

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 339 607**

⑮ Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **07748105 .9**

⑯ Fecha de presentación : **07.05.2007**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **2018375**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

⑭ Título: **Derivados de 2-piridona para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que es beneficiosa la inhibición de la actividad de la elastasa neutrófila.**

⑩ Prioridad: **08.05.2006 US 798786 P**

⑬ Titular/es: **AstraZeneca AB.
151 85 Södertälje, SE**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2010

⑭ Inventor/es: **Hansen, Peter;
Lawitz, Karolina;
Lepistö, Matti;
Lönn, Hans y
Ray, Asim**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2010

⑬ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 339 607 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

Derivados de 2-piridona para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que es beneficiosa la inhibición de la actividad de la elastasa neutrófila.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 2-piridona, los procedimientos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

10

Antecedentes de la invención

Las elastasas son posiblemente las enzimas más destructivas del cuerpo, que tienen la capacidad de degradar virtualmente todos los componentes del tejido conjuntivo. Se ha implicado la degradación proteolítica descontrolada 15 por elastasas en diversas condiciones patológicas. La elastasa de los neutrófilos humanos (hEN), un miembro de la superfamilia de la quimotripsina de serina proteasas es una enzima de 33-KDa almacenada en los gránulos azurofílicos de los neutrófilos. En los neutrófilos, la concentración de la EN superó los 5 mM y su cantidad celular total se ha estimado que es hasta de 3 pg. Con la activación, NE se libera rápidamente de los gránulos hacia el espacio extracelular mientras que una parte permanece unida a la membrana plasmática de los neutrófilos (véase Kawabat *et al.* 2002, Eur. 20 J. Pharmacol. **451**, 1-10). La principal función fisiológica intracelular de EN es la degradación de moléculas orgánicas extrañas fagocitadas por los neutrófilos, mientras que el principal objetivo para la elastasa extracelular es la elastina (Janoff y Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155). La EN es única, si se compara con otras proteasas (por ejemplo, la proteinasa 3) porque tiene la capacidad de degradar casi toda la matriz extracelular y proteínas del plasma claves (véase Kawabat *et al.*, 2002, Eur. J. Pharmacol. **451**, 1-10). Ésta degrada una amplia variedad de proteínas de matriz 25 extracelulares tales como la elastina, colágenos tipo 3 y tipo 4, laminina, fibronectina, citoquinas, etc. (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, **11**, 965-980). La EN es un mediador común principal de muchos cambios patológicos vistos en enfermedades pulmonares crónicas incluyendo daños epiteliales (Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. **150**, 109-113).

30

El papel destructivo de la EN fue materializado hace casi 40 años cuando Laurell y Eriksson publicaron una asociación de la obstrucción crónica de las vías respiratorias y enfisema con la deficiencia de α_1 -antitripsina en suero (Laurell y Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. **15**, 132-140). Consecuentemente fue determinado que la α_1 -antitripsina es el inhibidor endógeno más importante de la EN humana. El desequilibrio entre la EN humana y la antiproteasa endógena se cree que causa un exceso de la EN humana en tejidos pulmonares lo que se considera como un factor patogénico 35 principal en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC). El exceso de EN humana muestra un perfil destructivo prominente y toma parte activamente en la destrucción de las estructuras pulmonares normales, seguido por el agrandamiento irreversible de las vías respiratorias, como las vistas principalmente en los enfisemas. Hay un aumento en la incorporación de neutrófilos en los pulmones que está asociado con el aumento de la carga de elastasa pulmonar y el enfisema en ratones deficientes del inhibidor de α_1 -proteinasa (Cavarra *et al.*, 1996, Lab. Invest. **75**, 273-40 280). Los individuos con altas concentraciones del complejo del inhibidor de EN- α_1 proteasa en el fluido del lavado bronqueoalveolar muestran una disminución significativamente acelerada en las funciones pulmonares comparado con aquellos con concentraciones menores (Betsuyaku *et al.* 2000, Respiration, **67**, 261-267). La instilación de EN humana vía la tráquea en ratas causa hemorragias pulmonares, acumulación de neutrófilos durante la fase aguda y cambios 45 enfisematosos durante la fase crónica (Karaki *et al.*, 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., **166**, 496-500). Los estudios han mostrado que la fase aguda del enfisema pulmonar y de la hemorragia pulmonar causada por EN en hámsteres puede ser inhibida por pre-tratamiento con inhibidores de EN (Fujie *et al.*, 1999, Inflamm. Res. **48**, 160-167).

50

La inflamación de las vías respiratorias predominante de neutrófilos y la obstrucción por moco de las vías respiratorias son las características patológicas principales de la EPOC, incluyendo la fibrosis quística y la bronquitis crónica. La EN disminuye la producción de mucina, conduciendo a una obstrucción mucosa de las vías respiratorias. Se ha publicado que la EN aumenta la expresión del gen de mucina respiratorio principal, MUC5AC (Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., **26**, 447-452). La administración con aerosol de EN a conejos de indias produce un daño epitelial extensivo a los 20 minutos del contacto (Suzuki *et al.*, 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., **153**, 1405-1411). Además la EN reduce la frecuencia del batido ciliar del epitelio respiratorio humano *in vitro* (Smallman *et al.*, 1984, Thorax, **39**, 663-667) lo que es consistente con el menor aclaramiento mucociliar que es observado en pacientes con EPOC (Currie *et al.*, 1984, Thorax, **42**, 126-130). La instilación de EN en las vías respiratorias conduce a hiperplasia de glándula mucosa en hámsteres (Lucey *et al.*, 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., **132**, 362-366). Un papel para la EN está también implicado en la hipersecreción de moco en el asma. En un modelo de asma agudo de conejo de india sensibilizado con alérgenos, un inhibidor de EN previno la desgranulación de mastocitos y la hipersecreción de moco (Nadel *et al.*, 1999, Eur. Resp. J., **13**, 190-196).

55

También se ha demostrado que la EN está implicada en la patogénesis de la fibrosis pulmonar. EN: el complejo inhibidor de α_1 -proteinasa aumenta en el suero de pacientes con fibrosis pulmonar, lo que se correlaciona con los parámetros clínicos en estos pacientes (Yamanouchi *et al.*, 1998, Eur. Resp. J. **11**, 120-125). En un modelo murino de fibrosis pulmonar humana, un inhibidor de EN redujo la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Taooka *et al.*, 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., **156**, 260-265). Además los investigadores han mostrado que los ratones deficientes de EN son resistentes a la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Dunsmore *et al.*, 2001, Chest, **120**, 35S-36S). Se encontró que la concentración de EN en plasma se eleva en pacientes que progresaban a SDRA implicando la

importancia de EN en la patogénesis inicial de la enfermedad SDRA. (Donnelly *et al.*, 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., **151**, 428-1433). Las antiproteasas y EN complejadas con antiproteasa aumentan en el área del cáncer de pulmón (Marchandise *et al.*, 1989, Eur. Resp. J. **2**, 623-629). Los recientes estudios han mostrado que el polimorfismo en la 5
región promotora del gen de EN está asociado con el desarrollo del cáncer de pulmón (Taniguchi *et al.*, 2002, Clin. Cancer Res., **8**, 1115-1120).

El daño pulmonar agudo causado por endotoxinas en animales experimentales está asociado con concentraciones 10 elevadas de EN (Kawabata, *et al.*, 1999, Am. J Resp. Crit. Care, **161**, 2013-2018). Se ha visto que la inflamación pulmonar aguda causada por inyección intratraqueal de lipopolisacáridos en ratones muestra una elevada actividad de EN en el fluido del lavado bronqueoalveolar que se inhibe significativamente con un inhibidor de EN (Fujie *et al.*, 1999, Eur. J. Pharmacol., **374**, 117-125; Yasui, *et al.*, 1995, Eur. Resp. J., **8**, 1293-1299). La EN también juega un papel importante en el aumento inducido por neutrófilos de la permeabilidad microvascular pulmonar observada en 15 un modelo de daño pulmonar agudo causado por el factor α de necrosis tumoral (TNF α) y el forbol miristato acetato (PMA) en pulmones de conejo perfusionados aislados (Miyazaki *et al.*, 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., **157**, 89-94).

También se ha sugerido un papel para la EN en el engrosamiento de la pared vascular pulmonar e hipertrofia 20 cardiaca inducida por monocrotalina (Molteni *et al.*, 1989, Biochemical Pharmacol. **38**, 2411-2419). El inhibidor de serina elastasa invierte la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina y la remodelación en las arterias pulmonares de rata inducida por monocrotalina (Cowan *et al.*, 2000, Nature Medicine, **6**, 698-702). Estudios recientes 25 han mostrado que la serina elastasa, es decir, la EN o elastasa vascular son importantes en la muscularización inducida por el humo de los cigarrillos de las arterias pulmonares pequeñas en conejos de indias (Wright *et al.*, 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., **166**, 954-960).

25 La EN juega un papel fundamental en el daño isquémico cerebral experimental (Shimakura *et al.*, 2000, Brain Research, **858**, 55-60), daño pulmonar por isquemia-reperfusión (Kishima *et al.*, 1998, Ann. Thorac. Surg. **65**, 913-918) e isquemia del miocardio en el corazón de la rata (Tiefenbacher *et al.*, 1997, Eur. J. Physiol., **433**, 563-570). Las concentraciones de EN humanas en plasma aumentan significativamente por encima de lo normal en enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (Adeyemi *et al.*, 1985, Gut, **26**, 1306-1311). Además también se ha asumido que la EN está implicada en la patogénesis de la artritis reumatoide 30 (Adeyemi *et al.*, 1986, Rheumatol. Int., **6**, 57). El desarrollo de la artritis inducida por colágeno en ratones es suprimido por un inhibidor de EN (Kakimoto *et al.*, 1995, Cellular Immunol. **165**, 26-32).

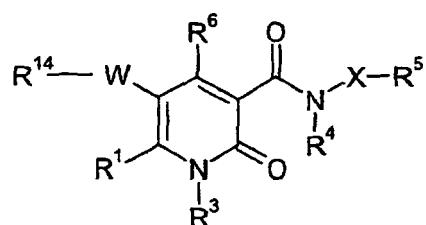
35 Por eso, se conoce a la EN humana como una de las serina proteasas más destructivas y ha sido implicada en varias enfermedades inflamatorias. El importante inhibidor endógeno de la EN humana es la α_1 -antitripsina. El desequilibrio entre la EN humana y la antiproteasa se cree que proporciona un exceso de la EN humana que resulta en la destrucción de tejido descontrolada. El equilibrio entre proteasa/ antiproteasa puede ser desestabilizado por una menor disponibilidad de la α_1 -antitripsina tanto a través de la desactivación por oxidantes tales como el humo de los 40 cigarrillos, o como resultado de la incapacidad genética de producir suficientes concentraciones en suero. La EN humana ha sido implicada en el avance o exacerbación de diversas enfermedades tales como el enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), daño por reperfusión e isquemia, artritis reumatoide e hipertensión pulmonar.

45 Los documentos de patente internacional WO 2005/026123, WO 2005/026124, WO2005/080372, WO2004/043924 y WO 2004/020410 y el documento de patente europea EP 1 300 396 A1 describen ciertos derivados de la 2-piridona como inhibidores de la elastasa de los neutrófilos humanos. Los documentos de patente internacional WO2006/098683 y WO2006/098684 publicados ambos antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describen también ciertos derivados de la 2-piridona como inhibidores de la elastasa de los neutrófilos humanos.

50 El documento de patente internacional WO 2005021509 describe ciertos derivados de la quinolina como inhibidores de la elastasa de los neutrófilos humanos.

Descripción de la invención

55 Según la presente invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

5 W representa un anillo heterocíclico de 5 eslabones que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹⁰R¹¹, C=CR¹⁵, CONR¹⁶R¹⁷, CHO, alcanoilo C₂-C₄, S(O)_xR¹⁸ y OSO₂R¹⁹;

10 R¹⁴ representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 eslabones que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo; dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, alcanoilo C₂-C₄, S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴;

15 R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆; o el grupo NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³ representan juntos un anillo azacíclico de 5 a 7 eslabones que opcionalmente incorpora un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR²⁶;

20 R¹⁵ y R³⁰ representan independientemente H, alquilo C₁-C₃ o Si(CH₃)₃;

25 R¹⁸, R¹⁹, R³³ y R³⁴ representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; dicho alquilo está opcionalmente sustituido además con uno o más átomos de F;

30 R⁶ representa H o F;

35 R³ representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N; dicho anillo está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, nitro, metilcarbonilo, NR³⁵R³⁶, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F o alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F;

40 R³⁵ y R³⁶ representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; siendo dicho alquilo opcionalmente sustituido además con uno o más átomos de F;

45 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de flúor, hidroxi y alcoxi C₁-C₆;

50 X representa un enlace sencillo, O, NR²⁴ o un grupo alquileno-Y-C₁-C₆, en donde Y representa un enlace sencillo, átomo de oxígeno, NR²⁴ o S(O)_w; y dicho alquileno está opcionalmente adicionalmente sustituido con OH, halógeno, CN, NR³⁷R³⁸, alcoxi C₁-C₃, CONR³⁹R⁴⁰, CO₂R⁶⁶, SO₂R⁴¹ y SO₂NR⁴²R⁴³;

55 o R⁴ y X se unen juntos tal que el grupo -NR⁴X representa un anillo azacíclico de 5 a 7 eslabones que incorpora opcionalmente un heteroátomo más seleccionado de O, S y NR⁴⁴; dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o NR⁴⁵R⁴⁶; dicho alquilo está opcionalmente sustituido además con OH;

60 o R⁵ representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de:

- 50 i) fenoxi,
- ii) fenilo,
- iii) un anillo heteroaromático de 5- o 6 eslabones que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 55 iv) un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado C₃-C₆, o
- v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, S(O)_l y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo,

65 o R⁵ representa un sistema de anillo bicíclico en el que los dos anillos se seleccionan independientemente del sistema de anillo monocíclico definido en ii), iii), iv) y v) anteriormente, en donde los dos anillos están o fusionados juntos, unidos directamente el uno al otro o están separados el uno del otro por un grupo de enlace seleccionado de oxígeno, S(O)_l o alquileno C₁-C₆ que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales seleccionados del oxígeno, azufre y NR²⁷ y que están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxi, oxo y alcoxi C₁-C₆,

ES 2 339 607 T3

el sistema de anillo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN, OH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, NR⁴⁷R⁴⁸, NO₂, OSO₂R⁴⁹, CO₂R⁵⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR⁵¹R⁵², C(S)NR⁵³R⁵⁴, SC(=NH)NH₂, NR⁵⁵C(=NH)NH₂, S(O)_qR²¹, SO₂NR⁵⁶R⁷, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F y alquilo C₁-C₃ sustituido con SO₂R⁵⁸ o con uno o más átomos de F; dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxi, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆tio y -C(O)ONR²²R²³;

o R⁵ puede también representar H;

10 R²⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆carbonilo o alcoxi C₁-C₆ carbonilo;

R²¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, alcoxi C₁-C₃ y CONR⁵⁹R⁶⁰;

15 R³⁷ y R³⁸ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆;

20 R⁴⁷ y R⁴⁸ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo, alcanoilo C₂-C₆, S(O)_qR⁶¹ o SO₂NR⁶²R⁶³; dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido además con halógeno, CN, alcoxi C₁-C₄ o CONR⁶⁴R⁶⁵;

R⁴¹ y R⁶¹ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;

p es 0, 1 o 2;

25 q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

30 w es 0, 1 o 2;

x es 0, 1 o 2;

35 v es 0, 1 o 2;

R¹⁶ R¹⁷, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R³¹, R³², R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁶ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente especificación, a menos que se establezca de otra forma, un grupo sustituyente alquilo, alquenilo o alquinilo o un resto alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Igualmente, un grupo alquileno puede ser lineal o ramificado.

45 En la definición de W, el anillo heterocíclico de 5 eslabones puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas y puede de este modo ser un sistema de anillo saturado o un sistema de anillo parcialmente insaturado o un sistema de anillo completamente insaturado.

50 R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

55 En una realización de la invención, R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alquilo C₁-C₂, en particular un grupo metilo.

W representa un anillo heterocíclico de 5-eslabones que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C₁-C₄ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo), alcoxi C₁-C₄ (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi o terc-butoxi), ciano, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃, sustituido con uno o más átomos de F (por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CF₃, CH(CF₃)₂ y CH₂CH₂CF₃), alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (por ejemplo OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCH(CF₃)₂ y OCH₂CH₂CF₃), NR¹⁰R¹¹, C≡CR¹⁵-C(O)NR¹⁶R¹⁷, CHO, alcanoilo C₂-C₄ (por ejemplo metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo, n-propilcarbonilo o isopropilcarbonilo), -S(O)_xR¹⁸, y OSO₂R¹⁹.

ES 2 339 607 T3

En una realización, el grupo R¹⁴ y el anillo de 2-piridona están unidos a un anillo de 5 eslabones W en una relación de 1,2.

En una realización, W representa un anillo aromático de cinco eslabones, especialmente un anillo heteroaromático de 5 eslabones no sustituido.

Ejemplos de sistemas de anillo heterocíclicos de 5 eslabones que pueden usarse, que pueden ser saturados o parcialmente insaturados o completamente insaturados incluyen uno cualquiera de pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolina, imidazolidinilo, imidazolínilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinonilo, imidazolidinonilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, furazanilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los sistemas de anillo preferidos para el grupo W incluyen pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo.

En una realización, W representa pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

R¹⁴ representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 eslabones que comprende de 1 a 3 (o sea uno, dos o tres) átomos de nitrógeno en el anillo; dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos uno (o sea uno, dos tres o cuatro) sustituyentes seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C₁-C₄ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo), alcoxi C₁-C₄ (por ejemplo metoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi o terc-butoxi), CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CF₃, CH(CF₃)₂ y CH₂CH₂CF₃), alcoxiC₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (por ejemplo OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCH(CF₃)₂ y OCH₂CH₂CF₃), NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, alcanoilo C₂-C₄ (por ejemplo metilcarbonilo (acetilo), etilcarbonilo, n-propilcarbonilo o isopropilcarbonilo), S(O)_pR³³ y OSO₂R³⁴.

Ejemplos de un anillo heteroaromático de 6 eslabones que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo incluyen piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Un sistema de anillo preferido es el piridinilo.

En una realización, un sustituyente en el anillo aromático del grupo R¹⁴ sería en la posición 4-(para) con relación al grupo W.

En una realización de la invención, R¹⁴ representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 eslabones que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo; dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de F, Cl, CN y CF₃.

En una realización de la invención, R¹⁴ representa fenilo o piridinilo; dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de F, Cl, CN y CF₃.

En una realización de la invención, R¹⁴ representa un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN y CF₃.

En una realización de la invención, R¹⁴ representa fenilo o piridinilo; dicho anillo está 4-(para) sustituido con F, Cl o CN y opcionalmente adicionalmente sustituido.

En una realización de la invención, R¹⁴ representa fenilo o piridinilo; dicho anillo está 4-(para) sustituido con F, Cl o CN.

En una realización, R⁶ representa H.

R³ representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis eslabones que contiene de 1 a 3 (o sea uno, dos o tres) heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N; dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos uno (o sea uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados de halógeno (o sea flúor, cloro; bromo o yodo), alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), ciano, alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), nitro, metilcarbonilo, NR³⁵R³⁶, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CF₃, CH(CF₃)₂ y CH₂CH₂CF₃) y alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (por ejemplo OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCH(CF₃)₂ y OCH₂CH₂CF₃).

En otra realización, R³ representa un anillo de fenilo o pirinidilo sustituido con al menos un sustituyente (o sea uno, dos o tres sustituyentes) independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo y metilcarbonilo.

En una realización, R³ representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, nitro y trifluorometilo.

En otra realización, R³ representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro y trifluorometilo.

ES 2 339 607 T3

En todavía otra realización, R³ representa un grupo fenilo sustituido con un sustituyente trifluorometilo (preferiblemente en la posición meta).

En todavía otra realización, R³ representa un grupo fenilo sustituido en posición meta con Br, Cl, CF₃ o CN.

5 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (por ejemplo uno o dos sustituyentes) independientemente seleccionados de flúor, hidroxilo y alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi).

10 En una realización, R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

15 En otra realización, R⁴ representa hidrógeno.

En una realización de la invención, X representa un enlace sencillo o un grupo alquíleno C₁-C₆-Y, en donde Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, NR²⁴ o S(O)_w; dicho alquíleno está opcionalmente sustituido además con OH, halógeno, CN, NR³⁷R³⁸, alcoxi C₁-C₃, CONR³⁹R⁴⁰, CO₂R⁶⁶, SO₂R⁴¹ y SO₂NR⁴²R⁴³.

20 En una realización de la invención X representa un enlace sencillo o un grupo alquíleno C₁-C₆-Y, en donde Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, NR²⁴ o S(O)_w; dicho alquíleno está opcionalmente además sustituido con OH, halógeno, CN, NR³⁷R³⁸, alcoxi C₁-C₃, CONR³⁹R⁴⁰, SO₂R⁴¹ y SO₂NR⁴²R⁴³.

25 En una realización de la invención, X representa un grupo alquíleno C₁-C₆-Y e Y representa un enlace sencillo y el resto alquíleno es un alquíleno C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ lineal o ramificado, optionalmente sustituido con OH, halógeno, CN, CO₂R⁶⁶ o alcoxi C₁-C₃.

30 En una realización de la invención, X representa un grupo alquíleno C₁-C₆-Y e Y representa un enlace sencillo y el resto alquíleno es un alquíleno C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ lineal o ramificado, optionalmente sustituido con OH, halógeno, CN o alcoxi C₁-C₃.

En otra realización de la invención, X representa alquíleno C₁-C₂ no sustituido, particularmente metileno.

En otra realización de la invención, X representa un enlace sencillo.

35 En una realización de la invención, R⁴ y X están unidos juntos tal que el grupo -NR⁴X representa un anillo azacíclico de 5 a 7 eslabones que opcionalmente incorpora un heteroátomo además seleccionado de O, S y NR⁴⁴; dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o NR⁴⁵R⁴⁶; dicho alquilo está opcionalmente sustituido además con OH. Ejemplos de anillo azacíclico de 5 a 7 eslabones que opcionalmente incorporan un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR⁴⁴ incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y perhidroazepina.

R⁵ representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

- 45 i) fenoxi,
ii) fenilo,
iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 eslabones que comprende al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo) independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.
50 iv) un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado C₃-C₆, o
v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 eslabones saturado o parcialmente insaturado que comprende al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo) independientemente seleccionados de oxígeno, S(O)_r y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede estar opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo,

60 o R⁵ representa un sistema de anillo bicíclico en el que los dos anillos son independientemente seleccionados de sistemas de anillo monocíclico definidos en ii), iii), iv) y v) anteriormente, en donde los dos anillos o están fusionados juntos, o unidos directamente uno a otro o están separados uno de otro por un grupo de enlace seleccionado de oxígeno, S(O), o alquíleno C₁-C₆ que comprende opcionalmente uno o más (por ejemplo uno o dos) heteroátomos internos o terminales seleccionados de oxígeno, azufre y NR²⁷ y están opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente (por ejemplo uno o dos sustituyentes) independientemente seleccionados de hidroxilo, oxo y alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi);
65

el sistema de anillo monocíclico o bicíclico que está opcionalmente sustituido (en un átomo del anillo) con al menos un sustituyente (por ejemplo uno, dos o tres sustituyentes) independientemente seleccionados de oxígeno (por ejemplo para formar un N-óxido), CN, OH, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, 5 terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), NR⁴⁷R⁴⁸, NO₂, OSO₂R⁴⁹, CO₂R⁵⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR⁵¹R⁵², C(S)NR⁵³R⁵⁴, SC(=NH)NH₂, NR⁵⁵C(=NH)NH₂, -S(0)_vR²¹, SO₂NR⁵⁶R⁵⁷, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F (por ejemplo OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂CH₂F, OCH₂CF₃, OCF₂CF₃, OCH(CF₃)₂ y OCH₂CH₂CF₃) y alquilo C₁-C₃ sustituido con SO₂R⁵⁸ o con uno o más átomos de F (por 10 ejemplo CH₂SO₂R⁵⁸, CH₂CH₂SO₂R⁵⁸, CH(SO₂R⁵⁸)CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CF₃, CF₂CF₃, CH(CF₃)₂ y CH₂CH₂CF₃); dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente adicionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi o n-hexoxi), alquilo C₁-C₆tio (por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, n-pentiltio o n-hexiltio) y -C(O)NR²²R²³; o R⁵ puede también representar hidrógeno.

15 Ejemplos de un anillo heteroaromático de 5 o 6 eslabones incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, 20 pirimidinilo y pirazinilo. Anillos preferidos heteroaromáticos incluyen isoxazolilo, piridinilo, imidazolilo y triazolilo.

20 A menos que se indique de otra manera, un “anillo cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado” denota un anillo cicloalquilo no aromático de 3 a 6 eslabones que opcionalmente incorpora uno o más enlaces dobles, ejemplos del cual incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Un anillo cicloalquilo preferido es el ciclopropilo.

25 A menos que se indique de otra manera, un “anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 eslabones” como se especificó anteriormente indica un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 7 eslabones no aromático que opcionalmente incorpora uno o más enlaces dobles y que opcionalmente incorpora un grupo carbonilo, ejemplos del cual incluyen tetrahidrofuranilo, tetrametilenosulfonilo, tetrahidropiranilo, 4-oxo-4H-piranil (4H-piran-4-onilo), pirrolidinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanil (1,3-dioxaclopantanilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo (hexametileno iminilo), pirrolidonilo y piperidonilo. Un anillo heterocíclico de 4 a 7 eslabones saturado o parcialmente insaturado preferido es el pirrolidonilo.

30 Ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos en los que los dos anillos están fusionados juntos, unidos directamente el uno al otro o están separados el uno del otro por un grupo de enlace incluyen el bifenilo, tienilfenilo, pirazolifenilo, fenoxifenilo, fenilciclopropilo, naftilo, indanilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isoquinolilo, cromanilo, indenilo, quinazolilo, quinoxalilo, cromanilo, isocromanilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, quinuclidilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzofuranilo, morfolin-4-ilfenilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxinilo y 3,4-dihidro-isocromenilo.

35 40 En una realización de la invención, R⁵ representa un sistema de anillo monocíclico sustituido como se definió anteriormente.

45 En otra realización de la invención, R⁵ representa un sistema de anillo bicíclico sustituido como se definió anteriormente.

50 En otra realización de la invención, R⁵ representa H.

En una realización adicional de la invención, R⁵ representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de

55 i) fenoxi,

ii) fenilo,

iii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 eslabones que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre,

60 iv) un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado C₃-C₆, o

v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 eslabones saturado o parcialmente insaturado que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, S(O)_r y NR²⁰, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo;

65 o R⁵ representa un sistema de anillo bicíclico en el que los dos anillos se seleccionan independientemente de los sistemas de anillo monocíclico definidos en ii), iii), iv) y v) anteriormente, en donde los dos anillos están fusionados juntos, unidos directamente el uno al otro o separados con un grupo de enlace seleccionado de oxígeno, metileno y S(O)_r; el sistema de anillo monocíclico o bicíclico está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -S(O)_vR²¹ y alquilo C₁-C₄.

ES 2 339 607 T3

En todavía una realización adicional de la invención, R^5 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de fenilo o un anillo heteroaromático de 5 o 6 eslabones que comprende uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, el sistema de anillo monocíclico está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH , $-S(O)_vR^{21}$ y alquilo C_1-C_4 .

5 En todavía una realización adicional de la invención, R^5 representa fenilo o piridinilo sustituido con $-S(O)_vR^{21}$ en donde v representa el número entero 2.

10 En todavía otra realización adicional de la invención, R^5 representa fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH , $-S(O)_vR^{21}$ y alquilo C_1-C_4 .

En todavía una realización adicional de la invención, R^5 representa H .

15 En todavía una realización adicional de la invención, R^5 representa un anillo cicloalquilo C_3-C_6 no sustituido, particularmente ciclopropilo.

En una realización, x es 2.

20 En una realización, p es 2.

En una realización, R^{10} y R^{11} representan independientemente H , alquilo C_1-C_3 o alquilo C_2-C_3 carbonilo.

En una realización, R^{12} y R^{13} representan independientemente H , alquilo C_1-C_3 o alquilo C_2-C_3 carbonilo.

25 En una realización adicional, R^{20} representa hidrógeno, metilo, etilo, metilcarbonilo, (acetilo), etilcarbonilo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

En una realización, v es 2.

30 R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o cicloalquilo C_3-C_8 (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo); dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH , CN , alcoxi C_1-C_3 y $CONR^{59}R^{60}$.

35 En una realización según la invención, R^{21} representa alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 .

En otra realización, R^{21} representa alquilo C_1-C_3 (particularmente metilo, etilo o isopropilo) o ciclopropilo.

40 En otra realización, R^{41} representa alquilo C_1-C_3 (particularmente metilo, etilo o isopropilo) o ciclopropilo.

En una realización de la invención, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{30} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{47} , R^{48} , R^{61} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{31} , R^{32} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{66} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 , particularmente metilo, etilo, 1-propilo o 2-propilo.

45 En una realización de la invención, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{30} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{47} , R^{48} , R^{61} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{31} , R^{32} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{55} , R^{59} , R^{60} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{66} representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

50 En una realización de la invención, R^{66} representa hidrógeno.

En una realización de la invención,

55 R^1 representa metilo;

W representa un anillo heteroaromático de 5 eslabones, y el grupo R^{14} y el anillo de 2-piridona están unidos al anillo de 5 eslabones W en una relación 1,2;

60 R^{14} representa fenilo o piridinilo; dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de F , Cl , CN y CF_3 ;

R^6 representa H ;

65 R^3 representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, nitro o trifluorometilo;

R^4 representa hidrógeno;

ES 2 339 607 T3

X representa un alquieno C₁-C₂ no sustituido, particularmente metileno; y

5 R⁵ representa fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OH, -S(O)_vR²¹ y
alquilo C₁-C₄ en donde v representa el número entero 2.

En una realización de la invención,

10 R¹ representa metilo;

W representa un anillo heteroaromático de 5 eslabones, y el grupo R¹⁴ y el anillo de 2-piridona están unidos al
anillo de 5 eslabones W en una relación 1,2;

15 R¹⁴ representa fenilo o piridinilo; dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente selec-
cionado de F, Cl, CN y CF₃;

R⁶ representa H;

20 R³ representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor,
cloro, ciano, nitrógeno o trifluorometilo.

R⁴ representa hidrógeno;

25 X representa un alquieno C₁-C₂ no sustituido, particularmente metileno; y

R⁵ representa H.

En una realización de la invención,

30 R¹ representa metilo;

W representa un anillo heteroaromático de 5 eslabones, y el grupo R¹⁴ y el anillo de 2-piridona están unidos al
anillo de 5 eslabones W en una relación 1,2;

35 R¹⁴ representa fenilo o piridinilo; dicho anillo está 4-(para) sustituido con F, Cl o CN;

R⁶ representa H;

40 R³ representa un grupo fenilo sustituido en la posición meta con Br, Cl, CF₃ o CN;

R⁴ representa hidrógeno;

45 X representa un alquieno C₁-C₄, lineal o ramificado sustituido opcionalmente con OH,
halógeno, CN, CO₂R⁶⁶ o alcoxi C₁-C₃; y

R⁵ representa H.

50 Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

5-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxa-
mida;

55 5-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;

60 5-[2-amino-5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-
carboxamida;

5-[4-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxa-
mida;

65 5-[2-amino-5-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-
carboxamida;

1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;

5 metilamida del ácido 5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-pi-ridino-3-carboxílico;

10 metilamida del ácido 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-pi-ridino-3-carboxílico;

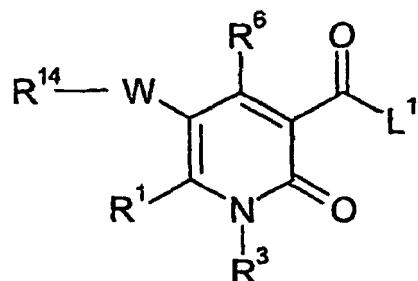
15 metilamida del ácido 5-[3-(4-ciano-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-pi-ridino-3-carboxílico; y

20 5-[1-(4-cianofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-car-
boxamida;

25 y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, que comprende:

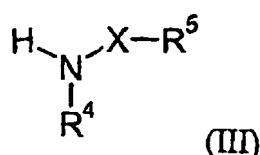
30 20 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



35 (II)

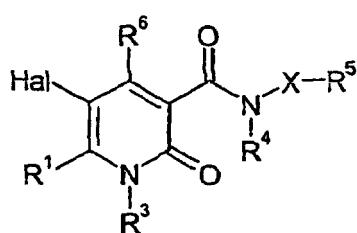
en donde L¹ representa un grupo saliente (tal como halógeno o hidroxi) y R¹, R³, R⁶, R¹⁴ y W son como se definieron en la fórmula (I),

40 40 con un compuesto de la fórmula



50 50 n donde X, R⁴ y R⁵ son como se definieron en la fórmula (I); o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



65 (IV)

en donde Hal representa un átomo de halógeno y X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la fórmula (I),

con un nucleófilo R^{14} -W-M en donde R^{14} y W son como se definieron en la fórmula (I) y M representa un grupo ácido organoestánnico u organoborónico; o

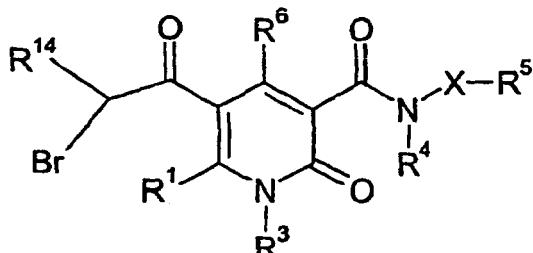
(c) cuando W representa tiazolilo u oxazolilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

5

10

15

20



(V)

en donde X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{14} son como se definieron en la fórmula (I),

25

con tiourea o formamida respectivamente;

y opcionalmente después de (a), (b), o (c), realizar uno o más de los siguientes:

30

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto más de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En el procedimiento (a), la reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico tal como diclorometano o N-metilpirrolidinona a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0°C a punto de ebullición del disolvente. Si es necesario o se desea, pueden añadirse una base y/o un reactivo de acoplamiento tal como HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato), HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBT (hidrato de 1-hidroxibenzotriazol) o DIEA (N,N-diisopropiletilamina).

En el procedimiento (b), la reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente orgánico tal como DMF, NMP ortotolueno o una mezcla de los mismos a temperaturas altas (o sea, por encima de la temperatura ambiente, 20°C), por ejemplo, en el intervalo de 50°C a 150°C y en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado tal como bis(tri-t-butilfosfina)paladio. Si es necesario o se desea, puede añadirse una base tal como carbonato potásico.

45

En el procedimiento (c), la reacción puede llevarse a cabo convenientemente calentando juntos los dos materiales de partida en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 50 a 150°C.

50

Los procedimientos específicos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) se describen en la sección de Ejemplos de la presente solicitud. Tales procedimientos forman un aspecto de la presente invención.

Los materiales de partida necesarios están comercializados, son conocidos por la bibliografía o pueden prepararse usando técnicas conocidas. Los procedimientos específicos para la preparación de ciertos materiales de partida clave se describen en la sección de Ejemplos de la presente solicitud y dichos procedimientos forman un aspecto de la presente invención.

60

Ciertos productos intermedios de fórmulas (II), (IV) y (V) son nuevos. Dichos productos intermedios nuevos forman otro aspecto de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) usando procedimientos convencionales.

Se apreciará por aquellos versados en la técnica que en los procedimientos de la presente invención puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales tal como grupos hidroxi o amino mediante grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de Fórmula (I) puede implicar, en una etapa adecuada, la adición y/o eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3^a edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

- 5 Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como un hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisómeras. Debe entenderse que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, incluyendo los racematos. El uso de tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención. Se desean en particular formas enantioméricamente puras.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moderadores de las proteasas de serina tales como la proteinasa 3 y la elastasa pancreática y, especialmente, la elastasa de los neutrófilos humana, y pueden por lo tanto ser beneficiosos en el tratamiento o profilaxis de las enfermedades y trastornos inflamatorios.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento de enfermedades del sistema respiratorio tales como las enfermedades obstrutivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, provocada por ejercicio, provocada por medicamentos (que incluye las provocadas por la aspirina y AINES) y provocada por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de campesino y enfermedades relacionadas; alveolitis alérgica; fibrosis pulmonar, que incluye alveolitis fibrilante criptógena, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia antineoplásica complicada con fibrosis, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones micóticas; complicaciones de trasplante pulmonar; trastornos vasculares y trombóticos del sistema vascular pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena que incluye tratamiento de los crónicos asociada a enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y los yatrogénica; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el resfriado común, e infección debida a virus sincitiales respiratorios, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también usarse en el tratamiento de enfermedades de los huesos y articulaciones tales como la artritis asociada con o incluyendo la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, la displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y lumbalgia y dolor cervical; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; 30 artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos, tales como tuberculosis, que incluye el mal de Pott (tuberculosis vertebral) y el síndrome de Poncet; sinovitis causada por cristales aguda o crónica, que incluye gota por urato, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, y tendinitis, bursitis y sinovitis relacionadas con la apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjögren primario y secundario; esclerodermia generalizada y esclerodermia localizada; lupus eritematoso diseminado, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y enfermedad 35 indiferenciada del tejido conjuntivo; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis reumatoide juvenil que incluye artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución en articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones generalizadas; vasculitis que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infecciones víricas, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; 40 lumbalgia; poliserositis familiar recurrente, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberniana (síndrome periódico asociado al receptor del TNF), enfermedad de Kikuchi; artalgias causadas por fármacos, tendinitis y miopatías.
- 45 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también usarse en el tratamiento del dolor y la remodelación del tejido conector de los trastornos musculoesqueléticos debido a lesiones [por ejemplo, 50 lesiones del deporte] o enfermedad: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina), otras enfermedades de las articulaciones (tal como la degeneración del disco intervertebral o la degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad con remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno del tejido conector mixto, espondiloartropatías o enfermedad periodontica (tal como periodontitis);
- 55 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también usarse en el tratamiento de enfermedades de la piel tales como la soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis de eczema, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retrasado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, pioderma gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; 60 celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanómico y otras lesiones displásicas; trastornos causados por fármacos, que incluyen erupciones debidas a la fijación de un fármaco.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también usarse en el tratamiento de enfermedades de los ojos tales como la blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmunitaria; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis que incluye la oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen las víricas, fúngicas y bacterianas.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también usarse en el tratamiento de enfermedades del sistema gastrointestinal tales como la glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, que incluye por reflujo; gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis que incluye colitis ulcerosa, proctitis, 10 prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria y alergias relacionadas con la comida que pueden tener efectos en partes diferentes del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eczema).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse también en el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular tal como ateroesclerosis, que afecta la circulación periférica y coronaria; 15 pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y autoinmunitarias que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis que incluye la infecciosa (por ejemplo, sifilitica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas, que incluyen flebitis y trombosis, que incluye trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también usarse en oncología tal como en el tratamiento de cánceres comunes que incluye tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro y cánceres que afectan a la médula espinal (que incluye leucemias) y el sistema linfoproliferativo, tal como linfoma de Hodgkin y linfoma no-Hodgkin; que incluye la prevención y tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

En particular, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento del distres respiratorio del adulto (SDRA), la fibrosis cística, el enfisema pulmonar, la bronquitis que incluye bronquitis crónica, bronquistasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma que incluye asma refractaria, rinitis, psoriasis, lesión de reperfusión isquémica, artritis reumatoide, osteoartritis, 30 síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lesión crónica, cáncer, aterosclerosis, úlcera péptica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y lesión de la mucosa gástrica.

Más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y rinitis.

Aún más particularmente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Así, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como aquí y anteriormente se definió para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como aquí y anteriormente se definió en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como aquí y anteriormente se definió en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades o condiciones humanas en las que la modulación de la actividad de la elastasa de los neutrófilos es beneficiosa.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como aquí y anteriormente se definió en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como aquí y anteriormente se definió en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del síndrome del distres respiratorio del adulto (SDRA), la fibrosis quística, el enfisema pulmonar, la bronquitis que incluye bronquitis crónica, bronquistasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma que incluye asma refractaria, rinitis, psoriasis, lesión de reperfusión isquémica, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lesiones crónicas, cáncer, 55 aterosclerosis, úlcera péptica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y lesión de la mucosa gástrica.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí y anteriormente en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En el contexto de la presente solicitud, la terminología "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberían interpretarse en consecuencia.

La profilaxis se espera que sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o que por otra parte se han considerado en un riesgo mayor, de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular incluyen generalmente aquéllas que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección o aquéllas que han sido identificadas por análisis o rastreo genético que

5 son particularmente susceptibles al desarrollo de la enfermedad o afección.

La invención también describe un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o trastorno en el que la inhibición de la actividad de la elastasa de neutrófilos es beneficiosa que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en esta solicitud.

La invención también describe un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o trastorno inflamatorio que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en esta solicitud.

La invención también describe un método para tratar, o reducir el riesgo de, el síndrome del estrés respiratorio del adulto (SDRA), la fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis incluyendo la bronquitis crónica, bronquistasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión pulmonar, asma que incluye asma refractaria, rinitis, psoriasis, lesión de reperfusión isquémica, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lesiones crónicas, cáncer, aterosclerosis, úlcera péptica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lesión de la mucosa gástrica, que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo como se ha descrito anteriormente en esta solicitud.

25 La invención también describe un método para tratar, o reducir el riesgo de, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en esta solicitud.

30 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosis diaria de los compuestos de la invención puede estar en el intervalo de 0,05 mg/kg a 100 mg/kg.

35 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar por sí mismos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I) /sal (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo, farmacéuticamente aceptables. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

40 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso referidos a la composición total.

45 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en esta solicitud, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

50 La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente en esta solicitud con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas de forma tópica (por ejemplo en la piel o el pulmón y/o las vías respiratorias) en la forma de, por ejemplo, cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo formulaciones en el dispositivo de inhalación conocido como el Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo, por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o por vía transdérmica.

60 Las formulaciones en polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención se pueden administrar por inhalación oral o nasal. Para la inhalación el compuesto está de forma adecuada finamente dividido. El compuesto finamente dividido preferiblemente tiene un diámetro promedio de masa de menos de 10 μm , y puede de suspenderse en una mezcla de propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso C₈-C₂₀ o su sal, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un sacárido de alquilo, un tensioactivo perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de una sola dosis o de multidosis y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la inspiración.

5 Una posibilidad es mezclar el compuesto de la invención finamente dividido con una sustancia vehiculizante, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Los vehículos adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar revestido con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede administrar en cápsulas de gelatina duras, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

10 Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el proceso de inhalación. Este polvo de partículas esféricas puede llenar el depósito de fármaco de un inhalador de multidosis, por ejemplo el conocido como Turbuhaler® en el que una unidad de dosificación mide la dosis deseada que es entonces inhalada por el paciente. Con este sistema se dispensa el compuesto activo con o sin sustancia vehículo al paciente.

15 Para la administración oral el compuesto de la invención puede mezclarse con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglomerante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares, y luego se prensan en comprimidos. Si son necesarios comprimidos revestidos, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, se pueden revestir con una disolución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio. Alternativamente, el comprimido puede revestirse con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

20 25 Para la preparación de cápsulas blandas de gelatina, el compuesto de la invención se puede mezclar con, por ejemplo, aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos. También las formulaciones líquidas o semisólidas de los compuestos de la invención pueden llenarse dentro de cápsulas de gelatina dura.

30 35 Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo disoluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

40 45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra al mismo tiempo o sucesivamente o como un preparado combinado con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las enfermedades enumeradas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no limitadas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, neumopatía obstructiva crónica (COPD), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes enumerados a continuación.

50 Agentes anti-inflamatorios no esteroideos (en adelante AINEs) que incluyen inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa COX-1/COX-2 si se aplican por vía tópica o general (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salicilatos tal como la aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarcoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico que inhiben la ciclo-oxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (si se administran por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro orales o parenterales; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico; y complementos nutritivos tal como glucosamina.

55 La presente invención todavía se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de citoquina, (incluyendo agentes que actúan en la serie de reacciones de señalización de citoquina tales como los moduladores del sistema SÓCS) incluyendo alfa-, beta- y gamma-interferones; factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) que incluyen IL1 a 23, y antagonistas o inhibidores de interleucina tal como anakinra; inhibidores del factor alfa de la necrosis tumoral (TNF- α) tal como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF que incluye moléculas de inmunoglobulina (tal como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tal como pentoxifilina.

60 65 Además la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un anticuerpo monoclonal que se dirige a linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención todavía se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un modulador de la función del receptor de quimoquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un inhibidor de matriz de metaloproteasa (MMP), es decir, las estromelisininas, las colagenasas y las gelatinasas, así como la agrecanasas; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), 10 colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10) y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, que incluyen agentes tales como la doxiciclina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o 15 un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno sustituidos con piridinilo tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un antagonista receptor de los leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4 y LTE4, seleccionado del grupo que consiste en los fenotiazin-3-1s tal como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; 20 benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención todavía se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE que incluye un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención todavía se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista receptor tipo 2 de histamina gastroprotector.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un antagonista del receptor tipo 4 de histamina.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista alfa-1/alfa-2 adrenorreceptor, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloruro de nafazolina, hidrocloruro de oximetazolina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, hidrocloruro de xilometazolina, hidrocloruro de tramazolina o hidrocloruro de etilnorpinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y agentes anticolinérgicos incluyendo el antagonista (M1, M2 y M3) del receptor muscarínico tal como atropina, hioscina, glucopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agonista beta-adrenorreceptor (que incluye subtipos 1-4) de beta receptor tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, o pирbuterol, o uno de sus enantiómeros quirales.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una cromona, tal como el cromogluconato sódico o el nedocromil sódico.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un agente que modula un receptor hormonal nuclear tales como los PPARs.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con inmunoglobulina (Ig) o una preparación Ig o antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y otro agente anti-inflamatorio aplicado por vía tópica o sistémica, tal como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y a combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tal como budesonida.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente 20 antivírico que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir, una transcriptasa inversa de nucleósido tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina ozidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa de no nucleósidos tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador beta-adrenorreceptor, un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor 30 de la agregación de plaquetas.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de un agente para el SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como 35 selegina y rasagilina, un inhibidor de COMT tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la reabsorción de la dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal) o un fármaco contra el Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de actuación central o periférica (por ejemplo un opioide o uno de sus derivados), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otro(s) agente(s) antidepresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideo.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (que incluye 45 inhalado) tal como lignocaína o uno de sus derivados.

Un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede utilizarse también 50 en combinación con un agente contra la osteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se refiere todavía además a la combinación de un compuesto de la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación 55 de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima conversora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de adhesión de moléculas, incluyendo los antagonistas de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Ima-60 tinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor de quinina-B.sub1. - o B.sub2.; (x) agente contra la gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alo-purinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfpirazona o benzobromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor transformador de crecimiento (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de taquicinina NK.sub1. o NK.sub3. tales como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima conversora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa inducida por óxido nítrico (iNOS); (xxiii) molécula del homólogo de receptor

de quimoatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores similares a Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFkB, API o STATS.

5

Un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede utilizarse también en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:

- 10 (i) un fármaco antiproliferante/antineoplásico o una de sus combinaciones, utilizado en oncología médica, tal como un agente de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gencitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide de las vincas tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxano tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o camptotecina);
- 15 (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador por disminución del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestágeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de 5 α -reductasa tal como finasterida;
- 20 (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteinasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);
- 25 (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo el inhibidor de tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 30 (v) un agente antiangiogénico tal como el que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivasculares bevacizumab, compuestos tales como los descritos en los documentos de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o compuestos que funcionan por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función α v β 3 de integrina o una angioestatina);
- 35 (vi) un agente de daño vascular tal como combrestatina A4, o un compuesto descrito en los documentos de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- 40 (vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo la dirigida a una de las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- 45 (viii) un agente utilizado en una propuesta de terapia génica, por ejemplo propuestas para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, propuestas de GDEPT (por sus siglas en inglés, terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y propuestas para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tal como la politerapia génica multirresistente; o
- 50 (ix) un agente utilizado en una propuesta inmunoterapéutica, por ejemplo propuestas *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citoquinas tal como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, propuestas para disminuir la anergia de linfocitos T, propuestas que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como los dendrocitos transfectados con citoquina, propuestas que utilizan estirpes celulares tumorales transfectadas por citoquinas y propuestas que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

65

En particular los compuestos de la invención pueden administrarse en conjunción con un segundo ingrediente activo que está seleccionado de:

- 5 a) un inhibidor de PDE4 que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- b) un agonista del receptor β adrenérgico tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pирbuterol o indacaterol;
- 10 c) un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista de M1, M2 o M3, tal como un antagonista selectivo de M3) tal como bromuro de ipratropium, bromuro de tiotropium, bromuro de oxitropium, pirenzepina o telenzepina;
- d) un modulador de la función del receptor de quemoquina (tal como un antagonista del receptor CCR1 o CCR8);
- 15 e) un inhibidor de la función de la quinasa;
- f) un agonista del receptor glucocorticoide no esteroídico;
- 20 g) un agonista del receptor glucocorticoide esteroídico; y
- h) un inhibidor de proteasa (tal como un inhibidor MMP12 o MMP9);

La presente invención se explicará adicionalmente a continuación mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Métodos generales

30 Los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron registrados en un instrumento *Inova* 400 MHz de Varian o *Mercury-VX* 300 MHz de Varian. Los picos centrales de cloroformo-d (δ_{H} 7,27 ppm), dimetilsulfóxido-d₆ (δ_{H} 2,50 ppm), acetonitrilo-d₃ (δ_{H} 1,95 ppm) o metanol-d₄ (δ_{H} 3,31 ppm) fueron usados como referencias internas. La cromatografía de columna se llevó a cabo mediante el uso de gel de sílice (0,040-0,063 mm, Merck). A menos que se establezca de otra manera, los materiales de partida eran comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales 35 fueron de grado laboratorio y se usaron como se recibieron.

El siguiente método fue usado para el análisis LC/MS:

40 Instrumento Agilent 1100; Columna Symmetry 2,1 x 30 mm de Waters; Masa por APCI; Caudal 0,7 ml/min; Longitud de onda 254 nm; Disolvente A: agua +0,1% de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% de TFA; Gradiente 15-95%/B 8 min, 95% B 1 min.

45 La cromatografía analítica fue realizada en una columna C₁₈ de Symmetry, 2,1 x 30 mm con 3,5 μm de tamaño de partículas, con acetonitrilo/agua/0,1% ácido trifluoroacético como fase móvil en un gradiente de 5% a 95% de acetonitrilo en 8 minutos a un flujo de 0,7 ml/min.

Las abreviaturas o términos usados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

- 50 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HOAT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
- NMP: 1-N-metil-2-pirrolidinona
- 55 THF: tetrahidrofurano
- DCM: diclorometano
- DIEA: N,N-diisopropiletilamina
- 60 DME: 1,2-dimetoxietano
- EtOAc: acetato de etilo;
- 65 DMSO: dimetil sulfoxido
- SM: material de partida

ES 2 339 607 T3

Ex: ejemplo

Aq: acuoso

5 RT: temperatura ambiente

Ejemplo 1

10 *5-[1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida*

Argon fue barboteado a través de 5-yodo-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (SM2, 200 mg, 0,46 mmoles) y del ácido [1-(4-cianofenil)-1H pirazol-5-il]borónico (SM3, 150 mg, 0,70 mmoles) en DME (10 ml) y 2M Na₂CO₃ (5 ml) durante 10 minutos. Se añadió palladio-tri-terc-butilfosfina (25 mg, 0,049 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 82°C durante 2 horas. Se añadió más SM3 (150 mg, 0,70 mmoles) y paladio-tri-terc-butilfosfina (10 mg, 0,019 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 horas más en las mismas condiciones. La mezcla de reacción se dejó después enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y lavó con salmuera (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y evaporó. El residuo se purificó por HPLC sobre una columna de Kromasil C-18 usando un gradiente de acetonitrilo/agua. La liofilización de la muestra produjo el compuesto del epígrafe (80 mg).

15 ¹H RMN (399,99 MHz, DMSO-D₆) δ 9,18 (q, *J* = 4,78 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 - 7,64 (mm, 9H), 6,72 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 4,77 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H);

20 APCI-MS m/z: 478,3 [MH⁺].

Ejemplo 2

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga al Ejemplo 1.

Ej.	Compuesto	¹ HRMN	m/z	SM
35	2 <i>5-[1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida</i>	9,81 (1, <i>J</i> = 6,01 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 - 7,70 (mm, 9H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,67 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 2H), 6,73 (d, <i>J</i> = 2,77 Hz, 1H), 4,55 (d, <i>J</i> = 6,01 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).	632,2	SM1 SM3

45

Ejemplo 3

50 *5-[2-Amino-5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida*

Se añadió tiourea (8,5 mg, 0,11 mmoles) a 5-[bromo(4-clorofenil)acetil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (SM4, 30 mg, 55 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 10 minutos. El producto bruto se purificó sobre una columna Xterra C8 usando un gradiente de acetonitrilo/agua. La mezcla se liofilizó para dar el compuesto del título (10 mg, 35%).

55 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,27 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H), 7,32 (s, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,67 (s, 3H);

60 APCI-MS m/z: 519,0 [MH⁺].

65

ES 2 339 607 T3

Ejemplos 4 y 5

Los siguientes compuestos se sintetizaron en forma análoga al Ejemplo 3.

Ej.	Compuesto	¹ HRMN	m/z	SM
4	5-[4-(4-Clorofenil)-1,3-oxazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,32 ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,32 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H).	488,0	SM4
5	5-[2-amino-5-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;	¹ H RMN (399,99 MHz, DMSO-D ₆) δ 9,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,69 (s, 3H).	510,0	

Ejemplo 6

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 1.

1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 9,18 (q, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H), 7,71-7,60 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 2,76 (d, 3H), 1,81 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 462 [MH⁺].

Ejemplo 7

Metilamida del ácido 5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridino-3-carboxílico

a) *1-(4-cloro-fenil)-5-tributilestannil-1H-pirazol*

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP, 0,25 g, 1,78 mmoles) en THF seco (10 ml) en un recipiente con una barra magnética de agitación. Se limpió el recipiente con argón y se mantuvo en una atmósfera inerte. Se enfrió la mezcla a -78°C, y se añadió n-BuLi (1,1 ml, 1,6 M, 1,78 mmoles) gota a gota durante 1 minuto. Se agitó la mezcla durante 5 minutos a esta temperatura, antes de añadir una solución de 1-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol (0,21 g, 1,1 mmoles) en THF seco (2 ml). La solución se añadió gota a gota durante 2 minutos, y la solución obtenida se agitó a esta temperatura durante 20 minutos, antes de añadir Bu₃SnCl (0,36 g, 1,1 mmoles) durante 1 minuto. Se permitió que la solución se calentara lentamente a temperatura ambiente y después se apagó con MeOH (1 ml). La mezcla residual se particionó entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se secó y concentró. La purificación con sílice proporcionó 0,2 g (40%) de un aceite.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 1,50-0,67 (m, 27H).

APCI-MS m/z: 468 [MH⁺].

b) *Metilamida del ácido 5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridino-3-carboxílico*

Se pusieron en un tubo para síntesis por microondas 1-(4-cloro-fenil)-5-tributilestannil-1H-pirazol (0,107 g, 0,22 mmoles), la metilamida del ácido 5-yodo-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridino-3-carboxílico (0,05 g, 0,11 mmoles), Pd(PBu^t₃)₂ (10 mg) y DME (2 ml). La mezcla se purgó con argón y se calentó en un calentador de síntesis de microondas (CEM) a 100° C (máximo de 150 W) durante 10 minutos. Se eliminó el disolvente al vacío para dar un producto bruto que se purificó sobre sílice y después se purificó adicionalmente en HPLC preparativa. Las fracciones purificadas se liofilizaron para producir 10 mg (17%) del compuesto del epígrafe.

¹⁰ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,23-9,12 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,77 (s, 3H).

¹⁵ APCI-MS m/z: 487,0 [MH⁺].

Ejemplo 8

Metilamida del ácido 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridino-3-carboxílico

a) *1-(4-cloro-fenil)-5-tributilestannil-1H-pirazol*

El compuesto fue preparado por un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 7(a).

²⁵ APCI-MS m/z: 452 [MH⁺].

b) *Metilamida del ácido 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridino-3-carboxílico*

³⁰ Se pusieron en un tubo para síntesis por microondas 1-(4-fluoro-fenil)-5-tributilestannil-1H-pirazol (0,100 g, 0,22 mmoles), la metilamida del ácido 5-yodo-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridino-3-carboxílico (0,05 g, 0,11 mmoles), Pd(PBu^t₃)₂ (10 mg) y DME (2 ml). La mezcla se purgó con argón y se calentó en un calentador de síntesis por microondas (CEM) a 100°C (máximo de 150 W) durante 10 minutos. Se eliminó el disolvente al vacío para dar un producto bruto que se purificó sobre sílice y después se purificó adicionalmente en HPLC preparativa. Las fracciones purificadas se liofilizaron para producir 10 mg (17%) del compuesto del epígrafe.

³⁵ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,22-9,13 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 3H), 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,76 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 471,0 [MH⁺].

Ejemplo 9

Metilamida del ácido 5-[3-(4-ciano-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-12-dihidro-piridino-3-carboxílico

a) *4-[1,2,3]Triazol-1-il-benzonitrilo*

⁵⁰ Se colocaron en un vial 4-fluorobenzonitrilo (0,847 g, 7 mmoles), 1H-[1,2,3]triazol (0,483 g, 7 mmoles), Cs₂CO₃ (2,27 g, 7 mmoles) y DMF (8 ml) y una barra magnética de agitación. La mezcla se calentó con agitación durante 3 horas a 80°C. La elaboración extractiva (EtOAc/H₂O) y secado subsiguiente (Na₂SO₄) proporcionó un producto bruto que se purificó sobre sílice dando 0,55 g (46%) del compuesto del epígrafe.

⁵⁵ ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

b) *4-(5-Tributilestannil-[1,2,3]triazol-1-il)-benzonitrilo*

⁶⁰ Se colocaron en un frasco 4-[1,2,3]triazol-1-il-benzonitrilo (0,105 g, 0,6 mmoles) y THF seco (6 ml) y una barra magnética. El frasco se purgó con argón y se mantuvo en una atmósfera inerte y se enfrió a -78°C. Se añadió a esta temperatura gota a gota terc-BuLi (0,36 ml, 1,7 M, 0,6 mmoles) durante de 1 a 2 minutos. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 15 minutos y se añadió Bu₃SnCl (0,19 g, 0,6 mmoles) durante 1 minuto, y después se permitió que la mezcla lentamente alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó directamente sobre sílice (heptano:EtOAc 4:1) dando 0,12 g (43%) del estannuro del epígrafe.

APCI-MS m/z: 460 [MH⁺].

c) *Metilamida del ácido 5-[3-(4-ciano-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico*

5 Se pusieron en un tubo para síntesis por microondas 4-(5-tributilestannil-[1,2,3]triazol-1-il)-benzonitrilo (0,107 g, 0,22 mmoles), metilamida del ácido 5-yodo-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (0,05 g, 0,11 mmoles), Pd(PBu^t)₂ (10 mg) y DME (2 ml). La mezcla se purgó con argón y se calentó en un calentador de síntesis de microondas (CEM) a 100°C (máximo de 150 W) durante 10 minutos. Se eliminó el disolvente al vacío para dar un producto bruto que se purificó sobre sílice y después se purificó adicionalmente en HPLC preparativa. Las fracciones purificadas se liofilizaron para producir 20 mg (40%) del compuesto del epígrafe.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,17-9,09 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09-8,02 (m, 3H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,80 (s, 3H).

15 APCI-MS m/z: 479,0 [MH⁺].

Ejemplo 10

5-*[1-(4-Cianofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida*

20 Se colocaron en un vial 5-yodo-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (SM2, 0,051 g, 0,117 mmoles), 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (0,020 g, 0,117 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,044 g, 0,234 mmoles), fluoruro de cesio (0,036 g, 0,234 mmoles) y NMP (0,5 ml). Se barboteó argón a través de la mezcla agitada durante 10 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0,002 g, 0,0089 mmoles) y se selló el vial y se 25 agitó a 140° C durante 6 horas. Se realizaron dos experimentos más de la misma forma y las tres mezclas de reacción se combinaron y purificaron por HPLC preparativa para dar 0,003 g (2%) del compuesto del epígrafe.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9,16 - 9,09 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,84 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 3H), 2,75 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,85 (s, 3H).

35 APCI-MS m/z: 479,0 [MH⁺].

Preparación de materiales de partida

35 Los materiales de partida para los ejemplos anteriores están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por métodos convencionales a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son una ilustración, pero sin limitación, de la preparación de algunos de los materiales de partida.

40 *Material de partida SM1*

40 *5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida*

45 A una solución enfriada en hielo de 3-(trifluorometil)anilina (64,5 g, 0,40 moles) y trietilamina (60 ml) en acetona (700 ml) fue añadido gota a gota 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (63,6 g, 0,42 moles) en acetona (50 ml). Después de completar la adición (aproximadamente 30 minutos) la agitación fue continuada a temperatura ambiente toda la noche. Los disolventes fueron eliminados y fue añadida agua (1200 ml). El precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó completamente dos veces con agua y después se secó para dar el 3-oxo-3-{[3-(trifluorometil)fenil]amino} propanoato de etilo como un polvo amarillo (109 g, 99%).

50 ¹H RMN (399,99 MHz, CDCl₃): δ 9,52 (1H, s); 7,87 (1H, s); 7,78 (1H, d); 7,46 (1H, t); 7,39 (1H, d); 4,29 (2H, q); 3,50 (2H, s); 1,35 (3H, t).

55 APCI-MS m/z: 276,1 [MH⁺].

55 A una solución de 3-oxo-3-{[3-(trifluorometil)fenil]amino} propanoato de etilo (19,2 g, 70 mmoles) y metóxido de sodio (7,6 g, 140 mmoles) en EtOH (250 ml) fue añadida 4-metoxibut-3-en-2-ona (90%) (7,72 g, 77 mmoles). Después de la adición, la mezcla de reacción fue sometida a refljo durante 2 horas y luego fue enfriada. Se añadió agua (50 ml) y NaOH 2 M y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Los disolventes orgánicos fueron eliminados y la mezcla de reacción fue extraída (lavada) con EtOAc. Las fases acuosas fueron acidificadas con ácido clorhídrico a pH 3 a 4, apareció un precipitado de color naranja y fue separado por filtración, lavado con agua y secado. La recristalización dos veces de heptano/EtOAc (4:1) proporcionó el ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (12 g, 58%) como un polvo blanco.

60 ¹H RMN (399,99 MHz, CDCl₃): δ 13,68 (1H, s); 8,54 (1H, d); 7,86 (1H, d); 7,79 (1H, t); 7,55 (1H, s ancho); 7,48 (1H, d); 6,58 (1H, d); 2,16 (3H, s);

65 APCI-MS m/z: 298,1 [MH⁺].

Se hizo reaccionar una mezcla del ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxílico (7,43 g, 25 mmoles), HATU (10,5 g, 27,5 mmoles), HOAT (3,75 g, 27,5 mmoles) y DIEA (14,2 ml, 82,5 mmoles) en NMP (65 ml) durante 1 hora, luego se añadió hidrocloruro de 4-metilsulfonilbencilamina (5,8 g, 26 mmoles). Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue vertida lentamente en hielo en agua agitada (1 l). Se formó un polvo, y la mezcla de agua se acidificó a pH 3 con ácido cítrico 0,5 M, y la agitación fue continuada durante 1 hora. El precipitado fue separado por filtración, lavado con agua y secado al vacío toda la noche. La recristalización con EtOAc dió 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (8,1 g, 70%).

10 ^1H RMN (399,99 MHz, CDCl_3): δ 10,00 (1H, t ancho); 8,60 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,83 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,53 (3H, m); 7,46 (1H, d); 6,49 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,10 (3H, s);

APCI-MS m/z: 465,1 [MH^+].

15 Se añadió a una solución de 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (200 mg, 0,43 mmoles) en MeCN (1,5 ml) a temperatura ambiente y en argón el ácido trifluorometanosulfónico (1 ml) seguido de N-yodosuccinimida (97 mg, 0,43 mmoles). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso, con NaS_2O_4 acuoso y agua, se secó (Na_2SO_4), y evaporó para dar el compuesto del epígrafe SM1 (200 mg).

20 ^1H RMN (399,99 MHz, CDCl_3): δ 9,85 (1H, t ancho); 8,90 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,76 (2H, m); 7,50 (2H, d); 7,48 (1H, s); 7,40 (1H, d); 4,65 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,32 (3H, s); APCI-MS m/z: 591,0 [MH^+].

Material de partida SM2

25 SM2, 5-yodo-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida, se sintetizó de forma análoga a SM1.

Material de partida SM3

30 *Ácido [1-(4-cianofenil)-1*H*-pirazol-5-il]borónico*

Se agitó 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzonitrilo (Eur. J. Org. Chem. 2004, 695-709) (1,5 g, 8,87 mmoles) en THF seco (50 ml) en atmósfera de argón a -78° C, mientras se añadía gota a gota durante 20 minutos litio diisopropilamida (solución 1,8 M en THF/hexano/etil benceno; (5,2 ml, 9,32 mmoles). La agitación y enfriamiento se continuó durante 1 hora, 35 se añadió gota a gota durante 30 minutos borato de triisopropilo (8 ml, 34,5 mmoles) y después se permitió que la temperatura alcanzase la temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 5 con HCl 1M y la mezcla se concentró entonces a un volumen mínimo y extrajo con acetato de etilo (200 ml) y salmuera (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se recolectaron, secaron (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron para dar un sólido marrón (1,32 g) que se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

40 APCI-MS m/z: 214,1 [MH^+].

Material de partida SM4

45 *5-[Bromo(4-clorofenil)acetil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida*

Una mezcla de 5-yodo-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (139 mg, 0,32 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (1,8 mg, 1,6 μ moles), yoduro de cobre (I) (0,6 mg 3,2 μ moles), 1-cloro-4-etinilbenceno (87 mg, 0,638 mmoles) y DIEA (64 mg, 0,5 mmoles) en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó en un horno de microondas a 70°C durante 0,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash para dar 5-[(4-clorofenil)etinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (111 mg, 78%).

APCI-MS m/z: 445,3 [MH^+].

55 Se agitaron 5-[(4-clorofenil)etinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (111 mg, 0,25 mmoles) con ácido fórmico (1 ml) y calentaron en un horno de microondas a 120°C durante 1 hora. El ácido fórmico se eliminó por evaporación y el residuo se purificó sobre una columna Xterra C8 usando un gradiente de acetonitrilo/agua. La liofilización de la muestra produjo 5-[(4-clorofenil)acetil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (77 mg, 66%).

60 ^1H RMN (399,99 MHz, DMSO-D_6) δ 9,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,81 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H);

65 APCI-MS m/z: 463,0 [MH^+].

ES 2 339 607 T3

Una solución de bromo (30 mg, 19 mmoles) en ácido acético - THF se añadió gota a gota a una solución de 5-[(4-clorofenil)acetil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida (75 mg, 0,162 mmoles). Después de la adición, la agitación se continuó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron y el residuo se purificó sobre una columna Xterra C8 usando un gradiente de acetonitrilo/agua. La 5 liofilización de la mezcla produjo el compuesto del epígrafe (86 mg, 95%).

¹H RMN (399,988 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (m, 2H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 6,27 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H);

10 APCI-MS m/z: 540,9 [MH⁺].

Ensayo FRET inactivado de elastasa de neutrófilos humanos

El ensayo usa elastasa de neutrófilos humanos (HEN) purificados de suero (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, 15 R.J. *et al.*, 1976, Biochemistry. **15**, 836-841). HEN se guardó en acetato sódico (NaOAc) 50 mM, 200 mM cloruro sódico (NaCl), pH 5,5 con glicerol al 30% añadido a -20°C. El sustrato de la proteasa usado fue Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. *et al.*, 1979, Anal. Biochem. **99**, 53-64). El sustrato se guardó en dimetilsulfóxido (DMSO) a -20°C. Las adiciones del ensayo fueron como sigue: Los 20 compuestos de prueba y los controles se añadieron a placas negras de fondo plano de 96 pocillos (Greiner 655076), 1 μl en 100% DMSO, seguido de 30 μl HNE en tampón de ensayo con 0,01% de detergente Triton (marca registrada) X-100. La constitución del tampón de ensayo fue: 100 mM Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) (pH 7,5) y 500 mM NaCl. La enzima y los compuestos fueron incubados a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego fueron 25 añadidos 30 μl de sustrato en tampón de ensayo. El ensayo se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las concentraciones de la enzima HNE y el sustrato durante la incubación fueron 1,7 nM y 100 μM, respectivamente. El 30 ensayo se paró después por adición de 60 μl de solución de parar (140 mM ácido acético, 200 mM monocloroacetato sódico, 60 mM acetato sódico, pH 4,3). La fluorescencia fue medida en un instrumento 1420 Victor 2 de Wallac con los ajustes: Excitación 380 nm, Emisión 460 nm. Los valores de IC₅₀ fueron determinados usando un ajuste de curva Xlfit usando el modelo 205.

35 Cuando se probaron en el cribado anterior, los compuestos de los ejemplos dieron valores de IC₅₀ para la inhibición de la actividad de la elastasa de neutrófilo humana de menos de 30 μM (micromolar), indicando que se espera que los compuestos de la invención posean propiedades terapéuticas útiles. Los resultados de las muestras se muestran en la Tabla siguiente:

Compuesto	Inhibición de la elastasa de neutrófilo humano IC ₅₀ (micromolar, μM)
Ejemplo 1	0,00021
Ejemplo 3	0,00026
Ejemplo 4	0,0016
Ejemplo 5	0,00026
Ejemplo 6	0,00093

50

55

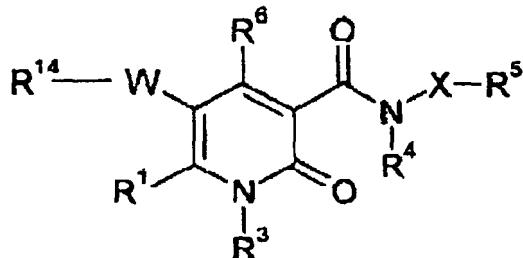
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

5



(I)

20 donde

25 R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

W representa un anillo heterocíclico de 5 eslabones que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃, sustituido con uno o más átomos de F, NR¹⁰R¹¹, C≡CR¹⁵, CONR¹⁶R¹⁷, CHO, alcanoilo C₂-C₄, S(O)_xR¹⁸ y OSO₂R¹⁹;

30 R¹⁴ representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 eslabones que comprende de 1 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo; dicho anillo está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CN, OH, NO₂, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F, NR¹²R¹³, C≡CR³⁰, CONR³¹R³², CHO, alcanoilo C₂-C₄, S(O)_pR³³ y OSO=R³⁴;

35 R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representan independientemente H, alquilo C₁-C₆, formilo o alcanoilo C₂-C₆; o el grupo -NR¹⁰R¹¹ o -NR¹²R¹³ juntos representan un anillo azacíclico de 5 a 7 eslabones que opcionalmente incorpora además un heteroátomo seleccionado de O, S y NR²⁶;

40 R¹⁵ y R³⁰ representan independientemente H, alquilo C₁-C₃ o Si(CH₃)₃;

45 R¹⁸, R¹⁹, R³³ y R³⁴ independientemente representan H o alquilo C₁-C₃; dicho alquilo está opcionalmente sustituido además con uno o más átomos de F;

50 R⁶ representa H o F;

55 R³ representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N; dicho anillo está sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, nitro, metilcarbonilo, NR³⁵R³⁶, alquilo C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F o alcoxi C₁-C₃ sustituido con uno o más átomos de F;

60 R³⁵ y R³⁶ representan independientemente H o alquilo C₁-C₃; dicho alquilo está opcionalmente sustituido además por uno o más átomos de F;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado de flúor, hidroxi y alcoxi C₁-C₆;

65 X representa un enlace sencillo, O, NR²⁴ o un grupo alquieno C₁-C₆-Y, en donde Y representa un enlace sencillo, átomo de oxígeno, NR²⁴ o S(O), y dicho alquieno está opcionalmente adicionalmente sustituido con OH, halógeno, CN, NR³⁷R³⁸, alcoxi C₁-C₃, CONR³⁹R⁴⁰, CO₂R⁴⁶, SO₂R⁴¹ y SO₂NR⁴²R⁴³;

o R⁴ y X están unidos juntos de tal forma que el grupo -NR⁴X junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 eslabones que opcionalmente incorpora además un heteroátomo seleccionado de O, S y NR⁴⁴; dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o NR⁴⁵R⁴⁶; dicho alquilo está opcionalmente sustituido además con OH;

ES 2 339 607 T3

o R^5 representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de:

- i) fenoxi,
- 5 ii) fenilo,
- iii) un anillo heteroaromático de 5- o 6 eslabones que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre,
- 10 iv) un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado C_3-C_6 ,
- v) un anillo heterocíclico de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, $S(O)_r$ y NR^{20} , en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo puede ser opcionalmente reemplazado con un grupo carbonilo,

15 R^5 representa un sistema de anillo bicíclico en el que los dos anillos se seleccionan independientemente del sistema de anillo monocíclico definido en ii), iii), iv) y v) anteriormente, en donde los dos anillos están o fusionados juntos, o unidos directamente el uno al otro o están separados el uno del otro por un grupo de enlace seleccionado del oxígeno, $S(O)_t$ o alquíleno C_1-C_6 que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos internos o terminales seleccionados del oxígeno, azufre y NR^{27} y que está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxi, oxo y alcoxi C_1-C_6 ,

20 el sistema de anillo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de oxígeno, CN , OH , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, $NR^{47}R^{48}$, NO_2 , OSO_2R^{49} , CO_2R^{50} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)NR^{51}R^{52}$, $C(S)NR^{53}R^{54}$, $SC(=NH)NH_2$, $NR^{55}C(=NH)NH_2$, $S(O)_vR^{71}$, $SO_2NR^{56}R^{57}$, alcoxi C_1-C_3 sustituido con uno o más átomos de F y alquilo C_1-C_3 sustituido con SO_2R^{58} o con uno o más átomos de F; dicho alquilo C_1-C_6 está además opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, hidroxi, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 tio y $-C(O)NR^{22}R^{23}$;

25 R^5 puede también representar H;

30 R^{20} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 carbonilo o alcoxi C_1-C_6 carbonilo;

35 R^{21} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 ; dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH , CN , alcoxi C_1-C_3 y $CONR^{59}R^{60}$;

40 R^{37} y R^{38} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo o alcanoilo C_2-C_6 ;

R^{47} y R^{48} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 , formilo, alcanoilo C_2-C_6 , $S(O)_qR^{61}$ o $SO_2NR^{62}R^{63}$; dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido además con halógeno, CN , alcoxi C_1-C_4 o $CONR_{64}R^{65}$;

45 R^{41} y R^{61} representan independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

50 t es 0, 1 o 2;

w es 0, 1 o 2;

x es 0, 1 o 2;

v es 0, 1 o 2;

55 R^{16} , R^{17} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{31} , R^{32} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} y R^{66} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el grupo R^{14} y el anillo de 2-piridona están unidos a un anillo de 5 eslabones W en una relación 1, 2.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R³ representa un grupo fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, NO₂ y CF₃.

5 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹⁴ representa un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN y CF₃.

5 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁵ representa fenilo o piridinilo, sustituido con -S(O)_vR²¹ en donde v representa el número entero 2.

10 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X representa alquíleno C₁-C₂ no sustituido.

15 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o la reivindicación 6, en donde R⁵ representa H.

15 8. Un compuesto de la fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 seleccionado de:

20 5-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;

25 5-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;

25 5-[2-amino-5-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;

30 5-[4-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;

35 5-[2-amino-5-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-4-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;

35 metilamida del ácido 5-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-pi-ridino-3-carboxílico;

40 metilamida del ácido 5-[2-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-pi-ridino-3-carboxílico;

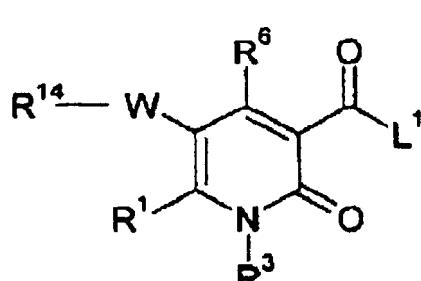
45 metilamida del ácido 5-[3-(4-ciano-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-pi-ridino-3-carboxílico; y

45 5-[1-(4-cianofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridino-3-carboxamida;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió en la reivindicación 1 que comprende,

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

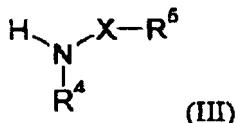


(II)

en donde L^1 representa un grupo saliente (tal como halógeno o hidroxi) y R^1 , R^3 , R^6 , R^{14} y W son como se definieron en la fórmula (1),

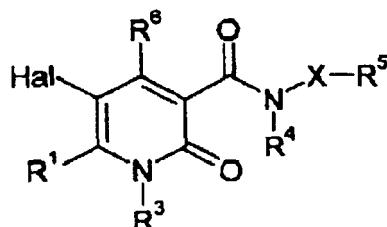
con un compuesto de la fórmula

5



en donde X , R^4 y R^5 son como se definieron en la fórmula (I); o

15 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



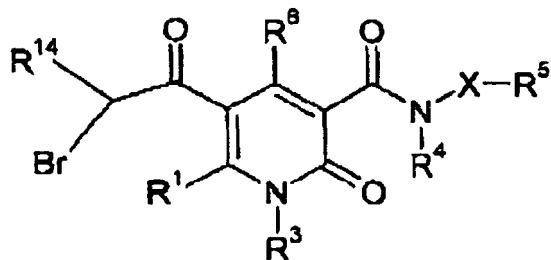
(IV)

30

en donde Hal representa un átomo de halógeno y X, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la fórmula (I),

35 con un nucleófilo $R^{14}-W-M$ en donde R^{14} y W son como se definieron en la fórmula (I) y M representa un grupo organoestánnico o de ácido organoborónico; o

(c) cuando W representa tiazolilo u oxazolilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



14

en donde $X, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6$ y R^{14} son como se definieron en la fórmula (I),

con tiourea o formamida respectivamente:

y opcionalmente después de (a), (b), o (c), realizar uno o más de lo siguiente:

60

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto más de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

65 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 339 607 T3

11. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 10, que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

12. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en terapia.

13. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado inflamatorio.

14. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), fibrosis cística, enfisema pulmonar, bronquitis que incluye la bronquitis crónica, bronquistasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ((EPOC), hipertensión pulmonar, asma que incluye el asma refractario, rinitis, psoriasis, daño de reperfusión isquémico, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), heridas crónicas, cáncer, aterosclerosis, úlceras pépticas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o daño de la mucosa gástrica.

20

15. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y otro agente o agentes terapéuticos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra en conjunción o secuencialmente o como una preparación combinada con el otro u otros agentes terapéuticos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65