

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 400 348**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/89 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2004 E 04763980 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1654235**

(54) Título: **Piridina-1-óxidos sustituidos con 3-aminocarbonilo, 6-fenilo como inhibidores de la quinasa P38**

(30) Prioridad:

11.08.2003 GB 0318814

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2013

(73) Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US**

(72) Inventor/es:

WALKER, ANN LOUISE

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 348 T3

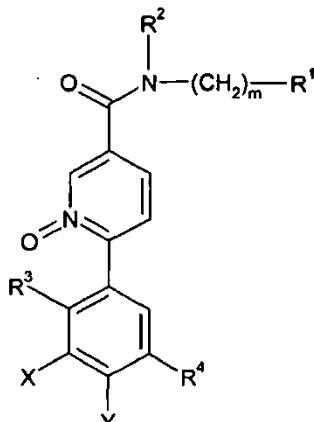
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Piridina-1-óxidos sustituidos con 3-aminocarbonilo, 6-fenilo como inhibidores de la quinasa P38

Esta invención se refiere a compuestos novedosos y a su uso como productos farmacéuticos, particularmente como inhibidores de la quinasa p38, para el tratamiento de trastornos o estados patológicos mediados por la actividad de la quinasa p38 o mediados por citocinas producidas por la actividad de la quinasa p38.

5 Ahora se ha descubierto un grupo de compuestos novedosos que son inhibidores de la quinasa p38. Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

10 en la que

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_{1-6} , halógeno e hidroxi, alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de R^5 y R^6 y heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de R^5 y R^6 ,

15 R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , o $(CH_2)_mR^1$ y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con hasta tres grupos alquilo C_{1-6} ;

20 R^3 es cloro o metilo;

R^4 es el grupo $-NH-CO-R^7$ o $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$;

25 R^5 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -ciclolalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , $-CONR^9R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, SO_2NHR^9 , $-(CH_2)_sNHSO_2R^{10}$, halógeno, CN, OH, $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$ y trifluorometilo;

30 R^6 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, trifluorometilo y $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$;

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , trifluorometilo, $-(CH_2)_q$ -heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} y $-(CH_2)_q$ -fenilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} ;

35 R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , $CONHR^9$, fenilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} y heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{13} y/o R^{14} ; R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,

40 o R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco a seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y NR^{15} , en el que el anillo puede estar sustituido con hasta dos grupos alquilo C_{1-6} ;

45 R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} ,

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

o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y NR^{15} ;

40 R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ -ciclolalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , $-CONR^9R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, halógeno, CN, $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{14} ;

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

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

45 X e Y cada uno independientemente se selecciona entre hidrógeno, metilo y halógeno;

m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4, en el que cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y halógeno; q se selecciona de 0, 1 y 2;

r se selecciona de 0 y 1 y

5 s se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

o uno derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida, el peso molecular de un compuesto de fórmula (I) no es superior a 1000, más preferiblemente 800, incluso más preferiblemente 600.

10 Ejemplos representativos de R¹ incluyen alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆, halógeno e hidroxi, en particular alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆, tal como 1-metiletilo, n-propilo, 2-metilpropilo, t-butilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo o 1,2,2-trimetilpropilo opcionalmente sustituido con metoxi y fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, en particular, uno o dos grupos, seleccionados independientemente de R⁵ y R⁶.

Un ejemplo representativo de R² es hidrógeno.

15 15 Un ejemplo representativo de (CH₂)_m R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formando un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con hasta tres grupos alquilo C₁₋₆ es (CH₂)_m R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄.

Un ejemplo representativo de R³ es metilo.

20 20 Un ejemplo representativo de R⁴ es -CO-NH-(CH₂)_q-R⁸.

Ejemplos representativos de R⁵ incluyen alquilo C₁₋₄, en particular metilo o etilo, halógeno, en particular cloro o flúor y trifluorometilo.

Ejemplos representativos de R⁶ incluyen alquilo C₁₋₄, en particular metilo o etilo, halógeno, en particular cloro o flúor y trifluorometilo.

25 25 En una realización, R⁸ se selecciona de cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₅, CONHR⁹, fenilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴. Un ejemplo representativo de R⁸ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en particular ciclopropilo.

30 30 En una realización, X e Y cada uno independientemente se selecciona entre hidrógeno, cloro y flúor. Un ejemplo representativo de X es flúor. Un ejemplo representativo de Y es hidrógeno.

Los ejemplos representativos de m incluyen 0 y 1. Cuando la cadena de carbono de m está sustituida, los sustituyentes son preferiblemente uno o dos grupos metilo.

Un ejemplo representativo de q es 0.

35 35 Se ha de entender que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en la presente memoria. También se debe entender que la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en los que un grupo o parámetro particular, por ejemplo R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, q o s, puede aparecer más de una vez. En tales compuestos se apreciará que cada grupo o parámetro se selecciona independientemente de los valores enumerados.

40 40 Los compuestos particulares según la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus derivados farmacéuticamente aceptables. Ejemplos específicos que se pueden citar incluyen:

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,2-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etylpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido;

45 45 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido; y

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(3,4-dimetilifenil)metyl]-3-piridincarboxamida 1-óxido;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 50 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos de los compuestos de la invención que son adecuadas para su uso en medicina son aquellos en los que el contráion o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin

embargo, las sales y solvatos que tienen contraíones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", significa cualquier sal, solvato o profármaco, por ej., éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, que tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la invención, o un metabolito o residuo activo. Tales derivados son reconocibles por los expertos en la técnica, sin experimentación indebida. Sin embargo, se hace referencia a la enseñanza de Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Burger, 5^a edición, Vol. 1: Principles and Practice, el cual se incorpora en la presente memoria por referencia en cuanto a la enseñanza de dichos derivados. Derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres de fosfato. Derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y ésteres.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de y/o se pueden administrar como una sal farmacéuticamente aceptable. Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Generalmente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseado según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, sales de adición de ácidos resultantes de la reacción de un ácido con un átomo de nitrógeno básico presente en un compuesto de fórmula (I). Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y son ejemplos acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidrógeno fosfato, yodhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trifluoroacetato y valerato.

Sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tales como una sal de trimetilamonio, sales de metales alcalinos, tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Tal como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequimetría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el disolvente usado es agua. Un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987 y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2)115-130, cada uno de los cuales se incorporan aquí por referencia.

Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de fórmula (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan generalmente modificando grupos funcionales de una manera tal que la modificación se escinde, ya sea por manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto original. Los profármacos incluyen, por ejemplo, los compuestos de esta invención en los que grupos hidroxi, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxi, los grupos amina o sulfhidrilo. Por lo tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no están limitados a) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de fórmula (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH),

pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos y ésteres etílicos. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el ácido de origen o su sal.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo" como se usa en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, 10 isobutilo, isopropilo, t-butilo y hexilo. Se prefiere un grupo alquilo C₁₋₄, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo o t-butilo. Dichos grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, trifluorometilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ significa un alquenilo lineal o ramificado que contiene al menos 2, y como máximo 6, átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Ejemplos de "alquenilo", como se usa en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a etenilo, propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-buteno, 3-metilbut-2-enilo, 3-hexenilo y 1,1-dimetilbut-2-enilo.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a grupos alcoxi de cadena lineal o ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Ejemplos de "alcoxi", tal como se usa en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 20 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C₁₋₄, por ejemplo, metoxi o etoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono que puede contener opcionalmente hasta un doble enlace. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ significa un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como máximo 25 siete átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de "cicloalquilo", como se usan en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefiere un grupo cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los dichos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo uno o dos grupos metilo. En una realización, los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos alquilo C₁₋₆, por ejemplo uno o dos grupos alquilo C₁₋₆, en particular uno o dos grupos alquilo C₁₋₄, tales como metilo o etilo.

30 Como se usa en la presente memoria, los términos "anillo heteroarilo" y "heteroarilo" se refieren a un anillo hidrocarbonado insaturado monocíclico de cinco a siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el anillo heteroarilo tiene cinco o seis átomos en el anillo. Ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, 35 oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. El citado anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆ y oxi. Los términos "anillo heteroarilo" y "heteroarilo" también se refieren a anillos aromáticos condensados que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado entre 40 oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, cada anillo condensado tiene cinco o seis átomos en el anillo. Ejemplos de anillos aromáticos condensados incluyen, pero no se limitan a, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, cinolinilo y ftalazinilo, en particular, benzofuranilo.

45 Como se usa en la presente memoria, los términos "anillos heterocíclicos" y "heterociclico", a menos que se defina lo contrario, se refieren a un anillo hidrocarburo monocíclico de tres a siete miembros saturado o no aromático, insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el anillo heterociclico tiene cinco o seis átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heterociclico incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y tiomorfólico. El citado anillo puede estar opcionalmente sustituido 50 con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆ y oxi.

Como se usa en la presente memoria, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo. Un halógeno particularmente preferido es flúor o cloro.

55 Como se usa en la presente memoria, el término "opcionalmente" significa que el suceso(s) descrito a continuación puede o puede no ocurrir e incluye tanto un evento(s) que ocurre como un evento(s) que no ocurre.

Como se usa aquí, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes mencionados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener uno o más átomos de carbono

asimétricos y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas.

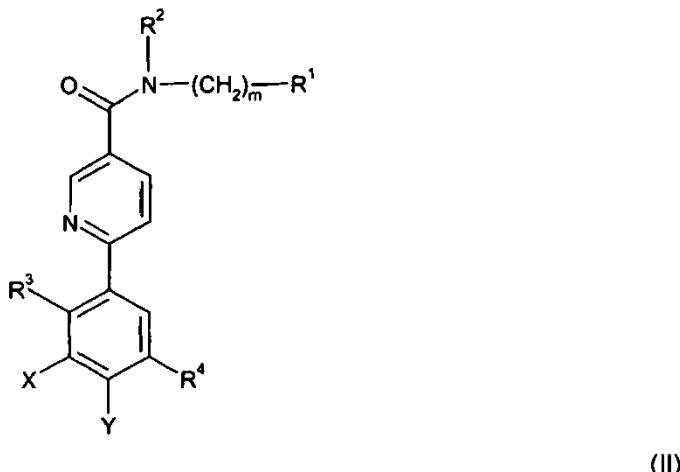
También puede producirse isomería cis (Z) y trans (E). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales del compuesto de la invención y, en su caso, las forma tautoméricas individuales del mismo, junto con mezclas de los mismos.

La separación de diastereoisómeros o isómeros cis y trans puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC. Una mezcla estereoisomérica del agente también se puede preparar a partir de un correspondiente intermedio ópticamente puro o por resolución, tal como HPLC del racemato correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción del racemato correspondiente con un ácido ópticamente activo adecuado o base, según sea apropiado.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, los cuales se incluyen en la presente invención.

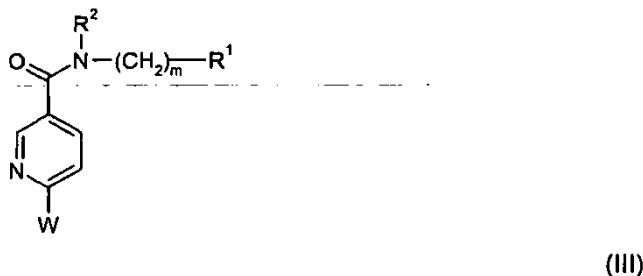
Los compuestos de esta invención se pueden preparar por diversos procedimientos, incluyendo la química estándar. Cualquier variable definida previamente seguirá teniendo el significado previamente definido a menos que se indique lo contrario. Procedimientos de síntesis generales ilustrativos se detallan a continuación y seguidamente los compuestos específicos de la invención se preparan en los Ejemplos de trabajo.

Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)

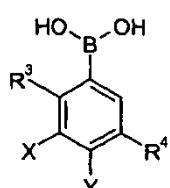
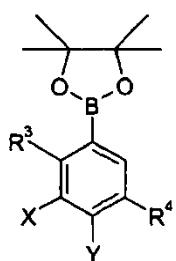


en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con un agente oxidante, tal como mCPBA (ácido 3-cloroperoxibencozico) en un disolvente, tal como DCM (dclorometano).

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)

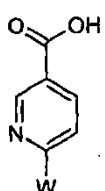


en la cual R^1 , R^2 y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria y W es halógeno, en particular bromo o cloro, con un compuesto de fórmula (IVA) o (IVB)



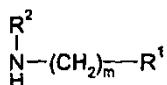
- 5 en la cual R^3 , R^4 , X e Y son como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en la presencia de un catalizador, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

Un compuesto de fórmula (III) se puede preparar fácilmente a partir de un compuesto ácido correspondiente de fórmula (V)



(V)

- 10 en la cual W es como se ha definido anteriormente, convirtiendo el ácido en una forma activada del ácido, por ejemplo, el cloruro de ácido, por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo y después haciendo reaccionar el ácido activado así formado con un compuesto amina de fórmula (VI)

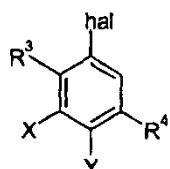


(VI)

- 15 en la cual R^1 , R^2 y m son como se ha definido anteriormente en la presente memoria en condiciones de formación de amida.

Las condiciones adecuadas de formación de amida son bien conocidas en la técnica e incluyen tratamiento de una solución del ácido de la fórmula (V), o la forma activada del mismo en, por ejemplo, acetona o diclorometano, con una amina de fórmula (VI) en presencia de carbonato de sodio.

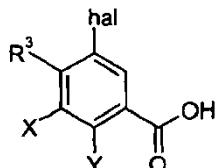
- 20 Un compuesto de fórmula (IV A) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la cual R³, R⁴, X e Y son como se ha definido anteriormente en la presente memoria y hal es halógeno, en particular bromo o yodo,
con bis(pinacolato)diboro, PdCl₂dppf y acetato de potasio en un disolvente tal como DMF.

5 Alternativamente, cuando R⁴ es -CO-NH-(CH₂)_q-R⁸, se puede preparar un compuesto de fórmula (IVA) haciendo reaccionar un compuesto ácido de fórmula (VIII)

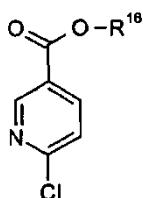


(VIII)

10 en la cual R³, hal, X e Y son como se ha definido anteriormente en la presente memoria,
con bis(pinacolato)diboro, PdCl₂dppf y acetato de potasio en un disolvente, tal como DMF y después formar una amida por reacción con un compuesto de amina de fórmula (V) como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Un compuesto de fórmula (IVB) se puede preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido anteriormente en la presente memoria con n-butil-litio y borato de triisopropilo en un disolvente, tal como THF.

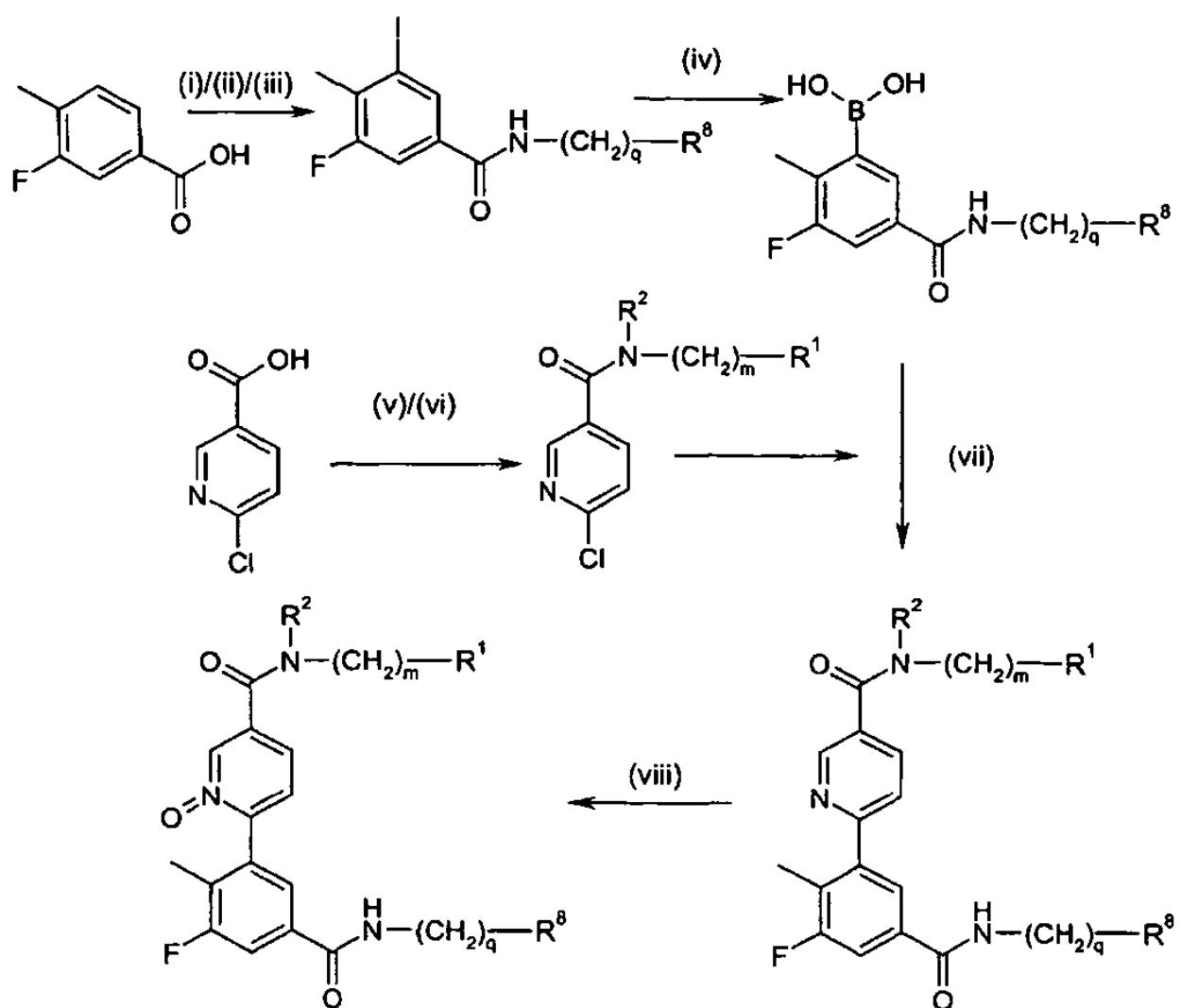
Un compuesto de fórmula (II) también se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

15 en la cual R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, en particular, metilo o etilo,
con un compuesto de fórmula (IVA) o (IVB) como se ha definido anteriormente en la presente memoria y después haciendo reaccionar el ácido así formado con una amina de fórmula (VI) como se ha definido anteriormente en la presente memoria en condiciones de formación de amida.

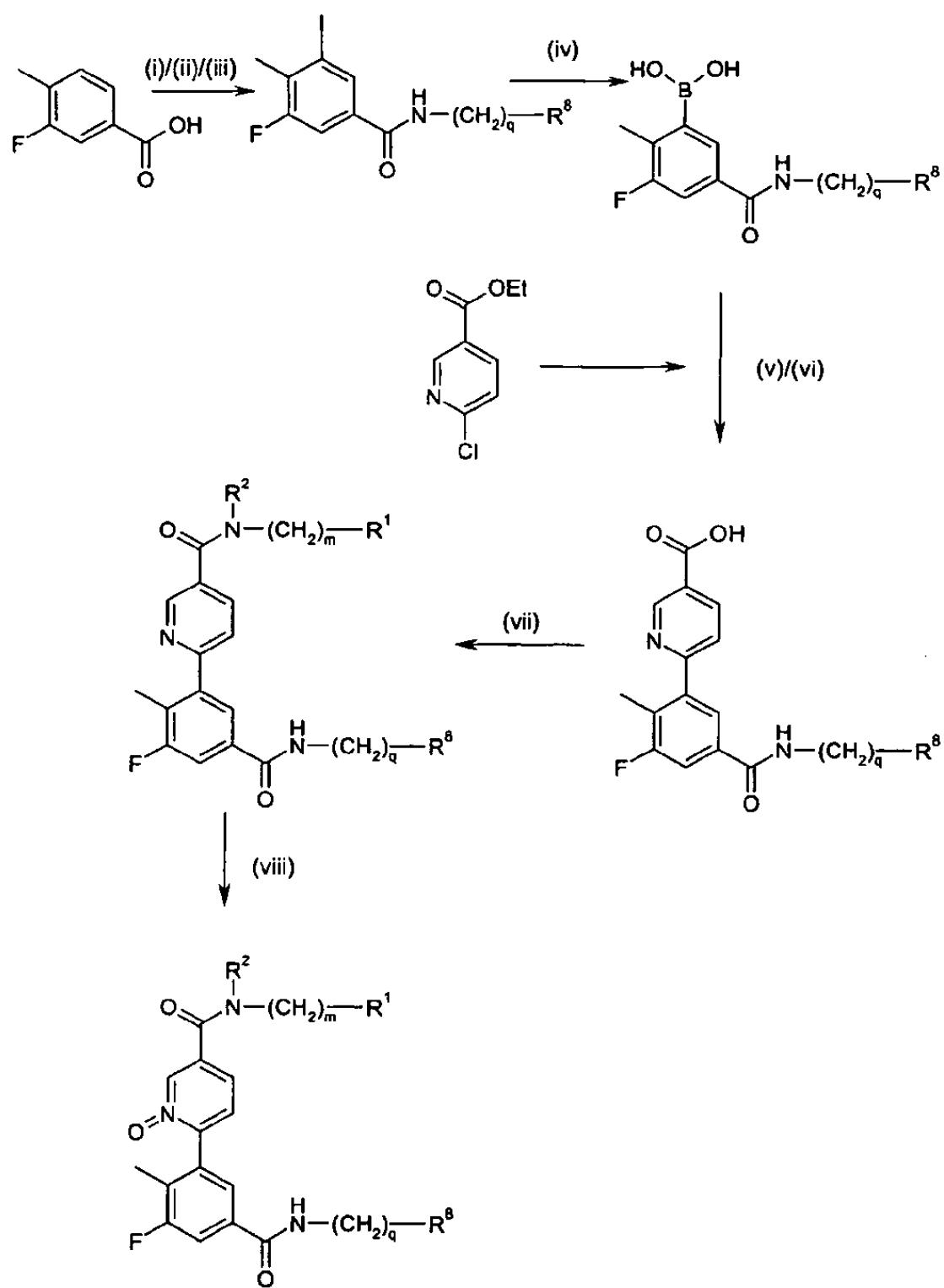
20 Por ejemplo, un procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones establecidas en el Esquema 1 siguiente.



Esquema 1

- i. NIS, $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$
- ii. SOCl_2 .
- iii. $\text{R}^8(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, Na_2CO_3 , DCM.
- iv. NaH, n-BuLi, THF, $(i\text{-PrO})_3\text{B}$.
- v. SOCl_2 .
- vi. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$, Na_2CO_3 , DCM.
- vii. NaHCO_3 , tetrakis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.
- viii. mCPBA, DCM.

Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones mostradas en el Esquema 2 siguiente.

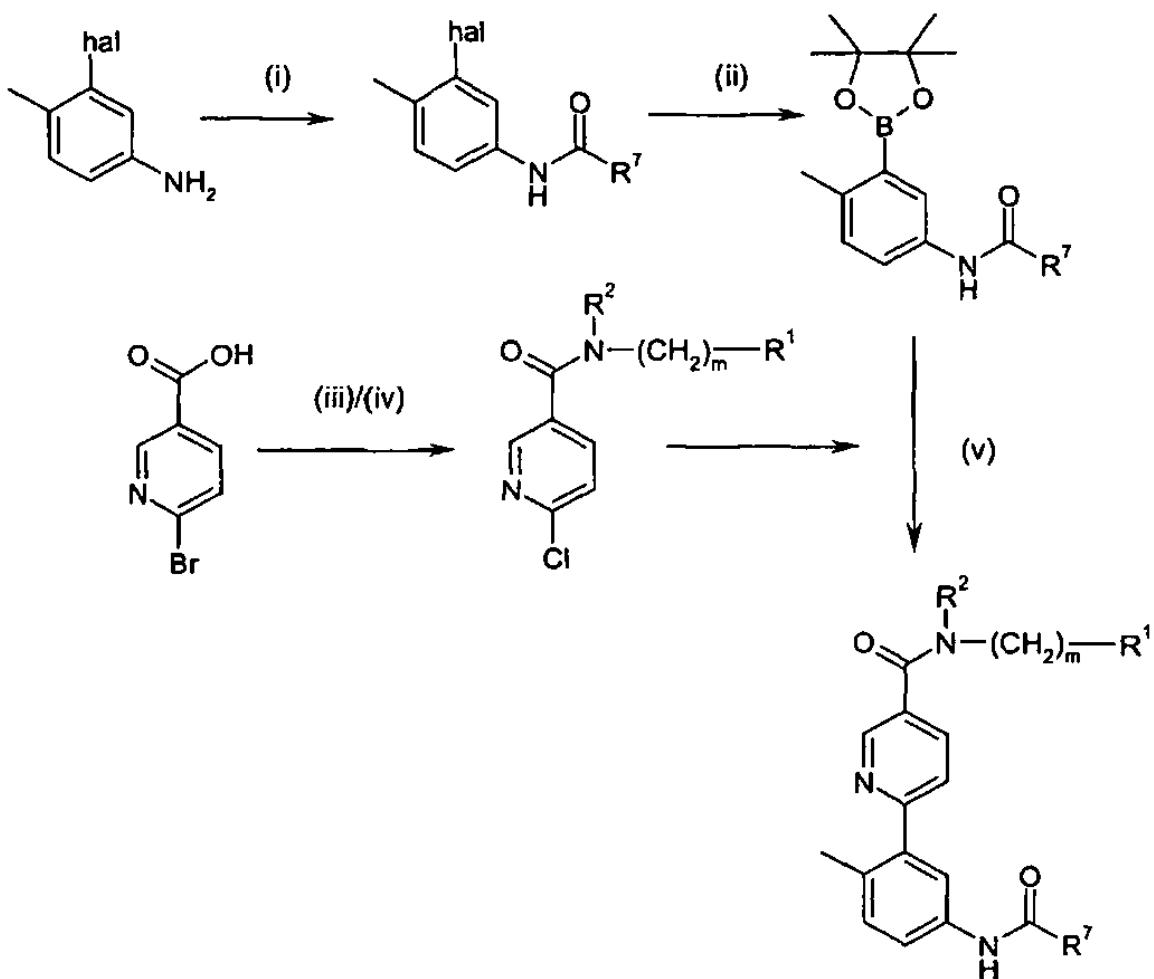


Esquema 2

- NIS, $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$
- SOCl_2 .
- $\text{R}^8(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, Na_2CO_3 , DCM.
- NaH , n-BuLi, THF, $(i\text{-PrO})_3\text{B}$.

- v. NaHCO_3 , tetrakis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.
- vi. NaOH , MeOH .
- vii. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$, HATU, DIPEA, DMF.
- viii. mCPBA, DCM.

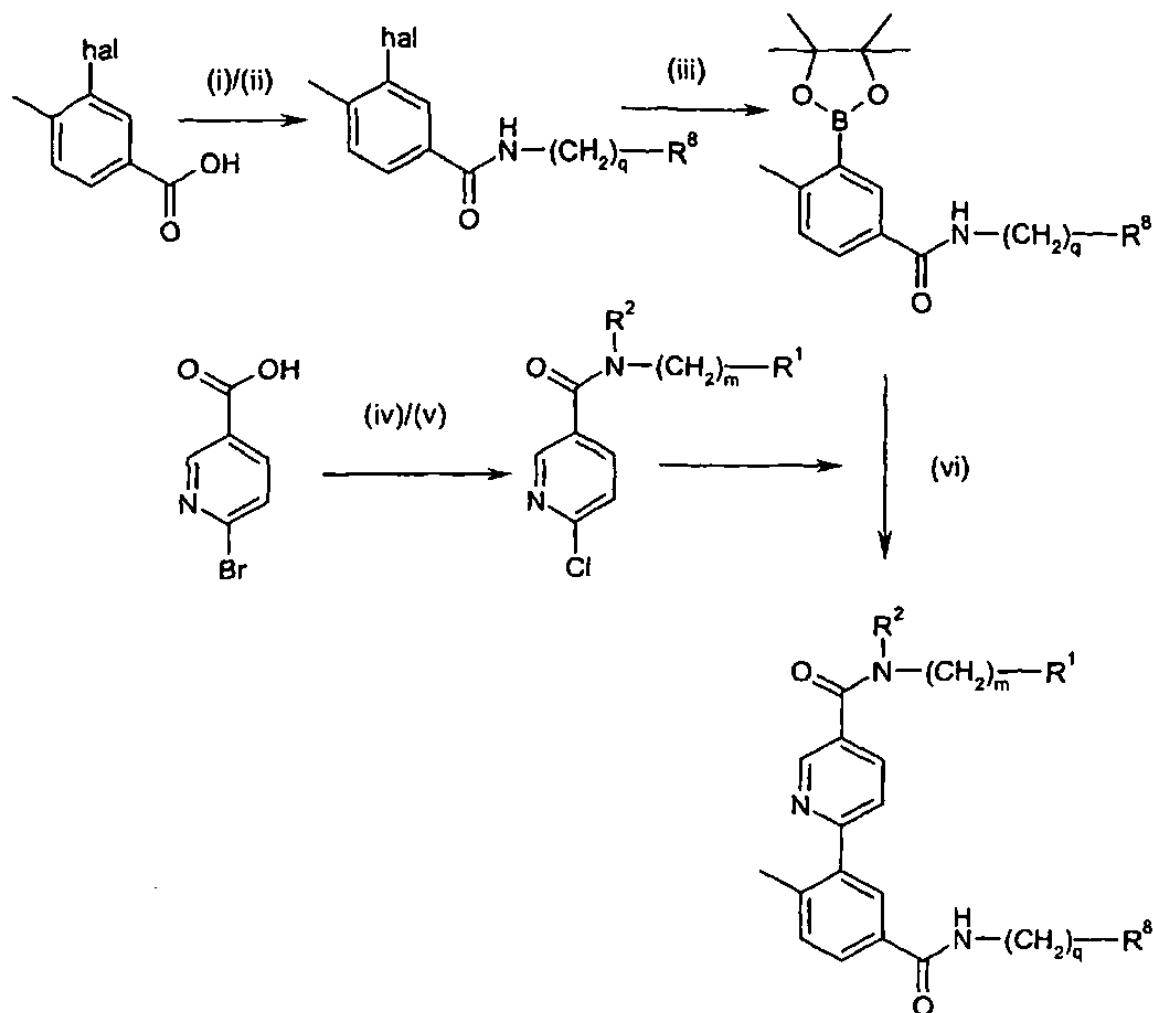
Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (II) comprende las reacciones mostradas en el Esquema 3 siguiente



Esquema 3

- i. $\text{R}^7\text{CO}_2\text{H}$, HATU, DIPEA, DMF.
- ii. Bis(pinacolato)diboro, PdCl_2dppf , KOAc , DMF.
- iii. SOCl_2 .
- iv. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$, Na_2CO_3 , acetona
- v. Na_2CO_3 , tetrakis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

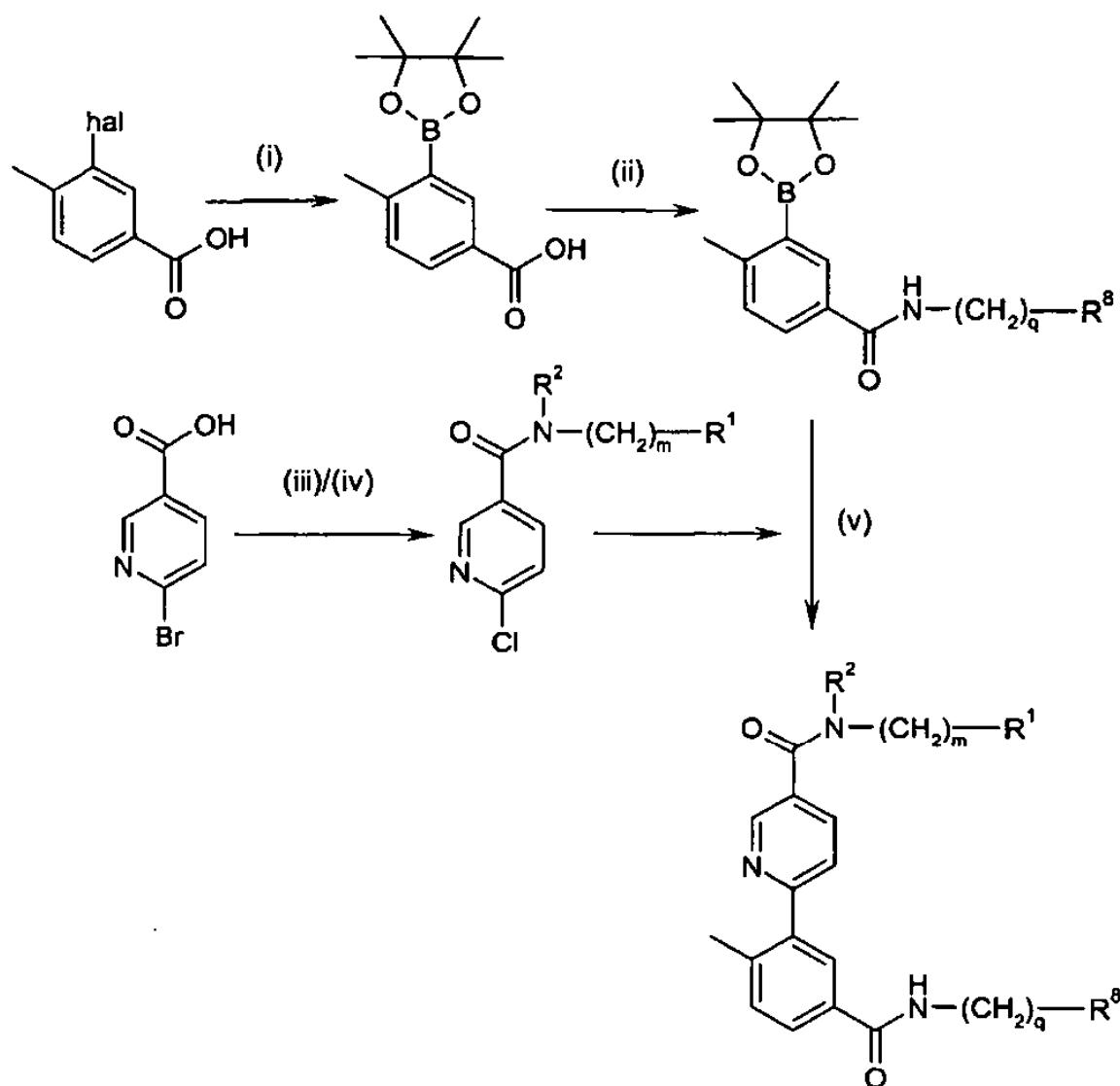
Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (II) comprende las reacciones mostradas en el Esquema 4 siguiente.



Esquema 4

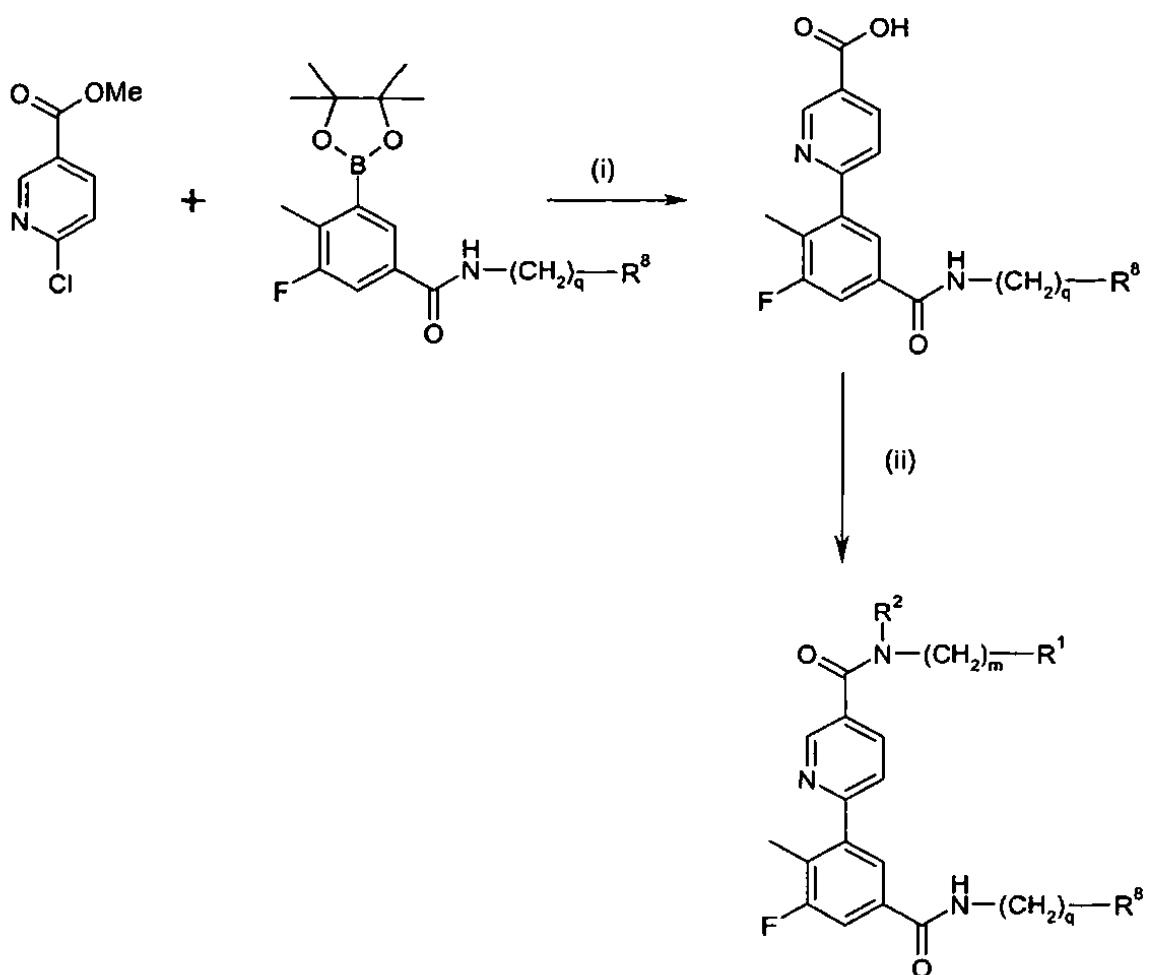
- i. SOCl_2 .
- ii. $\text{R}^8(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, Na_2CO_3 , acetona
- iii. Bis(pinacolato)diboro, PdCl_2dppf , KOAc , DMF.
- iv. SOCl_2 .
- v. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$, Na_2CO_3 , acetona.
- vi. Na_2CO_3 , tetrakis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

5 Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (II) comprende las reacciones mostradas en el Esquema 5 siguiente.



- i. Bis(pinacolato)diboro, PdCl_2dppf , KOAc , DMF .
- ii. $\text{R}^8(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, HATU , DIPEA , DMF .
- iii. SOCl_2 .
- iv. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$, Na_2CO_3 , DCM .
- v. Na_2CO_3 , tetrakis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

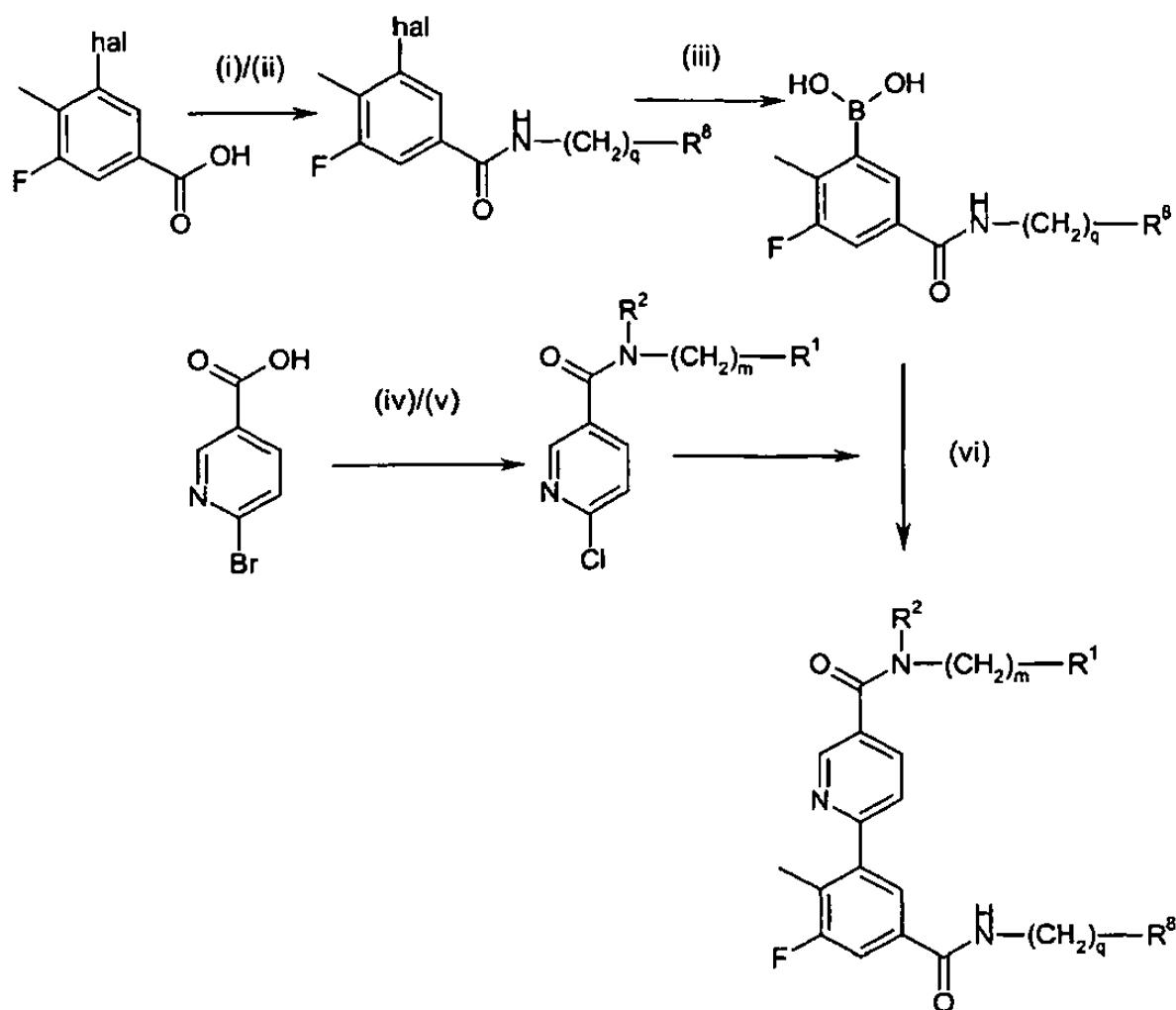
Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (II) comprende las reacciones mostradas en el Esquema 6 siguiente.



Esquema 6

- i. NaHCO_3 , tetrakis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.
 - ii. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$, HATU, DIPEA, DMF.

Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (II) comprende las reacciones mostradas en el Esquema 7 siguiente.



Esquema 7

- i. SOCl_2 .
- ii. $\text{R}^8(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$, Na_2CO_3 , DCM.
- iii. NaH , $n\text{-BuLi}$, THF, $(i\text{PrO})_3\text{B}$.
- iv. SOCl_2 .
- v. $\text{R}^1(\text{CH}_2)_m\text{R}^2\text{NH}$, Na_2CO_3 , DCM.
- vi. NaHCO_3 , tetrakis(trifenilfosfina)paladio, propan-2-ol.

Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación de los compuestos de la invención o un derivado de los mismos puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para evitar reacciones secundarias indeseables. Grupos protectores adecuados para uso de acuerdo con la presente invención

5 son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden ser usados de una manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", TW Greene y PGM Wuts (John Wiley & Sons 1991) o "Protecting Groups" de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo 10 uretano aromático (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifático (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetsiloso, éteres de alquilo, tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo, o ésteres tales como acetato.

Si bien es posible que los compuestos de la presente invención se administren como el compuesto químico bruto, los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables se administran convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, cuando el agente está en mezcla con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente adecuado seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional.

Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. El excipiente, diluyente o vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación y no dañino para el receptor de los mismos.

De acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos un compuesto de la invención o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en asociación con uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos para uso en terapia y en particular en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen un trastorno que puede mejorarse con un inhibidor de la quinasa p38.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención y un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable (incluyendo sus combinaciones).

Además se proporciona por la presente invención un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, procedimiento que comprende mezclar al menos un compuesto de la invención o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina humana y veterinaria y comprenderán normalmente uno cualquiera o más de un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro ed. 1985).

La elección del excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, el excipiente, diluyente o vehículo cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento y agente(s) solubilizante.

En la composición farmacéutica pueden añadirse conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes saborizantes. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. También se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión.

Para algunas realizaciones, los agentes de la presente invención también se pueden usar en combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas son conocidas por formar complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas de fármacos. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la propiedad de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Complejos fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Como una alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, por ejemplo, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las alfa-ciclodextrinas, beta-ciclodextrinas y gamma-ciclodextrinas son las frecuentemente usadas y ejemplos adecuados se describen en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos, tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención se pueden preparar por procesos conocidos en la técnica, por ejemplo véase el documento WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Pueden existir diferentes requisitos en cuanto a la composición/ formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para ser administrada usando una minibomba o por una vía mucosal, por ejemplo, como una pulverización nasal o aerosol para inhalación o solución ingerible, o por vía parenteral, en la que la composición se formula en una forma inyectable para la administración, mediante, por ejemplo, una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación puede diseñarse para administrarse por ambas vías.

Cuando el agente se administra por vía mucosa a través de la mucosa gastrointestinal, este debe ser capaz de permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal, por ejemplo, debería ser resistente a la degradación proteolítica, estable a pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por inhalación, en la forma de un suppositorio o pesario, tópicamente en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo fino, mediante el uso de un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o

en cápsulas u óvulos, solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes, o pueden inyectarse parenteralmente, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, las composiciones pueden usarse mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o monosacáridos para hacer la solución isotónica con la sangre. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones se pueden administrar en forma de comprimidos o pastillas para chupar que pueden formularse de una manera convencional.

Las vías de administración (dispensación) incluyen, pero no se limitan a, uno o más de: oral (por ejemplo, como un comprimido, cápsula, o como una solución ingerible), tópica, mucosa (por ejemplo, como una pulverización nasal o aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, mediante una forma inyectable), gastrointestinal, intraraquídea, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítreo o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual. Se ha de entender que no todos los compuestos necesitan administrarse por la misma vía. Del mismo modo, si la composición comprende más de un componente activo, entonces esos componentes pueden administrarse por diferentes vías.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden formular para administración de cualquier manera adecuada. Pueden, por ejemplo, formularse para administración tópica o administración por inhalación o, más preferiblemente, para administración oral, transdérmica o parenteral. La composición farmacéutica puede estar en una forma tal que pueda efectuar la liberación controlada de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables. En una realización preferida, los agentes de la presente invención se administran sistémicamente, tal como por vía oral, bucal o sublingual. Un procedimiento de administración particularmente preferido, y la formulación correspondiente, es la administración oral.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede adoptar la forma de, y administrarse como, por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales) y cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación programada y liberación sostenida), óvulos, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, emulsiones, soluciones, jarabes o suspensiones preparadas por medios convencionales con excipientes aceptables para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, por pulsos o aplicaciones de liberación controlada.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol y agua. Los comprimidos también pueden contener excipientes, tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico y glicina, disgregantes, tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, almidón de patata o tapioca), almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos y aglutinantes de granulación, tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicos de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, el agente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión y con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina y combinaciones de los mismos.

Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y agente colorante.

Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla en polvo como se ha descrito anteriormente y rellenando fundas de gelatina moldeadas. Antes de la operación de llenado, se pueden añadir a la mezcla en polvo deslizantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se deseé o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio y cloruro de sodio. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita y goma xantana.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o aglomerando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto,

convenientemente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, una solución retardante, tal como parafina, un acelerador de la resorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse por humectación con un aglutinante, tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulosicos o poliméricos y forzando el paso a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede realizar a través de la máquina de comprimidos y el resultado son lingotes formados imperfectamente rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a las matrices de la comprimidora añadiendo ácido esteárico, una sal esteároato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime a continuación en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o de aglomeración. Se puede aplicar un recubrimiento protector transparente u opaco constituido por un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o de material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

15 Los líquidos orales, tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como aceite de menta o sacarina.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitarias para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación del material en partículas en polímeros, cera o similares.

20 25 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

30 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de emulsión de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

35 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están unidas las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden unirse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspertamidafenol o polietilenoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden unirse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

40 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen del 0,1 al 99,5 %, más particularmente, del 0,5 al 90 % de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Asimismo, la composición también se puede administrar en forma nasal, oftálmica, ótica, rectal, tópica, intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, intraarticular, subcutánea o intramuscular, inhalación o insuflación, siendo todas estas formas bien conocidas por los expertos normales en las técnicas farmacéuticas.

Para la administración transdérmica, la composición farmacéutica se puede dar en forma de un parche transdérmico, tal como un parche transdérmico ionotforético.

50 Si el compuesto de la presente invención se administra parenteralmente, entonces ejemplos de tal administración incluyen uno o más de: vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea administrando el agente y/o mediante el uso de técnicas de infusión. Para la administración parenteral, la composición farmacéutica se puede administrar como una inyección o una infusión continua (por ejemplo, por vía intravenosa, intravascular o subcutánea). Las composiciones pueden tener formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Para la administración por inyección éstas pueden tener la forma de una presentación de dosis unitaria o una presentación multidosis preferiblemente con un conservante añadido. Alternativamente, para la administración parenteral, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado. Para la administración parenteral, el

compuesto se usa mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

5 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por inyección directa.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como una preparación de liberación retardada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse 10 con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

15 Alternativamente, la composición puede formularse para aplicación tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas, lociones, pomadas oculares, gotas oculares, gotas para los oídos, enjuague bucal, vendas impregnadas y suturas y aerosoles y pueden contener aditivos convencionales apropiados, incluyendo, por ejemplo, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. Tales formulaciones tópicas también pueden contener vehículos convencionales compatibles, por ejemplo, bases de crema o pomada y etanol o alcohol oleílico para las lociones. Tales vehículos pueden constituir desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 98 % en peso de la formulación, más usualmente constituirán hasta aproximadamente el 80 % en peso de la formulación.

20 Para aplicación tópica a la piel, el agente de la presente invención se puede formular como una pomada adecuada que contiene el principio activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

25 Alternativamente, se puede formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

30 Para la administración por inhalación, los compuestos según la invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano, tal como tetrafluoroetano o heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

35 Alternativamente, el compuesto de la presente invención se puede administrar en la forma de un suppositorio o pesario, o puede aplicarse por vía tópica en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo fino.

40 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por las vías pulmonar o rectal. También se pueden administrar por vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, con pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, con pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante, tal como un cloruro de benzalconio. Alternativamente, se pueden formular en una pomada, tal como vaselina.

45 Las composiciones farmacéuticas generalmente se administran en una cantidad eficaz para el tratamiento o profilaxis de un trastorno o trastornos específicos. La administración inicial en humanos va acompañada por la vigilancia clínica de los síntomas, tales como los síntomas del trastorno seleccionado. En general, las composiciones se administran en una cantidad de principio activo de al menos aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal. En la mayoría de los casos, se administrarán en una o más dosis en una cantidad que no sobrepase aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, en la mayoría de los casos, la dosis es desde aproximadamente 100 µg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal/kg por día. Para la administración particularmente a mamíferos, y particularmente humanos, se espera que el nivel de dosis diaria del principio activo sea desde 0,1 mg/kg hasta 10 mg/kg y normalmente alrededor de 1 mg/kg. Se apreciará que la dosis óptima se determinará mediante procedimientos estándar para cada modalidad de tratamiento e indicación, teniendo en cuenta la indicación, su gravedad, vía de administración y los trastornos que pudieran ser una complicación. El médico en cualquier caso determinará la dosis real que será la más adecuada para un individuo y variará con la actividad del compuesto específico a emplear, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, edad, peso, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la intensidad de la afección particular y respuesta del individuo en particular. La eficacia de una dosis real seleccionada puede determinarse fácilmente, por ejemplo, midiendo los síntomas clínicos o los signos antiinflamatorios comunes después de la administración de la dosis seleccionada. Las dosis anteriores son ejemplos de un caso típico. Puede

haber, por supuesto, casos individuales en los que se consideren intervalos de dosis mayores o menores y tales están dentro del alcance de esta invención. Para los trastornos o estados patológicos como son tratados por la presente invención, puede ser particularmente beneficioso mantener niveles diarios constantes en un sujeto durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, en un régimen de mantenimiento. Para la administración oral y parenteral a los seres humanos, el nivel de dosis diaria del agente puede ser en dosis únicas o divididas.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

Los compuestos de la presente invención son generalmente inhibidores de la serina/treonina quinasa p38 y son, por lo tanto, también inhibidores de la producción de citocinas mediada por la quinasa p38. Con el significado de la expresión "inhibidores de la serina/treonina quinasa p38" se incluyen aquellos compuestos que interfieren con la capacidad de p38 para transferir un grupo fosfato desde el ATP a un sustrato proteico de acuerdo con el ensayo descrito a continuación.

10 Se apreciará que los compuestos de la invención pueden ser selectivos para una o más de las isoformas de p38, por ejemplo p38 α , p38 β , p38 γ y/o p38 δ . En una realización, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la isoforma p38 α . En otra realización, los compuestos de la invención inhiben selectivamente la isoforma p38 β . En una realización adicional, los compuestos de la invención inhiben selectivamente las isoformas p38 α y p38 β . Los ensayos para determinar la selectividad de compuestos para las isoformas de p38 se describen en, por ejemplo, los documentos WO 99/61426, WO 00/71535y WO 02/46158.

15 Se sabe que la actividad de la quinasa p38 puede estar elevada (localmente o en todo el cuerpo), la quinasa p38 puede ser activa o expresarse temporalmente de forma incorrecta, la quinasa p38 puede expresarse o ser activa en una localización inapropiada, la quinasa p38 puede expresarse constitutivamente, o la expresión de la quinasa p38 puede ser irregular, de manera similar, la producción de citocinas mediada por la actividad de la quinasa p38 puede ocurrir en momentos inapropiados, localizaciones inapropiadas, o puede ocurrir a niveles perjudicialmente altos.

20 En consecuencia, se divulga un procedimiento para el tratamiento de un trastorno o estado patológico mediado por la actividad de la quinasa p38, o mediado por citocinas producidas por la actividad de la quinasa p38, en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto se puede administrar como una única forma o formas cristalinas polimórficas, una forma amorfía, un enantiómero individual, una mezcla racémica, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, un diastereoisómero individual o una mezcla de diastereoisómeros.

25 También se describe un procedimiento de inhibición de la producción de citocinas mediada por la actividad de la quinasa p38 en un sujeto, por ejemplo, un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto que necesita inhibición de la producción de citocinas o de inhibición de citocinas, una cantidad terapéutica, o inhibidora de citocinas, de un compuesto de la presente invención. El compuesto se puede administrar como una única forma o formas cristalinas polimórficas, una forma amorfía, un enantiómero individual, una mezcla racémica, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros, un diastereoisómero individual o una mezcla de diastereoisómeros.

30 La presente invención trata estos trastornos proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad aliviente de síntomas o reductora de síntomas, una cantidad reductora de citocinas, una cantidad inhibidora de citocinas, una cantidad reguladora de quinasa y/o una cantidad inhibidora de quinasa de un compuesto. Tales cantidades se pueden determinar fácilmente por procedimientos convencionales, tales como midiendo los niveles de citocinas u observando el alivio de los síntomas clínicos. Por ejemplo, el médico puede controlar las puntuaciones de medición aceptadas para los tratamientos antiinflamatorios. Se apreciará que la referencia al tratamiento incluye el tratamiento agudo o la profilaxis, así como el alivio de síntomas establecidos.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a cualquier sujeto que necesita inhibición o regulación de la quinasa p38 o que necesita inhibición o regulación de la producción de citocinas mediada por p38. En particular, los compuestos se pueden administrar a mamíferos. Tales mamíferos pueden incluir, por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, perros, gatos, primates, tales como chimpancés, gorilas, monos rhesus, y, más preferiblemente, seres humanos.

40 Por lo tanto, se divultan procedimientos para tratar o reducir los síntomas en un sujeto humano o animal que sufre, por ejemplo, artritis reumatoide, artrosis, asma, psoriasis, eczema, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de estrés respiratorio del adulto, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca crónica, silicosis, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis, aterosclerosis, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia, esclerosis múltiple, aneurisma, ictus, síndrome del intestino irritable, degeneración muscular, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, diabetes, lesión de reperfusión, reacción de injerto contra huésped, rechazos de aloinjertos, sepsis, caquexia sistémica, caquexia secundaria a

- infección o malignidad, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), malaria, lepra, artritis infecciosa, leishmaniosis, enfermedad de Lyme, glomerulonefritis,gota, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, artritis traumática, artritis por rubéola, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, sinovitis aguda, artritis gotosa, espondilitis y trastornos inflamatorios no articulares, por ejemplo, síndrome del disco intervertebral
- 5 herniado/roto/prolapsado, bursitis, tendinitis, tenosinovitis, síndrome fibromialgico y otros trastornos inflamatorios asociados con esguince ligamentoso y tensión musculoesquelética regional, dolor, por ejemplo el asociado con inflamación y/o traumatismo, osteopetrosis, reestenosis, trombosis, angiogénesis, cáncer, incluyendo cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón o cáncer prostático, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 También se divulga un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre artritis reumatoide, asma, psoriasis, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca crónica, caquexia sistémica, glomerulonefritis, enfermedad de Crohn, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia y cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón y cáncer de próstata, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 También se divulga un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre artritis reumatoide, asma, psoriasis, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca crónica, caquexia sistémica, glomerulonefritis, enfermedad de Crohn y cáncer incluyendo cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón y cáncer de próstata, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 También se divulga un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre artritis reumatoide, asma, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y epilepsia que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 También se divulga un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre artritis reumatoide, asma, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y epilepsia que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 También se divulga un procedimiento de tratamiento de un sujeto humano o animal que sufre cualquier tipo de dolor incluyendo dolor crónico, comienzo rápido de analgesia, dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor agudo y crónico inflamatorio asociado con la artrosis y la artritis reumatoide, dolor inflamatorio posoperatorio, dolor neuropático, neuropatía diabética, neuralgia de trigémino, neuralgia post-hepática, neuropatías inflamatorias y dolor migrañoso que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 Un aspecto adicional de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una trastorno o estado patológico mediado por la actividad de la quinasa p38 o mediado por las citocinas producidas por la actividad de quinasa p38.
- 40 Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados. La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente terapéutico adicional.
- 45 En particular, en la terapia de la artritis reumatoide, está prevista la combinación con otros agentes quimioterapéuticos o anticuerpos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un otro agente farmacéuticamente activo. El compuesto(s) de fórmula (I) o sal(es) o solvato(s) farmacéuticamente aceptable(s) del mismo y el otro agente(s) farmacéuticamente activo se pueden administrar
- 50 juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir por separado o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del compuesto(s) de fórmula (I) o sal(es) o solvato(s) farmacéuticamente aceptable(s) del mismo y el otro agente(s) farmacéuticamente activo y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para tratamiento variará con la naturaleza del trastorno que se está tratando y la edad y estado del paciente, y en último término, se determinará a juicio del médico o veterinario asistente. Ejemplos de otros agentes farmacéuticamente activos que se pueden emplear en combinación con los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos para la terapia de la artritis reumatoide incluyen: inmunosupresores, tales como amtolmetina guacilo, mizoribina y rimexolona; agentes anti-TNF, tales como etanercept, infliximab, diacereína; inhibidores de la tirosina quinasa, tales como leflunomida; antagonistas de calicreína, tales como subreum; agonistas de la interleucina 11, tales como oprelvekin; agonistas del interferón beta 1; agonistas de ácido hialurónico, tales como NRD-101 (Aventis); antagonistas del receptor de interleucina 1, tales como anakinra; antagonistas de CD8, tales como amiprilosa clorhidrato; antagonistas de la proteína precursora de beta amiloide, tales como reumacon; inhibidores de la metaloproteasa de matriz, tales como cipemastat y otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), tales como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, hidroxicoroquina, auranoftina,
- 55
- 60

aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro y penicilamina.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención.

Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente.

Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero o bien el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar ya sea en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de una de las maneras conocidas para tales compuestos en la técnica.

15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos son realizaciones ilustrativas de la invención, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera. Los reactivos están comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo con procedimientos de la bibliografía.

20 La N-tercbutil-6-cloronicotinamida se puede preparar mediante los procedimientos descritos en, por ejemplo, los documentos EP 1 103 546, WO 00/64430, WO 99/21543, DE 3 633 485 o JP 2000344752.

La 2,4-bis(trifluorometil)bencilamina se puede preparar mediante los procedimientos descritos en, por ejemplo, Synlett, (2001), (10), 1623-25 o en el documento WO 00/46179.

La 2-etilbencilamina se puede preparar mediante el procedimiento descrito en, por ejemplo, Energy and Fuels (1994), 8 (4), 990-1001.

25 La 3-etilpiperidina se puede preparar mediante los procedimientos descritos en, por ejemplo, Organic & Biomolecular Chemistry, (2003), 1 (3), 498-506, Journal of Heterocyclic Chemistry, (1979), 16 (2), 297-9, Helvetica Chimica Acta, (1975), 58 (8), 2261-7, DE 2111765 o Bulletin de la Société Chimique de France, (1966), (9), 2729-33.

La CLEM se realizó en una columna (3,3 cm x 4,6 mm DI, 3 µm ABZ+PLUS), a un caudal de 3 ml/min, volumen de inyección de 5 µl, a temperatura ambiente e intervalo de detección UV a 215 a 330 nm.

30 Procedimiento General A

Se calentó ácido 6-bromonicotínico (100 mg, 0,5 mmol) a 95 °C en cloruro de tionilo (0,63 ml) durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (2 ml). A esta solución, se añadieron amina (0,5 mmoles) y carbonato de sodio (100 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM. El filtrado y los lavados se redujeron a sequedad para dar la 6-cloronicotinamida deseada.

Producto	Amina	MH ⁺	Tiempo de reacción (minutos)
Intermedio 1: 6-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)nicotinamida	2,2-dimetilpropilamina	227	2,82
Intermedio 2: 6-cloro-N-(2-metilpropil)nicotinamida	2-metilpropilamina	213	2,63
Intermedio 3: 6-cloro-N-propilnicotinamida	propilamina	199	2,38

Intermedio 4: N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

Se mezclaron 3-bromo-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 900 mg), bispinacolatodiboro (4,5 g), acetato de potasio (2,1 g) y PdCl₂dppf (75 mg) en DMF (40 ml) y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción

40 enfriada se absorbió sobre sílice y se aplicó a los cartuchos SPE (Si 2 x 10 g). Los SPE se eluyeron con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (acetato de etilo al 0 a 6,25 %). El disolvente se evaporó de las fracciones del producto a vacío y el residuo se recristalizó en ciclohexano para dar N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (260 mg).

CLEM: MH⁺ 320, tiempo de retención 3,39 min.

Intermedio 5: 3-Bromo-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se añadió ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (462 mg, 3,0 mmol) a una mezcla agitada de bromo (2,31 ml, 45 mmoles) y polvo de hierro (252 mg, 4,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas y después se dejó reposar durante 16 horas. Se añadió una solución de tiosulfato de sodio (200 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos de acetato de etilo se combinaron y se evaporaron al vacío. El producto bruto (mezcla de isómeros) se disolvió en dimetilformamida (7 ml). Se añadieron a la solución agitada ciclopropilamina (208 µl, 3,0 mmol), HOBT (405 mg, 3,0 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (575 mg, 3,0 mmol) y DIPEA (525 µl, 3,0 mmol). La reacción se agitó durante 5 horas a 20 °C. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron secuencialmente con hidrógenocarbonato de sodio acuoso y ácido clorhídrico (0,5 M), después se secó (sulfato de magnesio). El acetato de etilo se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice biotage eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo (6:1) para dar 3-bromo-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (359 mg, 44 %).

15 RMN: δH - CDCl₃ 7,68 (1H, s), 7,39 (1H, d), 6,19 (1H, sa), 2,88 (1H, m), 2,36 (3H, d), 0,88 (2H, m), 0,63 (2H, m). CLEM: MH⁺ 272.

Intermedio 6: Ácido {5-[ciclopropilamino]carbonil}-3-fluoro-2-metilfenil}borónico

Se enfrió a 0 °C N-ciclopropil-5-fluoro-3-yodo-4-metilbenzamida (Intermedio 7, 5 g) en THF (75 ml) y se añadió en porciones hidruro de sodio (60 %, 1,23 g) durante 10 minutos. Una vez que cesó la efervescencia, la reacción se enfrió a -75 °C y se añadió n-butil litio (1,6 M en hexanos, 20 ml) durante 25 minutos manteniendo una temperatura de ≤70 °C. Se añadió borato de triisopropilo (8 ml) a la reacción durante 10 minutos y la reacción se agitó a -70 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla se dejó calentar a 5 °C. La reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado, salmuera, se secó (sulfato sódico) y se redujo a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en DCM/acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/DCM (acetato de etilo 5-100 %) y después con metanol. Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se evaporó a vacío para dar ácido {5-[ciclopropilamino]carbonil}-3-fluoro-2-metilfenil}borónico.

CLEM MH⁺ 238, tiempo de retención 2,19 min.

Intermedio 7: N-ciclopropil-5-fluoro-3-yodo-4-metilbenzamida

30 Se añadió en porciones N-yodosuccinimida (22,5 g) a una solución de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (15,4 g) en ácido trifluorometanosulfónico (100 ml) a 0 °C durante 3 horas y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (400 ml) y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido restante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con tiosulfato sódico acuoso (x2), después con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se mezcló con cloruro de tionilo (30 ml) y se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó de la reacción enfriada al vacío y el residuo se disolvió en DCM (100 ml). Se añadieron a la solución carbonato de sodio (25 g) y ciclopropilamina (13 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM y acetato de etilo. El disolvente se evaporó del filtrado combinado y los lavados al vacío. El residuo se absorbió sobre sílice y se cromatógrafió en una columna de sílice ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (acetato de etilo 22 - 28 %). Las fracciones apropiadas se redujeron a sequedad al vacío para dar N-ciclopropil-5-fluoro-3-yodo-4-metilbenzamida.

40 CLEM; MH⁺ 320, tiempo de retención 3,16 minutos.

Intermedio 8: Ácido 6-{5-[ciclopropilamino]carbonil}-3-fluoro-2-metilfenil}nicotínico

45 Se mezclaron N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (Intermedio 4, 3,2 g), 6-cloronicotinato de metilo (1,73 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (210 mg) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso (1M, 30 ml) en propan-2-ol (100 ml) y se calentó a 90 °C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar y el propan-2-ol se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo e hidrógeno carbonato de sodio acuoso (1 M). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (2N) y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se redujeron a sequedad al vacío. La espuma resultante se trituró con éter para dar ácido 6-{5-[ciclopropilamino]carbonil}-3-fluoro-2-metilfenil}nicotínico como un sólido.

50 CLEM: MH⁺ 315, tiempo de retención 2,87 min.

Intermedio 9: 6-{5-[ciclopropilamino]carbonil}-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetiletil)-3-piridincarboxamida

55 Se mezclaron N-tercbutil-6-cloronicotinamida (100 mg), ácido {5-[ciclopropilamino]carbonil}-3-fluoro-2-metilfenil}borónico (Intermedio 6, 100 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg) e hidrógenocarbonato de sodio acuoso (4 ml) en propan-2-ol (8 ml) y se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron a partir de la reacción enfriada al vacío y el residuo se disolvió en la medida de lo posible en acetato de etilo. La solución se aplicó a un SPE (SCX, 10 g) y se lavó con acetato de etilo. El producto se eluyó

de la columna con metanol/amoníaco 0,880 y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y se filtró a través de un SPE (sílice, 0,5 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetiletil)-3-piridincarboxamida. CLEM: MH⁺ 370, tiempo de retención 2,86 min.

5 Intermedio 10: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida

Se mezclaron 6-cloro-N-[(R)-3,3-dimetil-2-butil]nicotinamida (Intermedio 11, 100 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}borónico (Intermedio 6, 100 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso (4 ml) en propan-2-ol (8 ml) y se calentaron a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron de la reacción enfriada al vacío y el residuo se disolvió en la medida de lo posible en acetato de etilo. La solución se aplicó a un SPE (SCX, 10 g) y se lavó con acetato de etilo. El producto se eluyó de la columna con metanol/amoníaco 0,880 y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y se filtró a través de un SPE (sílice, 0,5 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida. CLEM: MH⁺ 398, tiempo de retención 3,05 min.

Intermedio 11: 6-Cloro-N-[(R)-3,3-dimetil-2-butil]nicotinamida

Se calentó ácido 6-cloronicotínico (430 mg) en cloruro de tionilo (1,1 ml) a 90 °C durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). A esta solución se le añadió (R)-3,3-dimetil-2-butilamina (0,5 ml) y carbonato de sodio (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró y el filtrado se redujo a sequedad al vacío para dar 6-cloro-N-[(R)-3,3-dimetil-2-butil]nicotinamida.

RMN: δH [²H₆] - DMSO 8,72, (1H, d), 8,25-8,20 (2H, m), 7,62 (1H, d), 3,95 (1H, m), 1,07 (3H, d), 0,89, (9H, s).

Intermedio 12: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etilpropil)-3-piridincarboxamida

Se añadió 3-aminopentano (147μl) en DMF (8 ml) a una mezcla de ácido 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotínico (Intermedio 8, 200 mg), HATU (228 mg) y DIPEA (348 μl) en DMF (8 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La DMF se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se aplicó a un SPE SCX (10 g). El SPE se lavó con acetato de etilo y después con metanol/acetato de etilo (1:9) y el producto se eluyó con amoníaco 0,880/metanol/acetato de etilo (1:1:8). La fracción del producto se redujo a sequedad al vacío y se purificó en una SPE de sílice (500 mg), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano para obtener después de la evaporación de los disolventes 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etilpropil)-3-piridincarboxamida. CLEM: MH⁺ 384, tiempo de retención 3,14 min.

Intermedio 13: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-3-piridincarboxamida

Se mezclaron 6-cloro-[(S)-1-metoxi-2-propil]nicotinamida (Intermedio 14, 100 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}borónico (Intermedio 6, 100 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg) y carbonato hidrógeno de sodio acuoso (4 ml) en propan-2-ol (8 ml) y se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron de la reacción enfriada al vacío y el residuo se disolvió en la medida de lo posible en acetato de etilo. La solución se aplicó a un SPE (SCX, 10 g) y se lavó con acetato de etilo. El producto se eluyó de la columna con metanol/amoníaco 0,880 y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y se filtró a través de un SPE (sílice, 0,5 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-3-piridincarboxamida. CLEM: MH⁺ 386, tiempo de retención 2,58 min.

Intermedio 14: 6-Cloro-[(S)-1-metoxi-2-propil]nicotinamida

Se calentó ácido 6-cloronicotínico (430 mg) en cloruro de tionilo (1,1 ml) a 90 °C durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). A esta solución se le añadió (S)-1-metoxi-2-propilamina (0,5 ml) y carbonato de sodio (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró y el filtrado se redujo a sequedad al vacío para dar 6-cloro-[(S)-1-metoxi-2-propil]nicotinamida. RMN: δH [²H₆] - DMSO 8,83, (1H, d), 8,55 (1H, da), 8,24 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,40 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,14 (3H, d).

Intermedio 15: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida

Se mezclaron 6-cloro-N-[(S)-3,3-dimetil-2-butil]nicotinamida (Intermedio 16, 100 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)

carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)borónico (Intermedio 6, 100 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso (4 ml) en propan-2-ol (8 ml) y se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron de la reacción enfriada al vacío y el residuo se disolvió en la medida de lo posible en acetato de etilo. La solución se aplicó a un SPE (SCX, 10 g) y se lavó con acetato de etilo. El producto se eluyó de la columna con metanol/amoníaco 0,880 y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y se filtró a través de un SPE (sílice, 0,5 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida.

CLEM: MH⁺ 398, tiempo de retención 3,05 min.

10 Intermedio 16: 6-Cloro-N-[(S)-3,3-dimetil-2-butil] nicotinamida

Se calentó ácido 6-cloronicotínico (430 mg) en cloruro de tionilo (1,1 ml) a 90 °C durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). A esta solución se le añadió (S)-3,3-dimetil-2-butilamina (0,5 ml) y carbonato de sodio (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró y el filtrado se redujo a sequedad al vacío para dar 6-cloro-N-[(S)-3,3-dimetil-2-butil]nicotinamida.

RMN: δH [²H₆] - DMSO 8,72, (1H, d), 8,25-8,20 (2H, m), 7,62 (1H, d), 3,95 (1H, m), 1,07 (3H, d), 0,89, (9H, s).

11 Intermedio 17: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida

Se mezclaron 6-cloro-[(R)-(-)-3-metil-2-butil] nicotinamida (Intermedio 18, 100 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}borónico (Intermedio 6, 100 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso (4 ml) en propan-2-ol (8 ml) y se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron de la reacción enfriada al vacío y el residuo se disolvió en la medida de lo posible en acetato de etilo. La solución se aplicó a un SPE (SCX, 10 g) y se lavó con acetato de etilo. El producto se eluyó de la columna con metanol/amoníaco 0,880 y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y se filtró a través de un SPE (sílice, 0,5 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida.

CLEM: MH⁺ 384, tiempo de retención 2,93 min.

12 Intermedio 18: 6-Cloro-[(R)-(-)-3-metil-2-butil]nicotinamida

Se calentó ácido 6-cloronicotínico (430 mg) en cloruro de tionilo (1,1 ml) a 90 °C durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). A esta solución se le añadió (R)-(-)-3-metil-2-butilamina (0,5 ml) y carbonato de sodio (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró y el filtrado se redujo a sequedad al vacío para dar 6-cloro-[(R)-(-)-3-metil-2-butil]nicotinamida.

RMN: δH [²H₆] - DMSO 8,83, (1H, d), 8,43 (1H, da), 8,25 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 3,84 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,11 (3H, d), 0,89, (6H, m).

13 Intermedio 19: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida

Se mezclaron 6-cloro-[(S)-(+)-3-metil-2-butil]nicotinamida (Intermedio 20, 100 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}borónico (Intermedio 6, 100 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg) y solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio (4 ml) en propan-2-ol (8 ml) y se calentó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Los disolventes se evaporaron a partir de la reacción enfriada al vacío y el residuo se disolvió en la medida de lo posible en acetato de etilo. La solución se aplicó a un SPE (SCX, 10 g) y se lavó con acetato de etilo. El producto se eluyó de la columna con metanol/amoníaco 0,880 y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y se filtró a través de un SPE (sílice, 0,5 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida.

CLEM: MH⁺ 384, tiempo de retención 2,93 min.

14 Intermedio 20: 6-cloro-[(S)-(+)-3-metil-2-butil]nicotinamida

Se calentó ácido 6-cloronicotínico (430 mg) en cloruro de tionilo (1,1 ml) a 90 °C durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml). A esta solución se le añadió (S)-(+)-3-metil-2-butilamina (0,5 ml) y carbonato de sodio (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró y el filtrado se redujo a sequedad al vacío para dar 6-cloro-[(S)-(+)-3-metil-2-butil]nicotinamida.

RMN: δH [²H₆] - DMSO 8,83, (1H, d), 8,43 (1H, da), 8,25 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 3,84 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,11 (3H, d), 0,89, (6H, m).

Procedimiento general B

Al ácido 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}nicotínico (Intermedio 8, 0,14 mmol) y TBTU (0,14 mmol) en DMF (1 ml) se añadió una solución de amina (aprox. 25 mg) en DMF (0,5 ml) y DIPEA (0,075 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 días y los compuestos volátiles se evaporaron a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se filtró a través de un SPE de aminopropilo (1 g). El filtrado se evaporó a sequedad, se disolvió en cloroformo y se lavó con agua. La fracción de cloroformo se purificó adicionalmente por cromatografía en un SPE de sílice eluyendo con éter, acetato de etilo y metanol. Las fracciones del producto se redujeron a sequedad y se trituró con éter para dar los productos como sólidos blancos.

Producto	Amina	MH^+	Tiempo de retención (min)
Intermedio 21: <i>N</i> -[1-(4-clorofenil)ethyl]-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-3-piridincarboxamida	4-cloro- α -metilbencilamina	452	3,24
Intermedio 22: 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}- <i>N</i> -[(3,4-dimetilfenil)metil]-3-piridincarboxamida	3,4-dimetilbencilamina	432	3,21
Intermedio 23: 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}- <i>N</i> -{[2-fluoro-5-(trifluorometil) fenil]metil}-3-piridincarboxamida	2-fluoro-5-trifluorometilbencilamina	490	3,26
Intermedio 24: 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}- <i>N</i> -[(2,5-dimetilfenil)metil]-3-piridincarboxamida	2,5-dimetilbencilamina	432	3,22
Intermedio 25: 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}- <i>N</i> -{[5-fluoro-2-(trifluorometil) fenil]metil}-3-piridincarboxamida	5-fluoro-2-trifluorometilbencilamina	490	3,26
Intermedio 26: <i>N</i> -{[2,4-bis(trifluorometil)fenil]metil}-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-3-piridincarboxamida	2,4-bis(trifluorometil)bencilamina	540	3,46
Intermedio 27: 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}- <i>N</i> -[(3,5-dimetilfenil)metil]-3-piridincarboxamida	3,5-dimetilbencilamina	432	3,24
Intermedio 28: 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}- <i>N</i> -[(2-etylfenil)metil]-3-piridincarboxamida	2-etylbenzilamina	432	3,21

Procedimiento general C

Se mezclaron 6-cloronicotinamida (25 mg), N-ciclopropil-5-fluoro-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (Intermedio 4, 15 mg), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (2 mg) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso (1M, 0,5 ml) en propan-2-ol (2 ml) y se calentó a refljo durante 18 horas. El propan-2-ol se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo/ciclohexano (1:2). La solución se aplicó a un SPE (Si, 2 g) y se eluyó con acetato de etilo acetato de etilo/ciclohexano (1:2) y a continuación con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la fracción de acetato de etilo y el residuo se trituró con éter para dar el producto deseado como un sólido blanco.

Los intermedios 29 a 31 también se pueden preparar usando ácido (5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)borónico (Intermedio 6) en lugar del Intermedio 4.

Compuesto	Estructura	6-Cloronicotinamida	MH^+	Tiempo de retención (minutos)
Intermedio 29: 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)- <i>N</i> -(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida		6-cloro- <i>N</i> -(2,2-dimetilpropil) nicotinamida (Intermedio 1)	384	3,01

(continuación)

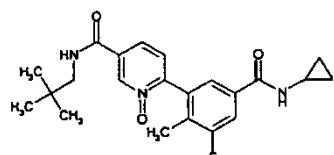
Compuesto	Estructura	6-Cloronicotinamida	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Intermedio 30: 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(2-metilpropil)-nicotinamida		6-cloro-N-(2-metilpropil)nicotinamida (Intermedio 2)	370	2,86
Intermedio 31: 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metilfenil)-N-propil-nicotinamida		6-cloro-N-propilnicotinamida (Intermedio 3)	356	2,72

Procedimiento general D

5 El intermedio 8 (40 µmol) en DMF (0,5 ml) se trató con HATU (1,12 eq) y DIPEA (3 eq). En agitación se formó una solución que se añadió a una solución de amina (1,2 – 2,0 eq) en DMF (0,5 ml). Despues de la agitación, las reacciones se dejaron durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en cloroformo (1,0 ml) y se aplicó a un SPE (NH₂, 0,5 g). El producto se eluyó con cloroformo (1,5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y metanol/acetato de etilo (1:9, 1,5 ml). El disolvente se evaporó a vacío a partir de la fracción de producto.

Producto	Amina	MH ⁺	Tiempo de retención (min)
Intermedio 32: 6-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(terc-pentil)nicotinamida	1,1-dimetilpropilamina	384	3,17
Intermedio 33: N-ciclopropil-3-{5-[(3-etilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida	3-etilpiperidina	410	3,10

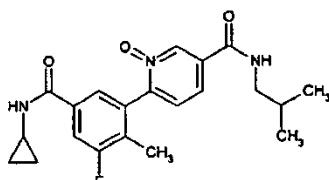
10 Ejemplo 1: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,2-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido



15 Se añadió mCPBA (57-86 %, 80 mg) a una solución de 6-(5-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-nicotinamida (Intermedio 29, 100 mg) en cloroformo (4 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (2 g) y un SPE SCX (0,5 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil)-N-(2,2-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.

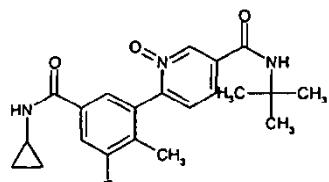
CLEM: MH⁺ 400, tiempo de retención 2,61 minutos.

Ejemplo 2: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-metilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido



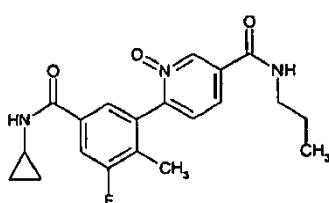
- 5 Se añadió mCPBA (57-86 %, 15 mg) a una solución de 6-(5-ciclopropilcarbamoyl-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-(2-metilpropil)-nicotinamida (Intermedio 30, 20 mg) en cloroformo (3 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (2 g) y un SPE SCX (1,0 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2-metilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.
- 10 CLEM: MH^+ 386, tiempo de retención 2,49 min.

Ejemplo 3: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metil}-N-(1,1-dimetiletil)-3-piridincarboxamida 1-óxido



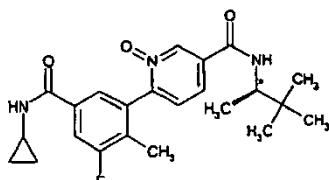
- 15 Se añadió mCPBA (57-86 %, 15 mg) a una solución de 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetiletil)-3-piridinacarboxamida (Intermedio 9, 20 mg) en cloroformo (3 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol, y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (2 g) y un SPE SCX (1,0 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetiletil)-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.
- CLEM: MH^+ 386, tiempo de retención 2,49 min.

- 20 **Ejemplo 4: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-propil-3-piridincarboxamida 1-óxido**



- 25 Se añadió mCPBA (57-86 %, 15 mg) a una solución de 6-(5-ciclopropilcarbamoyl-3-fluoro-2-metil-fenil)-N-propil-nicotinamida (Intermedio 31, 20 mg) en cloroformo (3 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (2 g) y un SPE SCX (1,0 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-propil-3-piridincarboxamida 1-óxido como un blanco sólido.
- CLEM: MH^+ 372, tiempo de retención 2,35 min.

Ejemplo 5: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido



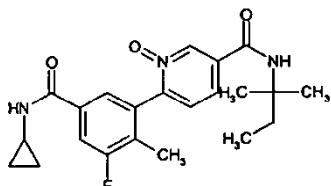
- 30 Se añadió mCPBA (57-86 %, 15 mg) a una solución de 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridinacarboxamida (Intermedio 10, 20 mg) en cloroformo (3 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de una SPE de aminopropilo (2 g) y un SPE SCX (1,0 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter

para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1*R*)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.

CLEM: MH^+ 414, tiempo de retención 2,70 min.

Ejemplo 6: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido

5



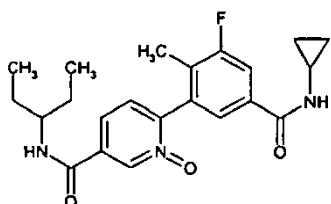
Se añadió mCPBA (57-86 %, 15 mg) a una solución de 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(terc-pentil)nicotinamida (Intermedio 32, 20 mg) en cloroformo (3 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (2 g) y un

10 SPE SCX (1,0 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.

CLEM: MH^+ 400, tiempo de retención 2,63 min.

Ejemplo 7: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido

15

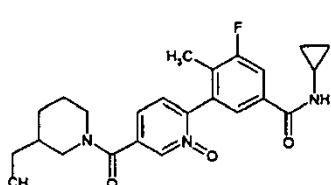


Se añadió mCPBA (57-86 %, 10 mg) disuelto en cloroformo (0,1 ml) a una solución de 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etilpropil)-3-piridincarboxamida (Intermedio 12, 10 mg) en cloroformo (2 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (1 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.

CLEM: MH^+ 400, tiempo de retención 2,59 min.

Ejemplo 8: N-Ciclopropil-3-{5-[(3-etil-1-piperidinil)carbonil]-1-óxido-2-piridinil}-5-fluoro-4-metilbenzamida

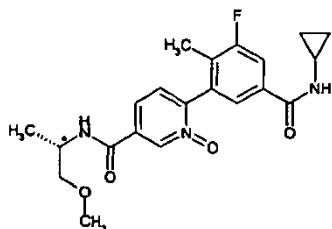
25



Se añadió mCPBA (57-86 %, 10 mg) disuelto en cloroformo (0,1 ml) a una solución de N-ciclopropil-3-{5-[(3-etilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-metilbenzamida (Intermedio 33, 10,5 mg) en cloroformo (2 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (1 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar N-Ciclopropil-3-{5-[(3-etil-1-piperidinil)carbonil]-1-óxido-2-piridinil}-5-fluoro-4-metilbenzamida como un sólido blanco.

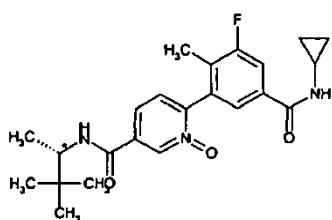
CLEM: MH^+ 426, tiempo de retención 2,73 min.

Ejemplo 9: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-3-piridincarboxamida 1-óxido



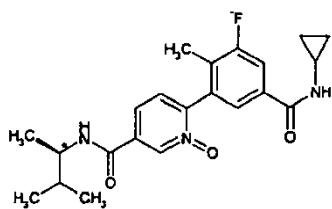
- 5 Se añadió mCPBA (57-86 %, 10 mg) disuelto en cloroformo (0,1 ml) se añadió a una solución de 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-3-piridincarboxamida (Intermedio 13, 10 mg) en cloroformo (2 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (1 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.
- 10 CLEM: MH^+ 402 tiempo de retención 2,27 min.

Ejemplo 10: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido



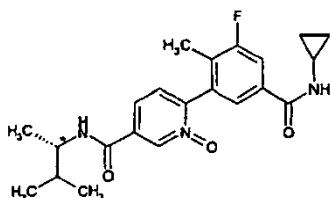
- 15 Se añadió mCPBA (57-86 %, 10 mg) disuelto en cloroformo (0,1 ml) a una solución de 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida (Intermedio 15, 10 mg) en cloroformo (2 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (1 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.
- 20 CLEM: MH^+ 414, tiempo de retención 2,72 min.

Ejemplo 11: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido



- 25 Se añadió mCPBA (57-86 %, 10 mg) disuelto en cloroformo (0,1 ml) a una solución de 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida (Intermedio 17, 10 mg) en cloroformo (2 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol, y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (1 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.
- 30 CLEM: MH^+ 400, tiempo de retención 2,60 min.

Ejemplo 12: 6-{5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido



- 5 Se añadió mCPBA (57-86 %, 10 mg) disuelto en cloroformo (0,1 ml) a una solución de 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida (Intermedio 19, 10 mg) en cloroformo (2 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (1 g). El filtrado se redujo a sequedad al vacío y el residuo se trituró con éter para dar 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido como un sólido blanco.
- 10 CLEM: MH⁺ 400, tiempo de retención 2,60 min.

Procedimiento general E

- 15 Se añadió mCPBA (57-86 %, 50 mg) disuelto en cloroformo (0,5 ml) a una solución de piridina (45 mg) en cloroformo (2 ml) a 60 °C y la reacción se mantuvo a 60 °C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con metanol y se pasó a través de un SPE de aminopropilo (2 g) y un SPE SCX (0,5 g). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter para dar el N-óxido de piridina como un sólido blanco.

Compuesto	Estructura	6-Cloronicotinamida	MH ⁺	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 13: N-[1-(4-clorofenil)etil]-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-3-piridincarboxamida 1-óxido	N-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]-6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluoro-2-methylphenyl}-3-pyridinecarboxamide (Intermedio 21)		468	2,91
Ejemplo 14: 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-3-piridincarboxamida 1-óxido	6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluoro-2-methylphenyl}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-3-pyridinecarboxamide (Intermedio 22)		448	2,88
Ejemplo 15: 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-3-piridincarboxamida 1-óxido	6-{5-[(cyclopropylamino)carbonyl]-3-fluoro-2-methylphenyl}-N-[(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]-3-pyridinecarboxamide (Intermedio 23)		506	2,93

(continuación)

Compuesto	Estructura	6-Cloronicotinamida	MH+	Tiempo de retención (minutos)
Ejemplo 16: 6-{5-[(ciclopropil amino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-{(2,5-dimetilfenil)metil}-3-piridincarboxamida 1-óxido	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-{(2,5-dimetilfenil)metil}-3-piridincarboxamida (Intermedio 24)		448	2,87
Ejemplo 17: 6-{5-[(ciclopropil amino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-{[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-piridincarboxamida 1-óxido	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-{[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-piridincarboxamida (Intermedio 25)		[MH] ⁺ 504	2,92
Ejemplo 18: N-{[2,4-bis (trifluorometil)fenil]metil}-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-3-piridincarboxamida 1-óxido	N-{[2,4-bis (trifluorometil)fenil]metil}-6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-3-piridincarboxamida (intermedio 26)		[MH] ⁺ 554	3,16
Ejemplo 19: 6-{5-[(ciclopropil amino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-{(3,5-dimetilfenil)metil}-3-piridincarboxamida 1-óxido	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-{(3,5-dimetilfenil)metil}-3-piridincarboxamida (Intermedio 27)		448	2,90
Ejemplo 20: 6-{5-[(ciclopropil amino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-{(2-etylfenil)metil}-3-piridincarboxamida 1-óxido	6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-{(2-etylfenil)metil}-3-piridincarboxamida (Intermedio 28)		448	2,87

Abreviaturas

5	n-BuLi	n-Butil-litio
	mCPBA	Ácido 3-cloroperoxibenzoico
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
10	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol hidratado
	KOAc	Acetato de potasio
	MeOH	Metanol

	NIS	N-yodosuccinimida
	PdCl ₂ dppf (i-PrO) ₃ B	Complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) tri-Isopropil borato
5	SCX	De intercambio catiónico fuerte
	SPE	Bond-Elut (columna de extracción en fase sólida)
	TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato
	THF	Tetrahidrofurano

Ejemplos biológicos

La actividad de los compuestos de fórmula (I) como inhibidores de p38 puede determinarse mediante los siguientes ensayos *in vitro*:

Ensayo de unión a quinasa mediante anisotropía de fluorescencia

La enzima quinasa, el ligando fluorescente y una concentración variable del compuesto de ensayo se incuban juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico en condiciones tales que en ausencia del compuesto de ensayo el ligando fluorescente se une significativamente (> 50 %) a la enzima y en presencia de una concentración suficiente (> 10x K_i) de un potente inhibidor, la anisotropía del ligando fluorescente es diferente mensurablemente del valor unido.

La concentración de la enzima quinasa debe ser preferentemente $\geq 1 \times K_f$. La concentración de ligando fluorescente requerida dependerá de la instrumentación usada y de las propiedades fluorescentes y fisicoquímicas. La concentración usada debe ser menor que la concentración de enzima quinasa y preferiblemente menor que la mitad de la concentración de enzima quinasa. Un protocolo típico es:

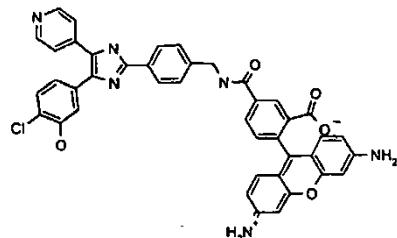
- 20 Todos los componentes disueltos en tampón de la composición final HEPES 62,5 mM, pH 7,5, CHAPS 1,25 mM, DTT 1,25 mM, MgCl₂ 12,5 mM, DMSO 3,3 %.
Concentración de la enzima p38: 12 nM
Concentración de ligando fluorescente: 5 nM
Prueba de concentración del compuesto: 0,1 nM - 100 uM
- 25 Componentes incubados en 30 μ l de volumen final en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos NUNC hasta que se alcanza el equilibrio (5-30 min)
Lectura de anisotropía de fluorescencia en Acquest L JL.

Definiciones:

K_i = Constante de disociación para la unión del inhibidor

30 K_f = Constante de disociación para la unión del ligando fluorescente

El ligando fluorescente es el siguiente compuesto:



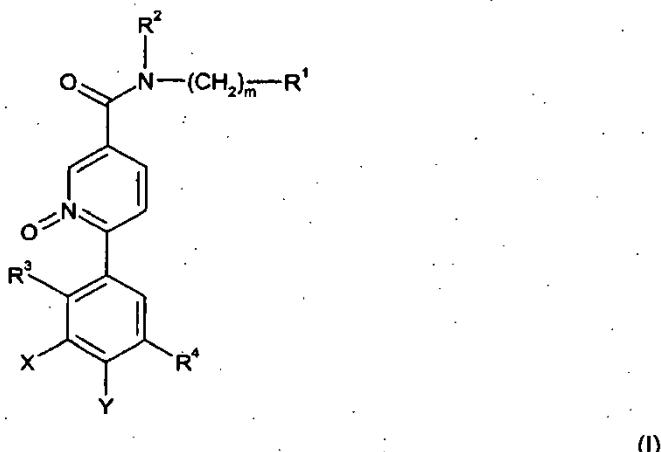
que se deriva de 5-[2-(4-aminophenyl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-4-yl]-2-chlorophenol y verde rodamina.

Resultados

- 35 Los compuestos descritos en los Ejemplos se ensayaron como se describió anteriormente y tenían valores de IC₅₀ de < 10 μ M.
- 40 La aplicación de la cual forma parte esta esta descripción y reivindicaciones se puede usar como base para prioridad respecto de cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente memoria. Pueden tomar la forma de reivindicaciones de producto, composición, procedimiento o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, una o más de las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆, halógeno e hidroxi, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de R^5 y R^6 y heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de R^5 y R^6 ,
- 10 R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, o (CH₂)_mR¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido con hasta tres grupos alquilo C₁₋₆;
- 15 R³ es cloro o metilo;
- 15 R⁴ es el grupo -NH-CO-R⁷ o -CO-NH-(CH₂)_q-R⁸;
- 15 R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, SO₂NHR⁹, -(CH₂)_sNHSO₂R¹⁰, halógeno, CN, OH, -(CH₂)_sNR¹¹R¹² y trifluorometilo;
- 15 R⁶ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y -(CH₂)_sNR¹¹R¹²;
- 20 R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, -(CH₂)_rheteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y -(CH₂)_rfenilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴;
- 25 R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, CONHR⁹, fenilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con R¹³ y/o R¹⁴;
- 25 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco a seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y NR¹⁵, en el que el anillo puede estar sustituido con hasta dos grupos alquilo C₁₋₆;
- 30 R¹¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆,
- 30 R¹² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆,
- 30 o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y NR¹⁵;
- 35 R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -CONR⁹R¹⁰, -NHCOR¹⁰, halógeno, CN, -(CH₂)_sNR¹¹R¹², trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴ y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹⁴;
- 35 R¹⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo y -NR¹¹R¹²;
- 35 R¹⁵ se selecciona de hidrógeno y metilo;
- 40 X e Y cada uno independientemente se selecciona entre hidrógeno, metilo y halógeno;
- 40 m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4, en el que cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y halógeno;
- 40 q se selecciona de 0, 1 y 2;
- 40 r se selecciona de 0 y 1 y
- 45 s se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
- 45 o uno derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la que en cada aparición

los términos "anillo heteroarilo" y "heteroarilo" se refieren a un anillo de hidrocarburo monocíclico insaturado de cinco a siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

5 los términos "anillos heterocíclicos" y "heterociclico" se refieren a un anillo monocíclico de hidrocarburo saturado o no aromático insaturado de tres a siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆, halógeno e hidroxi y fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados independientemente de R⁵ y R⁶.

10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R² es hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R³ es metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es flúor.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁴ es -CO-NH-(CH₂)q-R⁸.

15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁸ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado de:

20 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,2-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido;
6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1,1-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(1-etylpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido;

6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-3-piridincarboxamida 1-óxido; y

25 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-[(3,4-dimetilfenil)metyl]-3-piridincarboxamida 1-óxido;

y derivados farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es 6-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}-N-(2,2-dimetilpropil)-3-piridincarboxamida 1-óxido.

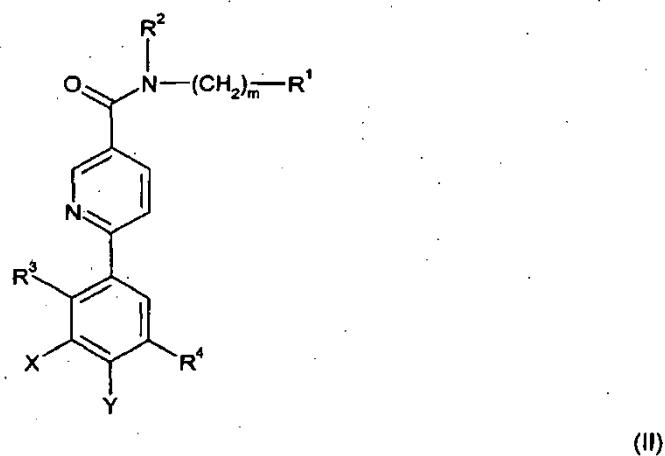
30 10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

35 11. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno o estado patológico mediado por la actividad de la quinasa p38 o mediado por citocinas producidas por la actividad de la quinasa p38 que comprende su administración a un paciente que lo necesite.

12. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

40 13. Uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno o estado patológico mediado por la actividad de la quinasa p38 o mediado por citocinas producidas por la actividad de la p38 quinasa.

14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y y m son como se define en la reivindicación 1,
con un agente oxidante.