CF_3$.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto tiene una fórmula

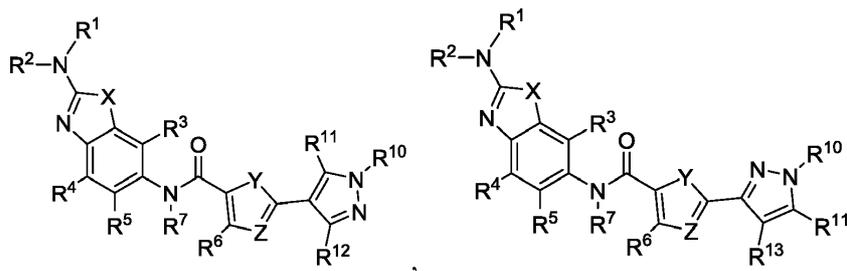


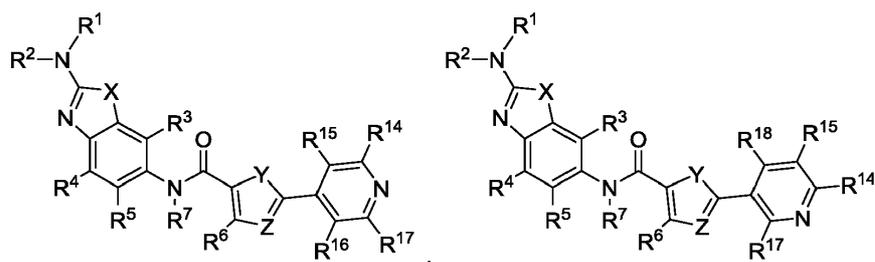
o



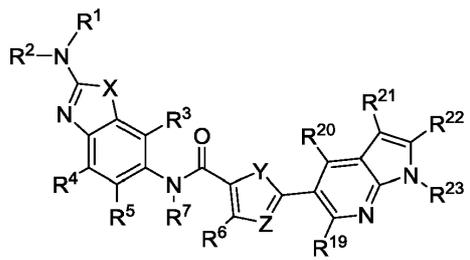
15

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto tiene una fórmula seleccionada de





o

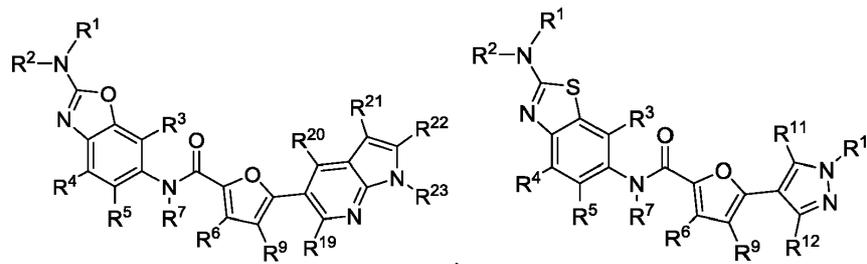
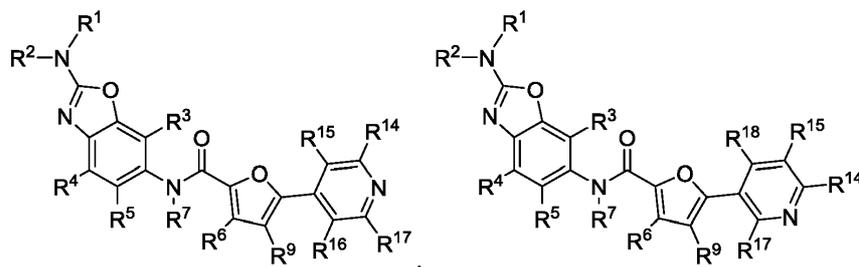
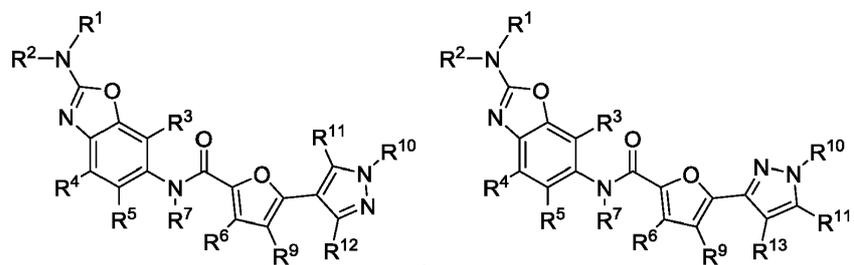


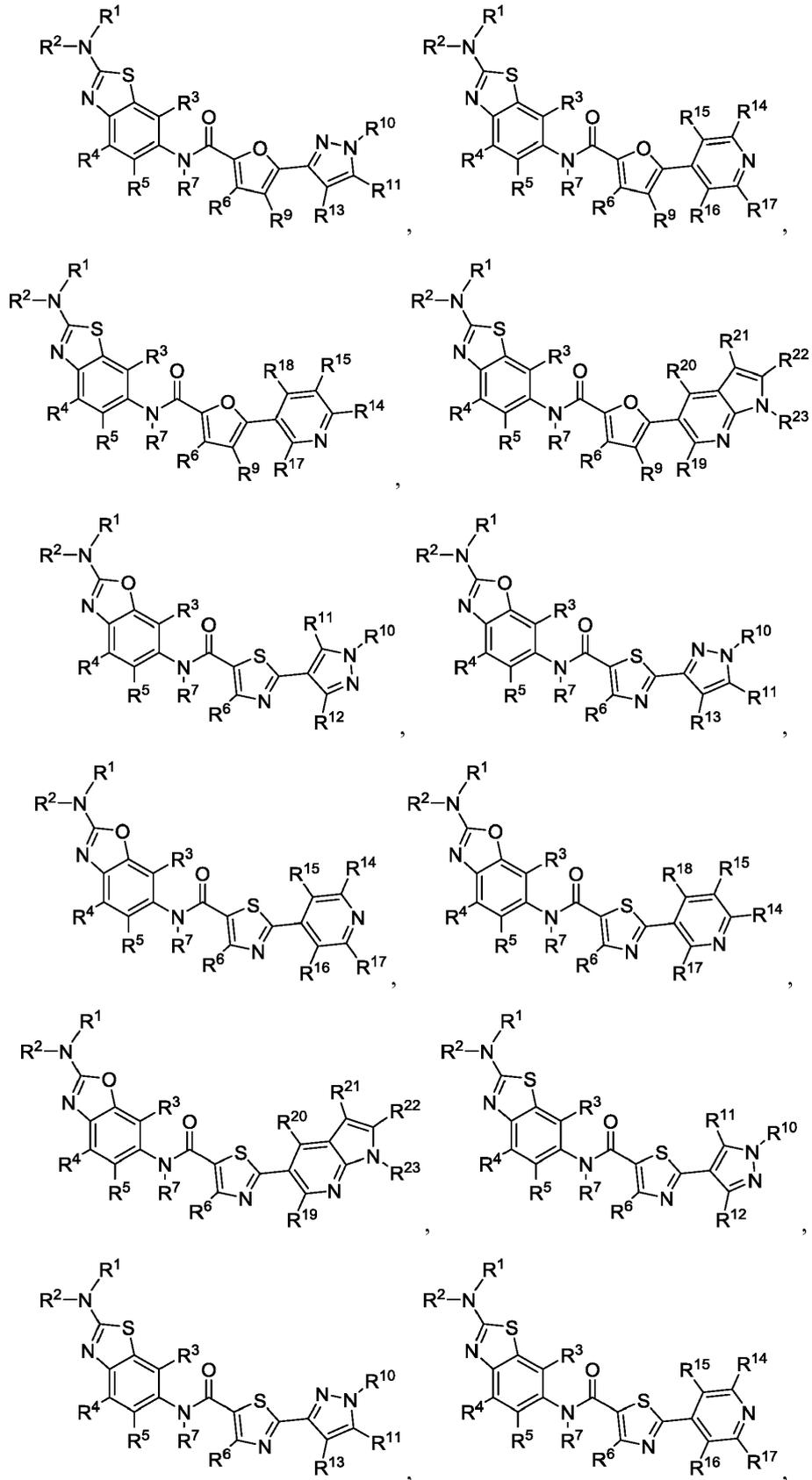
y

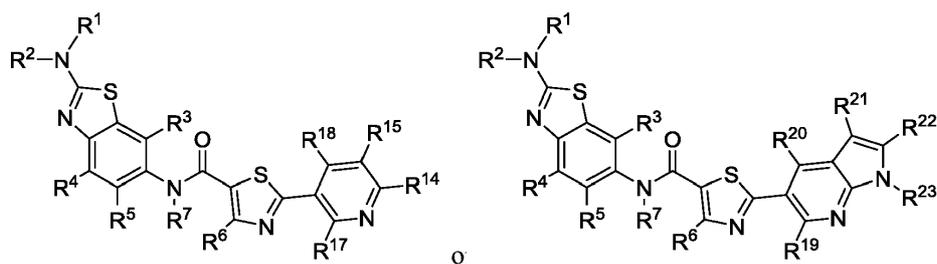
5 R¹⁰ y R²³ son independientemente H, alifático, arilo o heterociclilo; y

R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ son R²² son independientemente H, alifático, halógeno, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, sulfanilo, sulfinilo, o haloalquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una fórmula seleccionada de





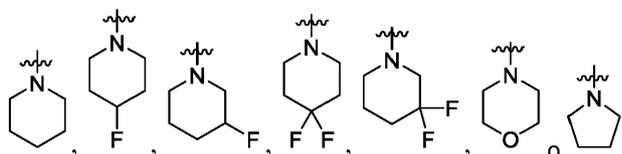


R¹⁰ y R²³ son independientemente H, alifático, arilo o heterociclilo; y

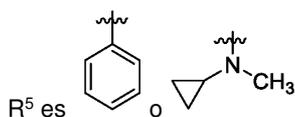
R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientemente H, alifático, halógeno, heteroalifático, -O-alifático, heterociclilo, arilo, aralifático, -O-heterociclilo, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, éster carboxílico, acilo, amida, amino, sulfonilo, sulfonamida, sulfanilo, sulfinilo, o haloalquilo.

- 5 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁵ es amino que tiene una fórmula -NRR en la que cada R es independientemente alifático, o ambos grupos R, junto con el nitrógeno unido a los mismos, forman un anillo heterocíclico.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R⁵ es un amino cíclico seleccionado de

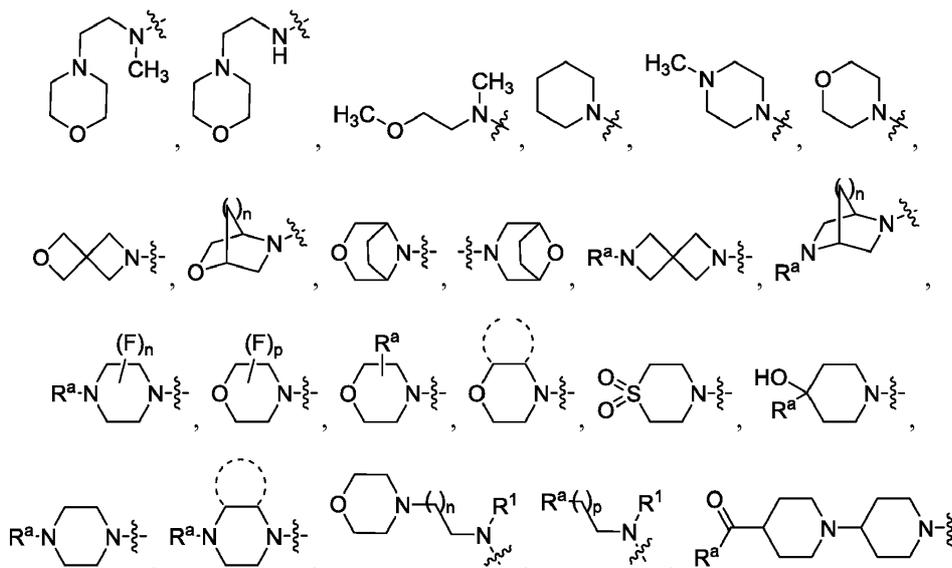


10

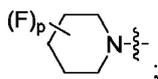


11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R¹ es H o alquilo, y R² es alifático o heteroalifático; o

15 R¹ y R², junto con el nitrógeno unido a los mismos, se seleccionan de



o



R^a es alifático, haloalquilo o acilo;

n es 1 o 2; y

p es 0, 1 o 2.

- 5 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R³, R⁴, R⁶ y R⁷ son H.
13. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de
- I-1: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- 1-2: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)furan-2-carboxamida;
- I-3: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 10 I-4: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida;
- I-5: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- I-6: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)furan-2-carboxamida;
- I-7: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-8: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida;
- 15 I-9: 5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- I-10: 5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- I-11: 2-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-12: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-13: N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida;
- 20 I-14: 2-(2-metilpiridin-4-il)-N-(2-morfolino-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-15: 5-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)furan-2-carboxamida;
- I-16: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-17: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida;
- I-18: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- 25 I-19: 2-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-20: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- 1-21: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-22: N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- 1-23: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 30 I-24: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-25: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-26: N-(5-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-27: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-28: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- 35 1-29: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;

- I-30: N-(5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- 1-31: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 1-32: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-3-il)furan-2-carboxamida;
- I-33: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- 5 I-34: 2-(6-aminopiridin-3-il)-N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)tiazol-4-carboxamida;
- 1-35: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-36: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-3-il)tiazol-4-carboxamida;
- 1-37: N-(2,5-di(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-38: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 10 I-39: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-40: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-41: N-(5-(3-fluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-42: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-43: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)furan-2-carboxamida;
- 15 1-44: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-45: N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-morfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-46: N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-47: N-(2-morfolino-5-(pirrolidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-48: N-(2,5-dimorfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 20 I-49: N-(2,5-dimorfolinobenzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-50: N-(2-((2-methoxyetil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- I-51: N-(2-((2-methoxyetil)(metil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-52: N-(2-((2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-53: N-(2-(metil(2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;
- 25 I-54: N-(2-(metil(2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida;
- I-55: N-(2-((2-morfolinoetil)amino)-5-(piperidin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)-5-(1H-pirazol-4-il)furan-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, N-óxido, o una combinación de los mismos.

14. Una composición, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 30 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una composición de la reivindicación 14, para uso en un método de tratamiento.

16. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 15, en el que el método de tratamiento es para una enfermedad o afección para la cual está indicado un modulador o inhibidor de IRAK.

- 35 17. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 16, en el que la enfermedad o afección es una enfermedad autoinmune, trastorno inflamatorio, enfermedad cardiovascular, trastorno nervioso, trastorno neurodegenerativo, trastorno alérgico, insuficiencia multiorgánica, enfermedad renal, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad de los espermatozoides, deficiencia de eritrocitos, rechazo del injerto, lesión pulmonar, enfermedad respiratoria, afección isquémica, infección bacteriana, infección viral, trastorno inmunorregulador, o una combinación de los mismos.

18. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 16, en el que la enfermedad o afección es esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, diabetes mellitus tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar, uveítis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide ampuloso, sarcoidosis, psoriasis, miositis autoinmune, pancreatitis, sarcoma de Kaposi, síndrome mielodisplásico, granulomatosis de Wegener, ictiosis, oftalmopatía de Graves, asma, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, 5 tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, miastenia grave, diabetes tipo I, uveítis, uveítis posterior, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, enfermedades autoinmunes postinfecciosas, incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa, enfermedades cutáneas inflamatorias e hiperproliferativas, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, 10 penfigoide ampuloso, epidermólisis ampulosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritema, eosinofilia cutánea, lupus eritematoso, acné, alopecia areata, queratoconjuntivitis, conjuntivitis estacional, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, córnea cónica, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, alergias al polen, enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, 15 asma extrínseca, asma por polvo, asma crónica o inveterada, asma tardía e hiperreactividad de las vías respiratorias, bronquitis, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, enfermedades intestinales isquémicas, enfermedades inflamatorias intestinales, enterocolitis necrotizante, lesiones intestinales asociadas con quemaduras térmicas, celiacías, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, migraña, rinitis, eccema, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Meniere, polineuritis, 20 neuritis múltiple, mononeuritis, radiculopatía, hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, aneritroplasia, osteoporosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, dermatomiositis, leucodermia vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma cutáneo de células T, leucemia linfocítica crónica, arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, panarteritis nudosa, miocarditis, esclerodermia, granuloma de Wegener, síndrome de Sjögren, adiposis, fascitis eosinofílica, lesiones de la encía, periodoncia, hueso alveolar, sustancia ósea dentaria, glomerulonefritis, alopecia de patrón masculino o alopecia senil al prevenir la depilación o proporcionar germinación del cabello y/o 25 promover la generación y el crecimiento del cabello, distrofia muscular, pioderma y síndrome de Sezary, enfermedad de Addison, lesión por isquemia-reperusión de los órganos que ocurre después de la preservación, trasplante o enfermedad isquémica, choque endotóxico, colitis pseudomembranosa, colitis causada por fármacos o radiación, insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica, toxinosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos, cáncer de pulmón, enfisema pulmonar, cataratas, siderosis, retinitis pigmentosa, degeneración macular senil, cicatrización vítrea, quemadura alcalina corneal, dermatitis eritematosa multiforme, dermatitis ampulosa por depósitos 35 lineales de IgA y dermatitis por cemento, gingivitis, periodontitis, septicemia, pancreatitis, enfermedades causadas por contaminación ambiental, envejecimiento, carcinogénesis, metástasis de carcinoma e hipobaropatía, enfermedad causada por la liberación de histamina o leucotrienos-C4, enfermedad de Behcet, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, resección hepática parcial, necrosis hepática aguda, necrosis causada por toxina, hepatitis viral, choque, o anoxia, hepatitis por virus B, hepatitis no A/no B, cirrosis, enfermedad hepática alcohólica, 40 que incluye cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), insuficiencia hepática, insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática de aparición tardía, insuficiencia hepática "aguda sobre crónica", aumento del efecto quimioterapéutico, infección por citomegalovirus, infección por HCMV, SIDA, cáncer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, trauma, o infección bacteriana crónica.

19. El compuesto o composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en el que el método de 45 tratamiento comprende además la administración de un agente inmunooncológico.

20. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 19, en el que:

el agente inmunooncológico comprende un anticuerpo anti-PD-1, anticuerpo anti-PD-L1, anticuerpo anti-CTLA-4, anticuerpo anti-KIR, anticuerpo anti-LAG3, anticuerpo anti-CD 137, anticuerpo anti-SLAM, inhibidor de PI3K, inhibidor de indol dioxigenasa (IDO), inhibidor de triptófano dioxigenasa, o una combinación de los mismos; o

50 el agente inmunooncológico se selecciona de nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab, pidilizumab, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736, ipilimumab, tremelimumab, lirilumab, BMS-986016, urelumab, elotuzumab, idelalisib, AZD8186, INCB40093, INCB50465, 1-metiltriptófano, indoximod, NSC 36398 (dihidroquercetina, taxifolina), NLG919, INCB024360 (epacodostat), F001287, o combinaciones de los mismos.