



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 283**

51 Int. Cl.:
C07D 209/24 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05702022 .4**
96 Fecha de presentación : **27.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1708996**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **Derivados de heteroarilo condensados para usar como inhibidores de quinasa p38.**

30 Prioridad: **30.01.2004 GB 0402143**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**
One Franklin Plaza, P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, US

72 Inventor/es: **Bamborough, Paul;**
Campos, Sebastien Andre;
Patel, Vipulkumar Kantibhai;
Swanson, Stephen y
Walker, Ann Louise

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 313 283 T3

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

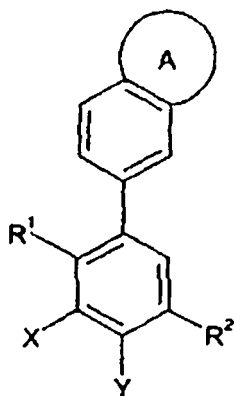
DESCRIPCIÓN

Derivados de heteroarilo condensados para usar como inhibidores de quinasa p38.

Esta invención se refiere a compuestos novedosos y su uso como productos farmacéuticos, particularmente como inhibidores de quinasa p38, para el tratamiento de afecciones o patologías mediadas por la actividad de quinasa p38 o mediadas por citoquinas producidas por la actividad de quinasa p38.

Se ha descubierto ahora un grupo de compuestos novedosos que son inhibidores de quinasa p38.

De acuerdo con la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

A es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado sustituido con $-(CH_2)_m$ arilo o $-(CH_2)_m$ heteroarilo en las que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, trifluorometilo, $-OR^3$, $-(CH_2)_nCO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_nCONR^3R^4$, $-NHCOR^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHSO_2R^3$ y $-S(O)_pR^3$, y

A está opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado de $-OR^5$, halógeno, trifluorometilo, $-CN$, $-CO_2R^5$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^1 se selecciona de metilo y cloro;

R^2 se selecciona de $-NH-CO-R^6$ y $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, $-(CH_2)_r$ cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_r$ heterociclilo, $(CH_2)_r$ arilo, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de $-OR^8$ y $-NR^8R^9$,

R^4 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y $N-R^{10}$;

R^5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ cicloalquilo C_{3-7} , trifluorometilo, $-(CH_2)_s$ heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{11} y/o R^{12} , y $-(CH_2)_s$ fenilo opcionalmente sustituido con R^{11} y/o R^{12} ;

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $-CONHR^{13}$, fenilo opcionalmente sustituido con R^{11} y/o R^{12} , y heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{11} y/o R^{12} ;

cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno y metilo;

R^{11} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-(CH_2)_q$ cicloalquilo C_{3-7} , $-CONR^{13}R^{14}$, $-NHCOR^{14}$, halógeno, $-CN$, $-(CH_2)_lNR^{15}R^{16}$, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{12} , y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{12} ;

R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, trifluorometilo, y $-(CH_2)_lNR^{15}R^{16}$;

ES 2 313 283 T3

cada uno de R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o

R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N- R^{10} , en el que el anillo puede estar sustituido con hasta dos grupos alquilo C_{1-6} ;

R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ,

R^{16} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o

R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N- R^{10} ;

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

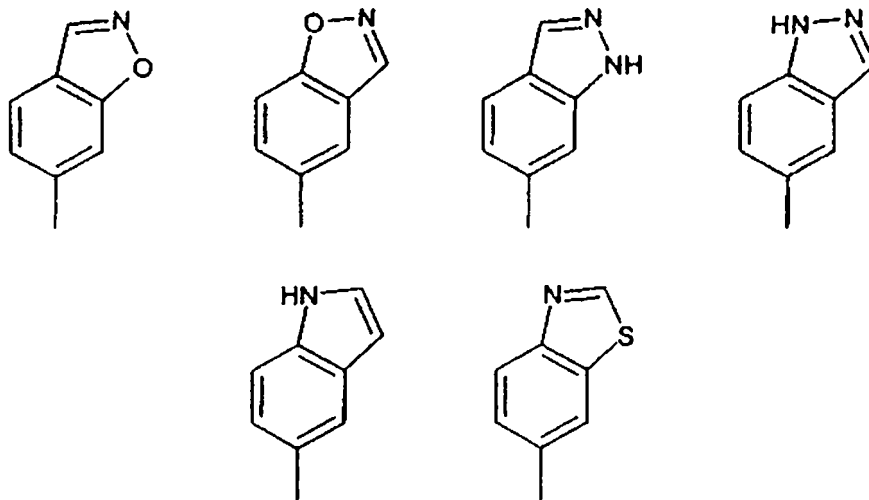
cada uno de m, n, p y q se selecciona independientemente de 0, 1 y 2;

cada uno de r y s se selecciona independientemente de 0 y 1; y

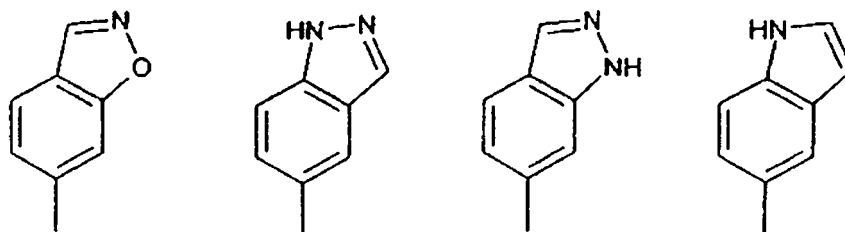
t se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

con la condición de que cuando A está sustituido con $-(CH_2)_m$ heteroarilo y m es 0, el grupo $-(CH_2)_m$ heteroarilo no es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-2} ; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

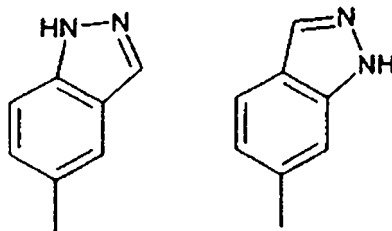
En una realización, A incluye anillos de heteroarilo de 5 miembros condensados que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En otra realización, A incluye anillos de heteroarilo de 5 miembros condensados que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno. En una realización más, A incluye anillos de heteroarilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, por ejemplo anillos que contienen un átomo de nitrógeno y un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno y nitrógeno. Los ejemplos de grupos A adecuados incluyen anillos condensados de isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo y tiazolilo tales como los mostrados a continuación:



Los ejemplos representativos de grupos A incluyen anillos condensados de isoxazolilo, pirazolilo y pirrolilo tales como los mostrados a continuación:

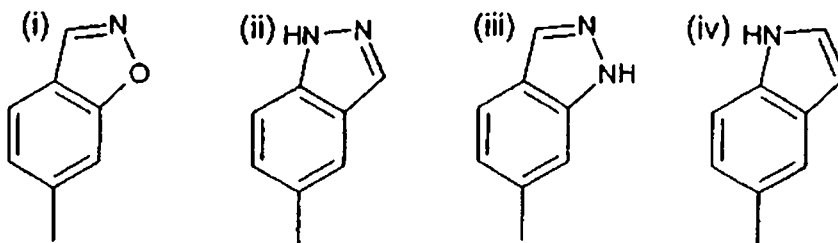


Por ejemplo, A puede ser un anillo de pirazolilo condensado tal como los mostrados a continuación:



Un ejemplo representativo de un compuesto de fórmula (I) es en el que el anillo A está sustituido con $-(CH_2)_m$ arilo o $-(CH_2)_m$ heteroarilo, localizado en cualquier posición en el anillo.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos en los que el anillo A está sustituido con $-(CH_2)_m$ arilo o $-(CH_2)_m$ heteroarilo localizado en la posición (i), (ii), (iii) o (iv), por ejemplo en la posición (ii) o (iii), como se muestra a continuación:



En una realización, el grupo $-(CH_2)_m$ arilo es $-(CH_2)_m$ fenilo.

En una realización, el grupo $-(CH_2)_m$ heteroarilo es un grupo en el que el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización más, el grupo $-(CH_2)_m$ heteroarilo incluye grupos en los que el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, por ejemplo piridilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidinilo o pirazinilo. Los ejemplos representativos del grupo $-(CH_2)_m$ heteroarilo incluyen grupos en los que el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, por ejemplo piridilo, isoxazolilo o pirimidinilo. Otros ejemplos representativos del grupo $-(CH_2)_m$ heteroarilo incluyen grupos en los que el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, por ejemplo pirazolilo, imidazolilo o pirazinilo.

Los grupos $-(CH_2)_m$ arilo y $-(CH_2)_m$ heteroarilo están opcionalmente sustituidos y los sustituyentes pueden localizarse en cualquier posición en el arilo o heteroarilo.

En una realización, el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, trifluorometilo, $-OR^3$, $-(CH_2)_nCO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_nCONR^3R^4$, $-NHCOR^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHCO_2R^3$ y $-S(O)_pR^3$. En otra realización, el arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, trifluorometilo, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_nCONR^3R^4$ y $-S(O)_pR^3$. Los ejemplos representativos de sustituyentes para el arilo incluyen uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , en particular metilo, halógeno, $-CN$, trifluorometilo, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_nCONR^3R^4$ y $-S(O)_pR^3$. Por ejemplo, arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, en particular flúor, $-OR^3$, en particular metoxi, o $-(CH_2)_nCONR^3R^4$. En una realización más, el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-6} , halógeno, $-OR^3$, $-NR^3R^4$ y $-(CH_2)_nCONR^3R^4$. Los ejemplos representativos de sustituyentes para el heteroarilo incluyen uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y alquilo C_{1-6} , en particular metilo. Otros ejemplos representativos de sustituyentes para el heteroarilo incluyen uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-OR^3$, $-NR^3R^4$ y $-(CH_2)_nCONR^3R^4$.

Un ejemplo representativo de R^1 es metilo.

Un ejemplo representativo de R^2 es $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$.

ES 2 313 283 T3

Los ejemplos representativos de R^3 incluyen hidrógeno; $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} , en particular $-(CH_2)_r$ -ciclohexilo; $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, en particular en el que el heterociclilo es un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre tal como un tetrahidrofurano o tetrahidropirano; y alquilo C_{1-6} , en particular alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, o n-propilo, opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de $-OR^{8y}$ $-NR^8R^9$.

Un ejemplo representativo de R^4 es hidrógeno.

Como alternativa, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N- R^{10} , en particular morfolinilo.

En una realización, R^5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

En una realización, R^6 es a $-(CH_2)_s$ heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{11} y/o R^{12} .

Los ejemplos representativos de R^7 incluyen hidrógeno; alquilo C_{1-6} , en particular alquilo C_{1-4} tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo; cicloalquilo C_{3-7} , en particular cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo; fenilo opcionalmente sustituido con R^{11} y/o R^{12} ; y heteroarilo, en particular un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, por ejemplo pirazolilo, piridazinilo y pirimidinilo, opcionalmente sustituido con R^{11} y/o R^{12} .

Los ejemplos representativos de R^8 y R^9 incluyen hidrógeno y alquilo C_{1-4} , en particular hidrógeno y metilo.

En una realización, R^{11} se selecciona de alquilo C_{1-6} , en particular alquilo C_{1-4} tal como metilo o etilo, o halógeno, en particular flúor.

En una realización, R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} , en particular alquilo C_{1-4} tal como metilo o etilo, o halógeno, en particular flúor.

Un ejemplo representativo de R^{11} y R^{12} es halógeno, en particular flúor. Otro ejemplo representativo de R^{11} y R^{12} es alquilo C_{1-4} tal como metilo o etilo.

En una realización, cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

En una realización, R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno adicional.

En una realización, cada uno de X e Y se selecciona independientemente de hidrógeno, cloro y flúor. Los ejemplos representativos de X incluyen hidrógeno y flúor. Un ejemplo representativo de Y es hidrógeno.

En una realización, cuando A es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado sustituido con $-(CH_2)_m$ arilo y m es 0, 1 ó 2, o A es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado sustituido con $-(CH_2)_m$ heteroarilo y m es 1 ó 2, el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, trifluorometilo, $-OR^3$, $-(CH_2)_nCO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_nCONR^3R^4$, $-NHCOR^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHSO_2R^3$ y $-S(O)_pR^3$, y, cuando A es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado sustituido con $-(CH_2)_m$ heteroarilo y m es 0, el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{3-6} , halógeno, $-CN$, trifluorometilo, $-OR^3$, $-(CH_2)_nCO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_nCONR^3R^4$, $-NHCOR^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHSO_2R^3$ y $-S(O)_pR^3$, el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 miembros sustituido con alquilo C_{1-2} y uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, trifluorometilo, $-OR^3$, $-(CH_2)_nCO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_nCONR^3R^4$, $-NHCOR^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHSO_2R^3$ y $-S(O)_pR^3$, o el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C_{1-6} , halógeno, $-CN$, trifluorometilo, $-OR^3$, $-(CH_2)_nCO_2R^3$, $-NR^3R^4$, $-(CH_2)_nCONR^3R^4$, $-NHCOR^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NHSO_2R^3$ y $-S(O)_pR^3$.

Los ejemplos representativos de m incluyen 0 y 1.

En una realización, n se selecciona de 0 y 1. Un ejemplo representativo de n es 1. Otro ejemplo representativo de n es 0.

Un ejemplo representativo de p es 2.

Los ejemplos representativos de q incluyen 0 y 1.

Los ejemplos representativos de r incluyen 0 y 1.

En una realización, s es 0.

En una realización, t es 0.

Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de las realizaciones y los grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en este documento. Se entiende también que la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en los que un grupo o parámetro particular, por ejemplo R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{15} , R^{16} , n , p , c , r o t , puede aparecer más de una vez. En dichos compuestos se entenderá que cada grupo o parámetro se selecciona independientemente de los valores citados.

Los compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen aquellos mencionados en los Ejemplos. Los ejemplos específicos que pueden mencionarse incluyen:

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-5-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-5-[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-indazol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida;

N-etil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida;

N-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-{4-[2-(metilamino)-2-oxoetil]fenil}-1H-indazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-[1-(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)-1H-indazol-5-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-{4-[(tetrahydro-2-furanilmetil)amino]fenil}-1H-indazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-(1-{4-[(2,3-dihidroxi)propil]amino}fenil)-1H-indazol-5-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1,2-bencisoxazol-6-il}benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-(4-hidroxifenil)-1,2-bencisoxazol-6-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[(1-oxido-2-piridinil)metil]-1H-indazol-5-il}benzamida;

N-etil-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida;

N-etil-4-metil-3-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}benzamida; y

N-ciclopropil-4-metil-3-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}benzamida;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos específicos que pueden mencionarse incluyen:

N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida;

3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metil-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

N-etil-3-fluoro-5-{3-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}-4-metilbenzamida;

N-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida; y

N-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en este documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos de compuestos de la invención que son adecuados para usar en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo,

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

5 Como se usa en este documento, la expresión “derivado farmacéuticamente aceptable”, se refiere a cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un éster, de un compuesto de la invención, que tras la administración al destinatario es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la invención, o un metabolito activo o residuo del mismo. Dichos derivados pueden reconocerlos los especialistas en la técnica, sin excesiva experimentación. Independientemente de ello, se hace referencia a los contenidos de Burger's Medicinal
10 Chemistry and Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora en este documento como referencia respecto a contenidos sobre dichos derivados. Los derivados preferidos farmacéuticamente aceptables son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres de fosfato. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y ésteres, en particular sales.

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

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

Las sales de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, pueden comprender sales de adición de ácidos
25 resultantes de la reacción de un ácido con un átomo de nitrógeno presente en un compuesto de fórmula (I). Las sales incluidas 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, benzenosulfonato, 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, hidrogenofosfato, yodhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, 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. Las sales representativas incluyen sales formiato tales como la sal mono- y di-formiato.
35

Las sales farmacéuticamente aceptables de bases incluyen sales de amonio tales como sal trimetilamonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietil-amina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexil amina y *N*-metil-D-glucamina.
40

Los especialistas en la técnica de química orgánica entenderán 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”. Como se usa en este documento, el término “solvato” se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para el propósito de la invención no interfieren con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los 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 “hidrato”. Los solvatos de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.
50

Como se usa en este documento, el término “profármaco” se refiere a un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and 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 incorpora como referencia.
55

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 los grupos funcionales de manera que la modificación se escinde, por manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto precursor. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que los grupos hidroxilo o amina se unen a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo o amina. De esta manera, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (aunque sin limitación) derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina de los compuestos de fórmula (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres de metilo, ésteres de etilo, y similares. Los ésteres pueden ser activos por derecho propio y/o pueden hidrolizarse en condiciones *in vivo* en el
65

cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el ácido precursor o su sal.

Como se usa en este documento, 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 se refiere a un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” como se usa en este documento incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo y t-butilo. 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.

Como se usa en este documento, el término “alcoxi” se refiere a una cadena lineal o ramificada de grupos alcoxi que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ se refiere a alcoxi lineales o ramificados que contienen al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de “alcoxi” como se usa en este documento incluyen, aunque sin limitación metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi, o hexiloxi. Se prefiere un grupo alcoxi C₁₋₄, por ejemplo metoxi o etoxi.

Como se usa en este documento, 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 se refiere a un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como máximo siete, átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de “cicloalquilo” como se usa en este documento incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefiere un grupo cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como se usa en este documento, el término “arilo” se refiere a un anillo carbocíclico aromático tal como fenilo, bifenilo o naftilo. Preferiblemente el arilo es fenilo.

Como se usa en este documento, las expresiones “anillo de heteroarilo” y “heteroarilo”, a menos que se indique otra cosa, se refieren a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 5 a 7 miembros insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el anillo de heteroarilo tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y oxi.

Como se usa en este documento, las expresiones “anillo heterocíclico” o “heterocíclico”, a menos que se indique otra cosa se refieren a un anillo de hidrocarburo monocíclico de 3 a 7 miembros saturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, el anillo de heterocíclico tiene cinco o seis átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclico incluyen, aunque sin limitación, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, y tiomorfolino. Dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆ y oxi.

Como se usa en este documento, 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.

Como se usa en este documento, 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.

Como se usa en este documento, el término “opcionalmente” significa que el suceso o sucesos descritos posteriormente pueden ocurrir o no, e incluye tanto sucesos que ocurren como sucesos que no ocurren.

Como se usa en este documento, el término “sustituido” se refiere a sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrado, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique otra cosa.

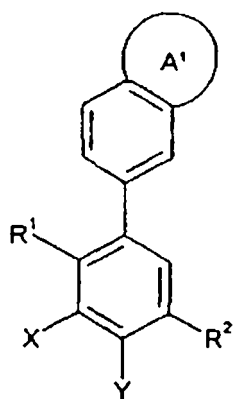
Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o pueden presentar isomería cis-trans). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La presente invención cubre también los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con isómeros de los mismos en las que uno o más centros quirales se invierten. Análogamente, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas de las mostradas en la fórmula y estas se incluyen también dentro del alcance de la presente invención.

La separación de diaestereoisómeros o isómeros cis y trans puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. Una mezcla estereoisomérica del agente puede prepararse a partir de un intermedio ópticamente puro correspondiente o por resolución, tal como H.P.L.C. 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 o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado.

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

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por diversos procedimientos, incluyendo química convencional. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado definido anteriormente a menos que se indique otra cosa. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se indican a continuación y después los compuestos específicos de la invención se preparan en los Ejemplos de trabajo.

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



(II)

en la que R¹, R², X e Y son como se han definido anteriormente en este documento y A¹ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado no sustituido, con un reactivo adecuado, por ejemplo un derivado de haluro de fórmula (IIIA) o (IIIB)



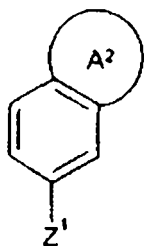
en las que -(CH₂)_marilo y -(CH₂)_mheteroarilo son como se han definido anteriormente en este documento y Z es halógeno, en particular bromo, por ejemplo, en presencia de una base tal como hidruro sódico y un disolvente tal como DMF.

Como alternativa, cuando A está sustituido con -(CH₂)_marilo en la que m es 0, el compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de ácido borónico de fórmula (IV)



en la que -(CH₂)_marilo es como se ha definido anteriormente en este documento, en presencia de acetato de cobre (I) y piridina.

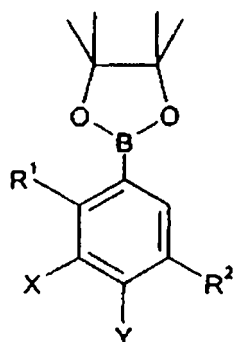
Un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V)



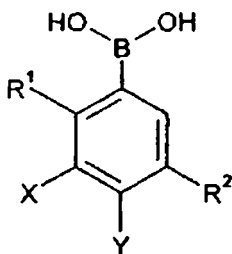
(V)

ES 2 313 283 T3

en la que A^2 es A como se ha definido anteriormente en este documento, en cuyo caso el producto resultante es un compuesto de fórmula (I), A^2 es A^1 como se ha definido anteriormente en este documento, en cuyo caso el producto resultante es un compuesto de fórmula (II), o A^2 es una forma protegida de A o A^1 , y Z^1 es halógeno, en particular bromo, con un compuesto de fórmula (VIA) o (VIB)



(VIA)



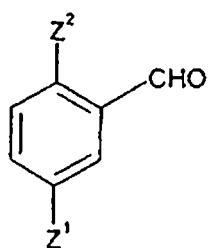
(VIB)

en la que R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido anteriormente en este documento,

en presencia de un catalizador, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y, si fuera necesario, retirar cualquier grupo protector.

Un compuesto de fórmula (V) en la que A^2 es A y A es un anillo de pirazolilo condensado, puede prepararse, por ejemplo

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

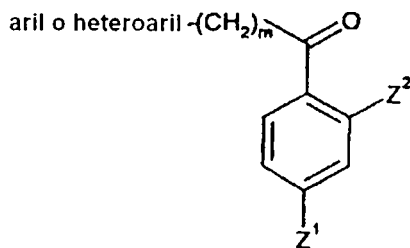
en la que Z^1 es como se ha definido anteriormente en este documento y Z^2 es halógeno, en particular flúor, con un derivado de hidrazina de fórmula (VIII A) o (VIII B)



en las que $-(CH_2)_m \text{arilo}$ y $-(CH_2)_m \text{heteroarilo}$ son como se han definido anteriormente en este documento, seguido de ciclación en presencia de una base tal como DBU.

ES 2 313 283 T3

Como alternativa, un compuesto de fórmula (V) en la que A^2 es A y A es un anillo de pirazolilo condensado, por ejemplo, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

15 en la que Z^1 , Z^2 , $-(CH_2)_m$ arilo y $-(CH_2)_m$ heteroarilo son como se han definido anteriormente en este documento, con un derivado de hidrazina protegido de fórmula (X)



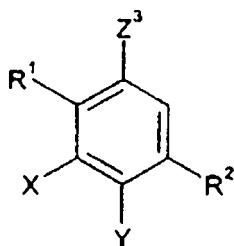
(X)

20 en la que P es un grupo protector tal como Boc,

seguido de ciclación en presencia de una base tal como DBU.

25 Un compuesto de fórmula (V) en la que A^2 es A y A es un anillo de isoxazolilo condensado, puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente en este documento con hidroxilamina, seguido de ciclación en presencia de una base tal como DBU.

30 Un compuesto de fórmula (VIA) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI)

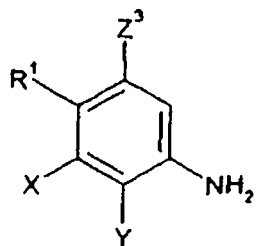


(XI)

45 en la que R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido anteriormente en este documento y Z^3 es halógeno, en particular yodo, con bis(pinacolato)diboro, complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II) ($PdCl_2(ppdf)$) y acetato potásico en un disolvente tal como DMF.

50 Un compuesto de fórmula (VIB) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) como se ha definido anteriormente en este documento, con n-butillitio y borato de triisopropilo en un disolvente tal como THF.

Cuando R^2 es $-NH-CO-R^6$, un compuesto de fórmula (XI) puede prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula (XII)



(XII)

ES 2 313 283 T3

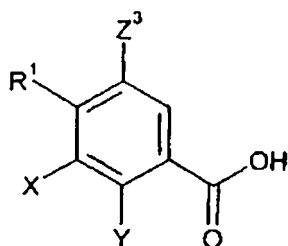
en la que R^1 , X, Y y Z^3 son como se han definido anteriormente en este documento, con un compuesto ácido de fórmula (XIII)



en la que R^6 es como se ha definido anteriormente en este documento, en condiciones de formación de amida.

Las condiciones de formación de amida adecuadas se conocen bien en la técnica e incluyen añadir una base tal como DIPEA a una mezcla de la amina de fórmula (XII), el ácido de fórmula (XIII), y HATU en un disolvente tal como DMF.

Como alternativa, cuando R^2 es $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$, un compuesto de fórmula (XI) puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto ácido correspondiente de fórmula (XIV)



(XIV)

en la que R^1 , X, Y y Z^3 son como se han definido anteriormente en este documento,

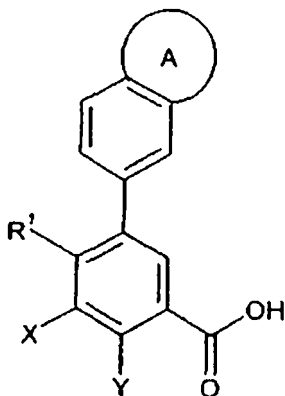
convirtiendo el ácido en una forma activada del ácido, por ejemplo el cloruro de ácido, por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de tionilo, y después haciendo reaccionar el ácido formado de esta manera con un compuesto de amina de fórmula (XV)



en la que R^7 es como se ha definido anteriormente en este documento, en condiciones de formación de amida.

Las condiciones de formación de amida adecuadas se conocen bien en la técnica e incluyen tratar una solución del ácido de fórmula (XIV), o la forma activada del mismo, por ejemplo en DMF, con una amina de fórmula (XV) en presencia de una base tal como trietilamina.

Como alternativa, cuando R^2 es $-CO-NH-(CH_2)_q-R^7$, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de ácido correspondiente de fórmula (XVI)

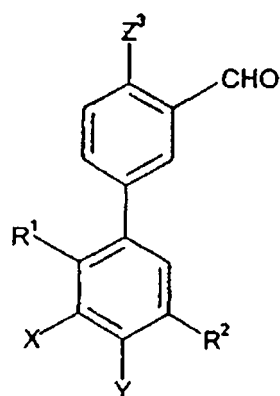


(XVI)

en la que A, R¹, X e Y son como se han definido anteriormente en este documento,

haciendo reaccionar el ácido con un compuesto de amina de fórmula (XV) como se ha definido anteriormente en este documento en las condiciones descritas anteriormente.

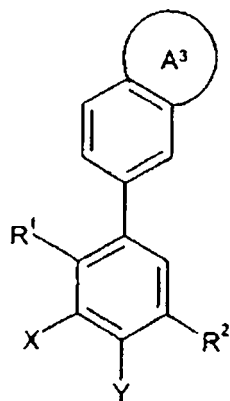
Cuando A es un pirazolilo condensado, otro procedimiento general para preparar compuestos de fórmula (I) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII)



(XVII)

en la que R¹, R², X, Y y Z³ son como se han definido anteriormente en este documento, con un derivado de hidrazina de fórmula (VIII A) o (VIII B) como se ha definido anteriormente en este documento.

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII)



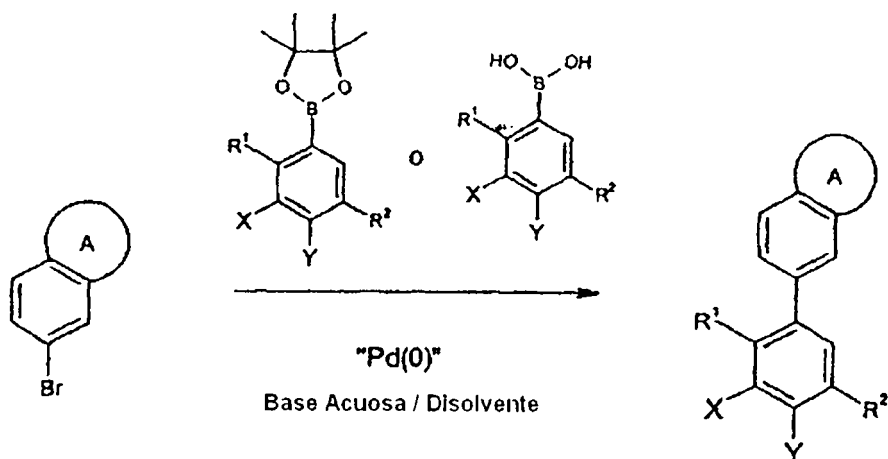
(XVIII)

en la que R¹, R², X e Y son como se han definido anteriormente en este documento y A³ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado sustituido con halógeno, con un derivado de ácido borónico adecuado.

Como alternativa, otro procedimiento general comprende la etapa final de modificación de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I). Las transformaciones adecuadas del grupo funcional para convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven (Pergamon Press, 1996), Comprehensive Organic Functional Group Transformations, eds. A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn y C. W. Rees (Elsevier Science Ltd. Oxford, 1995), Comprehensive Organic Chemistry, eds. D. Barton y W. D. Ollis (Pergamon Press, Oxford, 1979), y Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock (VCH Publishers Inc., Nueva York, 1989).

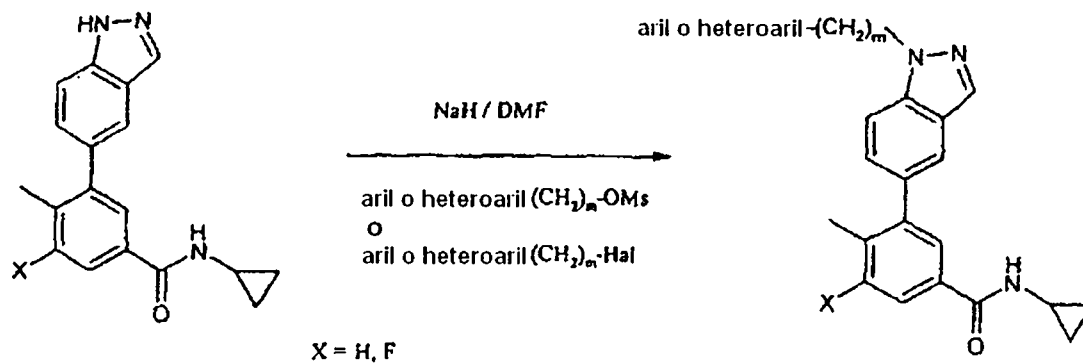
Por ejemplo, un procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende la reacción indicada en el Esquema 1 a continuación.

Esquema 1



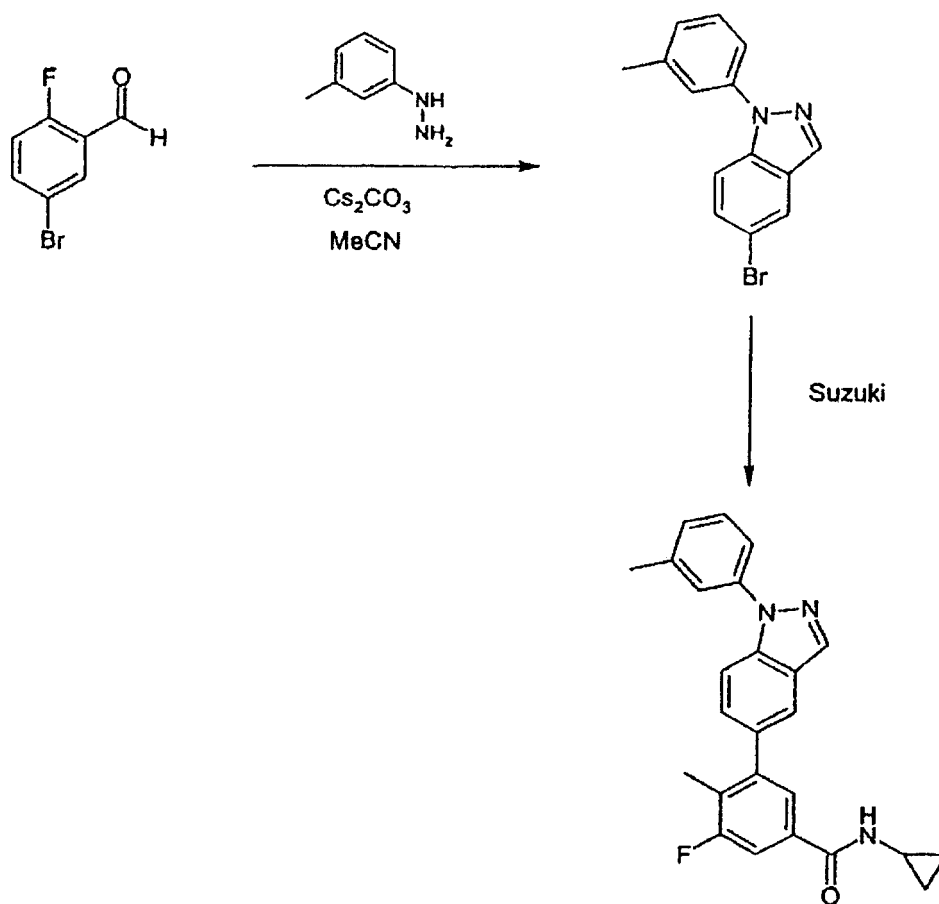
Por ejemplo, otro procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones indicadas en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2



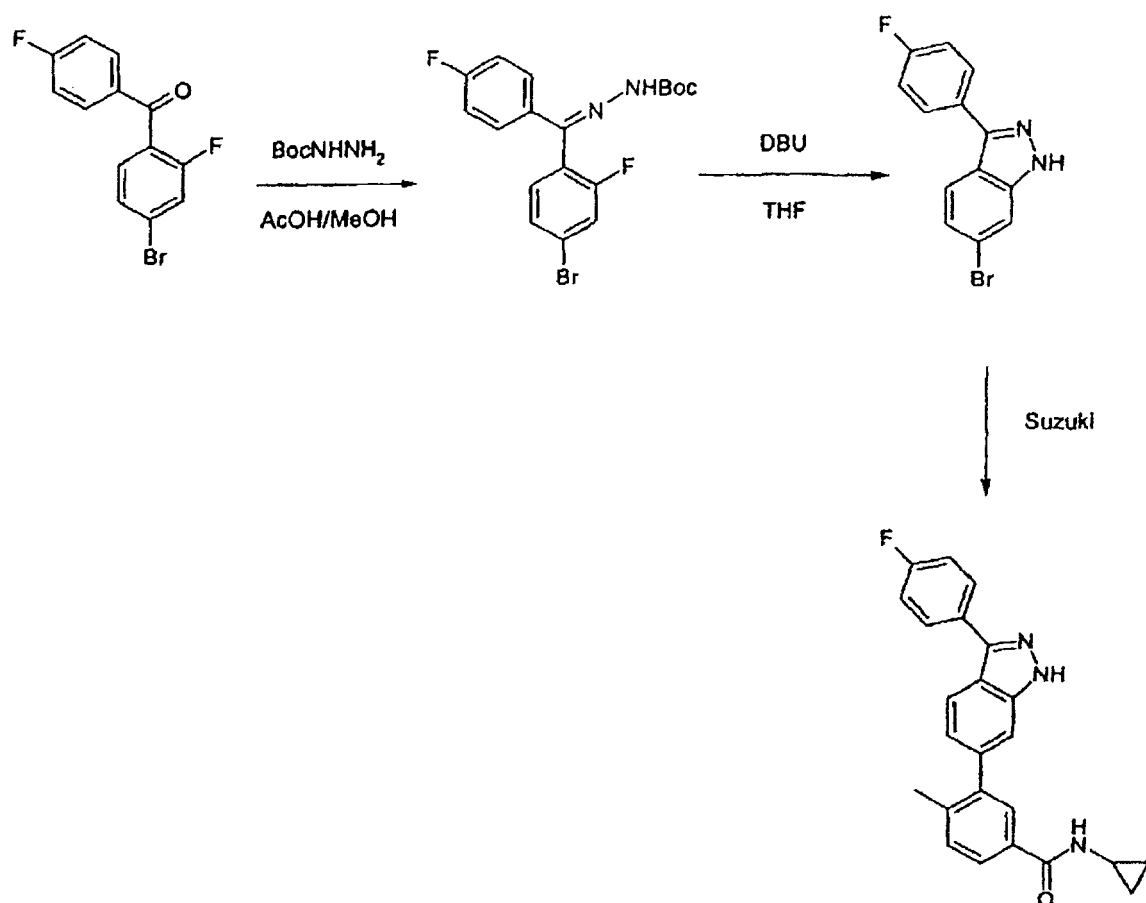
Por ejemplo, otro procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones indicadas en el Esquema 3 a continuación.

Esquema 3



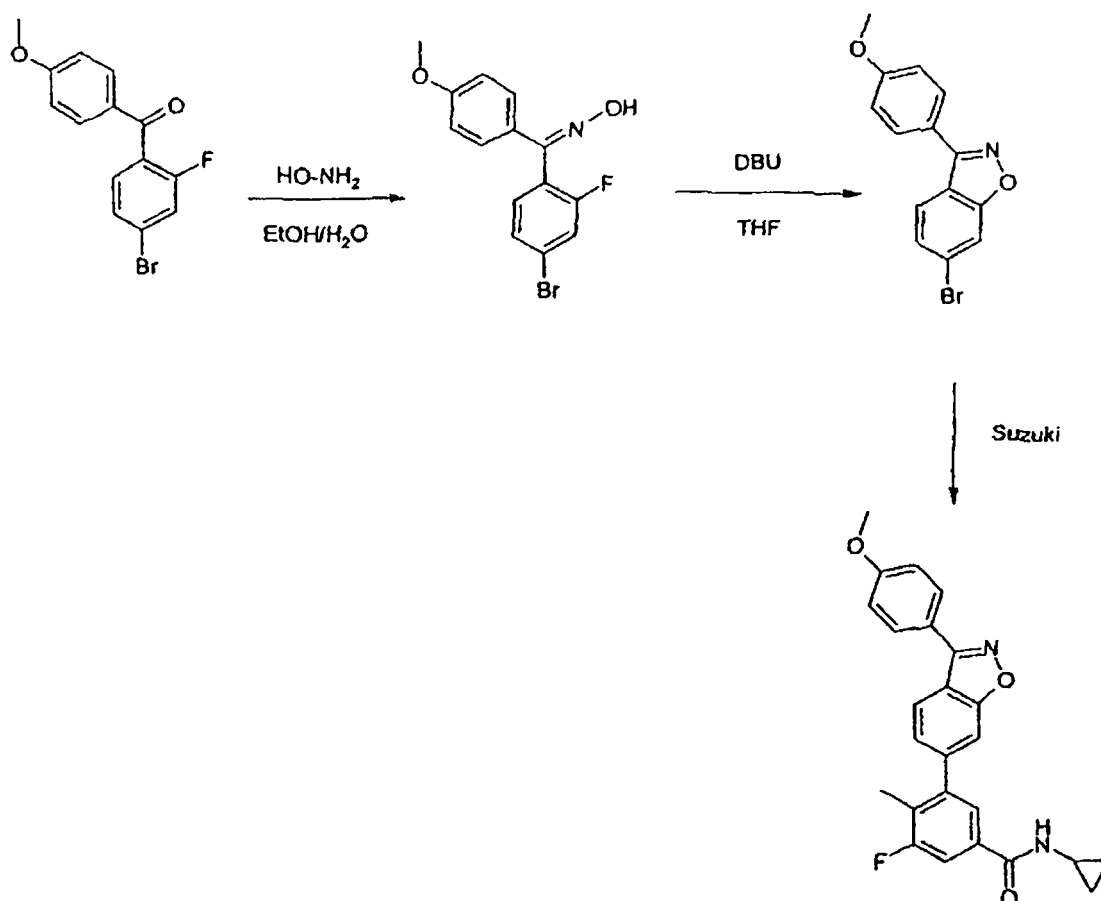
Por ejemplo, otro procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones indicadas en el Esquema 4 a continuación.

Esquema 4



Por ejemplo, otro procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones indicadas en el Esquema 5 a continuación.

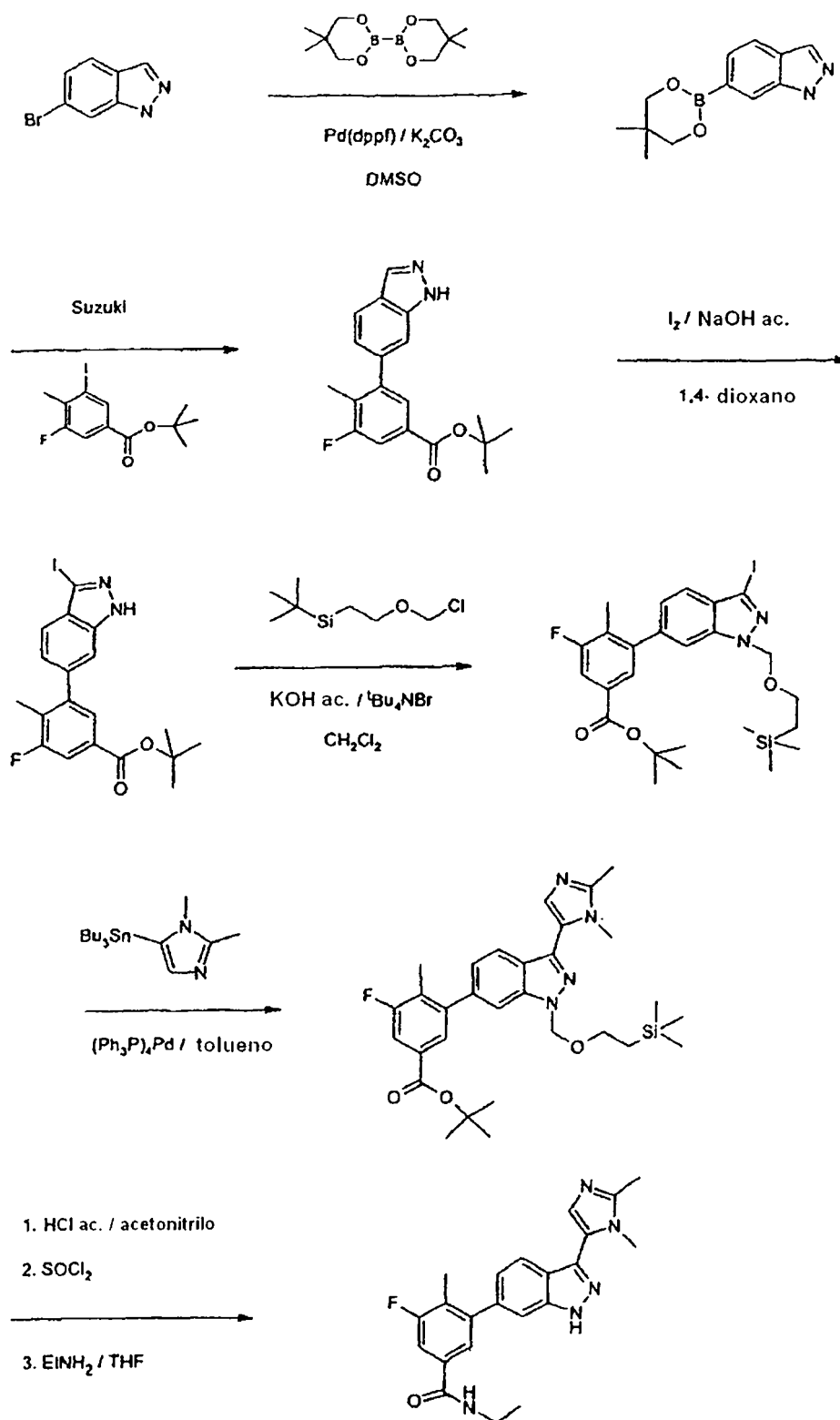
Esquema 5



ES 2 313 283 T3

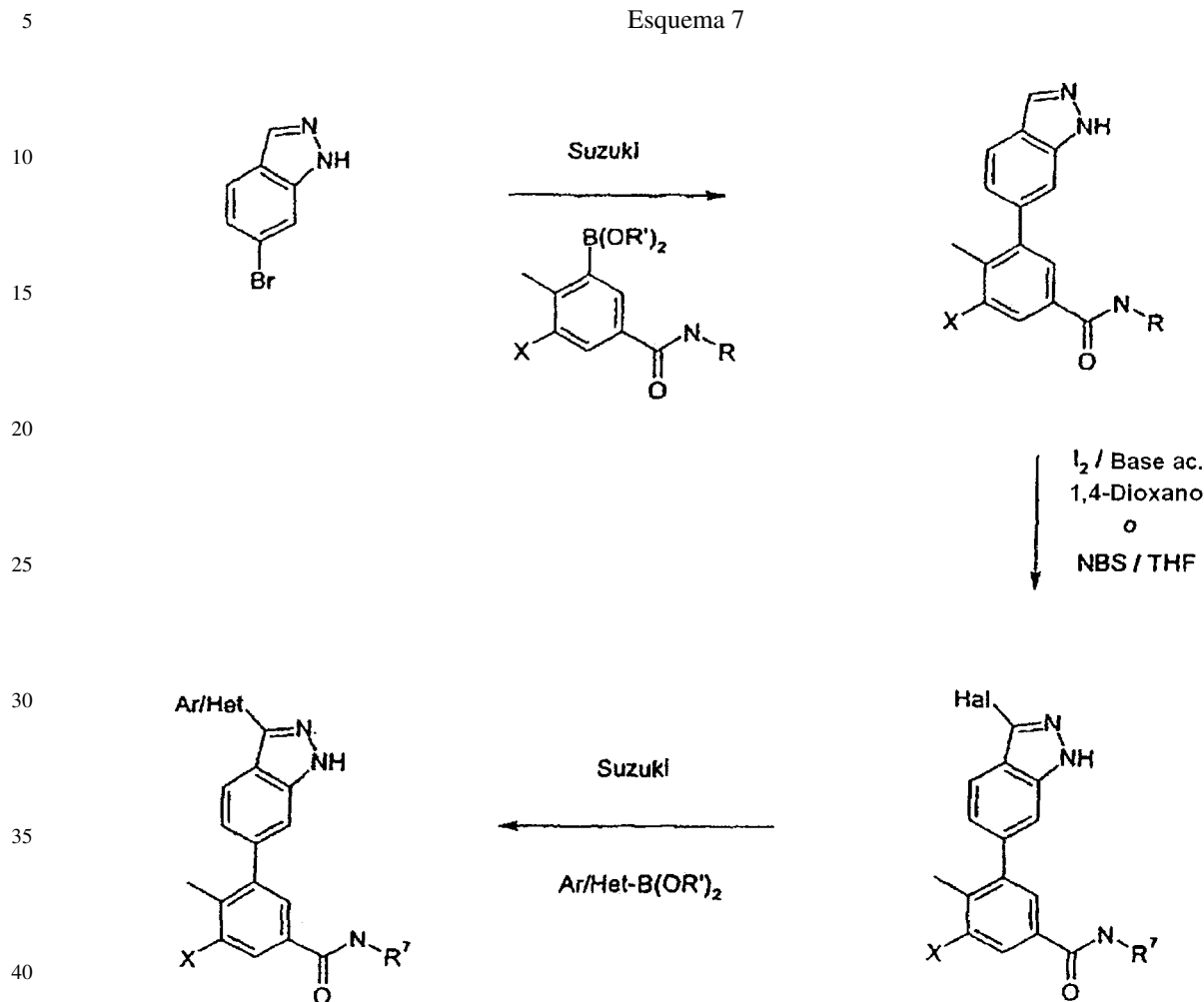
Por ejemplo, otro procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones indicadas en el Esquema 6 a continuación.

Esquema 6



Por ejemplo, otro procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende las reacciones indicadas en el Esquema 7 a continuación.

Esquema 7



Los especialistas en la técnica entenderán que en la preparación de los compuestos de la invención puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos susceptibles en la molécula para evitar reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para usar de acuerdo con la presente invención los conocen bien los especialistas en la técnica y pueden usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifático (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxycarbonilo (Boc), isopropiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonil) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir por ejemplo grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o *tert*-butildimetilsililo; éteres de alquilo tales como tetrahidropirranilo o *tert*-butilo; o ésteres tales como acetato.

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

De esta manera, 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, junto 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 ingredientes de la formulación y no perjudicial para el destinatario de la misma.

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables para uso en terapia, y en particular en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen una afección susceptible de mejora mediante un inhibidor de quinasas p38.

La presente invención proporciona también 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 combinaciones de los mismos).

Se proporciona también mediante la presente invención un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, comprendiendo dicho procedimiento mezclar al menos un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, junto 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 típicamente uno cualquiera o más de un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección del excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico puede seleccionarse respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además del excipiente, diluyente o vehículo cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento y agente de solubilización adecuado.

Los conservantes, estabilizadores, colorantes e incluso agentes aromatizantes pueden proporcionarse en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. Pueden usarse también antioxidantes y agentes de suspensión.

Para algunas realizaciones, los agentes de la presente invención pueden usarse también junto con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y de no inclusión con moléculas de fármaco. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar las propiedades de solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, por ejemplo como un vehículo, diluyente o solubilizador. Las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas son las usadas más habitualmente y se describen ejemplos adecuados 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 formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticulado) de los compuestos de la invención pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase el documento WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Puede haber diferentes requisitos de composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de suministro. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para suministrarla usando una mini-bomba o a través de la mucosa, por ejemplo, en forma de pulverizador nasal o aerosol para inhalación o solución ingerible, o por vía parenteral en la que la composición se formula mediante una forma inyectable, para suministro, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Como alternativa, la formulación puede diseñarse para suministrarla por ambas vías.

Cuando el agente se va a suministrar por vía mucosa a través de la mucosa gastrointestinal, debe poder permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe 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 pueden administrarse por inhalación, en forma de supositorio o pesario, por vía tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvos medicinales de uso externo, 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 mezclados con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes, o pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para 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 a la solución isotónica con la sangre. Para administración bucal o sublingual las composiciones pueden administrarse en forma de comprimidos o grageas que pueden formularse de manera convencional.

Las vías de administración (suministro) incluyen, aunque sin limitación, una o más de: oral (por ejemplo, en forma de un comprimido, cápsula, o en forma de solución ingerible), tópica, a través de la mucosa (por ejemplo, en forma de pulverizador nasal o aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, mediante una forma inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítreal o in-

tracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual. Debe entenderse que no es necesario administrar todos los compuestos por la misma vía. Análogamente, si la composición comprende más de un componente activo, entonces aquellos componentes pueden administrarse por vías diferentes.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos pueden formularse para administración de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, pueden 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 puede realizar 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 suministran sistémicamente tal como por vía oral, bucal o sublingual. Un procedimiento de administración particularmente preferido, y una formulación correspondiente, es la administración oral.

- 15 Para administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, y administrarse, por ejemplo, como comprimidos (incluyendo comprimidos sub-linguales) y cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación temporizada 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, retrasada, modificada, sostenida o controlada.

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

- 30 Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos en este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el agente puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

- 35 Los polvos se preparan por trituración del compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. Puede estar presente también un agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

- 40 Las cápsulas pueden confeccionarse preparando una mezcla en polvo como se ha descrito anteriormente, y rellenando las vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Puede añadirse también un agente disgregante o de solubilización tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

- 45 Además, cuando se desee o sea necesario, pueden incorporarse también los aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. 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 sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano y similares.

- 50 Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o coagulando, añadiendo un lubricante y disgregante y comprimiendo en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, adecuadamente triturado con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico.

- 60 La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de la máquina de formación de comprimidos y el resultado son grumos de forma imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los troqueles de formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de la presente invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o coagulado. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco constituido por un recubrimiento de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Pueden prepararse fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizadores y emulsionantes tales como alcoholes isostearílicos etoxilados y éteres de polioxi etilen sorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta o sacarina, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación puede prepararse también para prolongar o sostener la liberación, tal como por ejemplo, recubriendo o embebiendo el material particulado en polímeros, ceras o similares.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de sistemas de suministro liposomales, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de sistemas de suministro de emulsión en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden suministrarse también usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también con polímeros solubles como vehículos para fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspamidafenol, o polilisina de óxido de polietilenosustituida con restos palmitoílo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, polior-toésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o antipáticos de hidrogeles.

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 fórmula (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Análogamente, la composición puede administrarse también en una forma nasal, oftálmica, ótica, rectal, tópica, intravenosa (tanto bolo como infusión), intraperitoneal, intraarticular, subcutánea o intramuscular, inhalación o insuflación, usando todas formas bien conocidas por los especialistas habituales en las técnicas farmacéuticas.

Para administración transdérmica, la composición farmacéutica puede darse en forma de parche transdérmico, tal como un parche iontoforético transdérmico.

Si el compuesto de la presente invención se administra por vía parenteral, entonces los ejemplos de dicha administración incluyen uno o más de: administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea del agente; y/o usando técnicas de infusión. Para administración parenteral, la composición farmacéutica puede darse en forma de inyección o como infusión continua (por ejemplo, por vía intravenosa, intravascular o subcutánea). Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes formulatorios tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Para administración por inyección de las mismas pueden tomar la forma de una presentación de dosis unitaria o como una presentación multidosis, preferiblemente con un conservante añadido. Como alternativa para la administración parenteral el ingrediente activo puede estar en una forma en polvo para reconstitución con un vehículo adecuado. Para administración parenteral, el compuesto se usa mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer a la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si fuera necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se consigue fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por inyección directa.

Los compuestos de la invención pueden formularse también como una preparación en depósito. Dichas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Como alternativa la composición puede formularse para aplicación tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas, lociones, pomadas para los ojos, gotas para los ojos, 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 en la penetración del fármaco, y emolientes en pomadas y cremas. Dichas formulaciones tópi-

cas pueden contener también vehículos convencionales compatibles, por ejemplo bases de crema o pomada, y etanol o alcohol olefílico para lociones. Dichos vehículos pueden constituir de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 98% en peso de la formulación; más habitualmente constituirán hasta aproximadamente el 80% en peso de la formulación.

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

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

Para administración por inhalación los compuestos de acuerdo con la invención se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor 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 dosificación unitaria puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Como alternativa, el compuesto de la presente invención puede administrarse en forma de un supositorio o pesario, o puede aplicarse por vía tópica en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo medicinal de uso externo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por vía pulmonar o rectal. Pueden administrarse por vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, de pH ajustado o, preferiblemente, en forma de soluciones en solución salina isotónica, de pH ajustado, opcionalmente junto con un conservante tal como un cloruro de benzalconio. Como alternativa, pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas generalmente se administran en una cantidad eficaz para tratamiento o profilaxis de una afección o afecciones específicas. La dosificación inicial en seres humanos va acompañada del control clínico de los síntomas, dichos síntomas para la afección seleccionada. En general, las composiciones se administran en una cantidad de agente activo de al menos aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal. En la mayoría de los casos, se administrarán en una o más dosis en una cantidad no mayor de aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, en la mayoría de los casos, la dosis es de aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, diaria. Para administración particularmente a mamíferos, y particularmente a seres humanos, se espera que el nivel de dosificación diario del agente activo sea de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg y típicamente de aproximadamente 1 mg/kg. Se entenderá que la dosificación óptima se determinará por procedimientos convencionales para cada modalidad de indicación de tratamiento, teniendo en cuenta la indicación, su gravedad, la vía de administración, condiciones complicantes y similares. El médico, en cualquier caso, determinará la dosificación real que será 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 dicho compuesto, edad, peso, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco, gravedad de la afección particular y respuesta del individuo particular. La eficacia de una dosis real seleccionada puede determinarse fácilmente, por ejemplo, midiendo los síntomas clínicos o por indicios anti-inflamatorios convencionales después de la administración de la dosis seleccionadas. Las dosificaciones anteriores son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales donde se necesiten intervalos de dosificación mayores o menores, y los mismos están dentro del alcance de esta invención. Para afecciones o patologías como se tratan según la presente invención, mantener niveles diarios consistentes en un sujeto durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, en un régimen de mantenimiento, puede ser particularmente beneficioso. Para administración oral y parenteral a seres humanos, el nivel de dosificación diario del agente puede ser en dosis únicas o divididas.

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, por lo tanto, son también inhibidores de la producción de citoquina que está mediada por quinasa p38. Dentro del 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 ATP a un sustrato proteico de acuerdo con el ensayo descrito a continuación.

Se entenderá 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 más, los compuestos de la invención inhiben selectivamente las isoformas p38 α y p38 β . Los ensayos para determinar la selectividad de los compuestos por las isoformas p38 se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/61426, WO 00/71535 y WO 02/46158.

Se sabe que la actividad de quinasa p38 puede elevarse (localmente o por todo el cuerpo), la quinasa p38 puede activarse o expresarse temporalmente de forma incorrecta, la quinasa p38 puede expresarse o activarse en una localización inapropiada, la quinasa p38 puede expresarse constitutivamente, o la expresión de quinasa p38 puede ser errática; similarmente, la producción de citoquina mediada por la actividad de quinasa p38 puede ocurrir en momentos inapropiados, localizaciones inapropiadas, o puede ocurrir a altos niveles perjudiciales.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o profilaxis de una afección o patología mediada por la actividad de quinasa p38 o mediada por citoquinas producidas por la actividad de quinasa p38.

La presente solicitud describe un procedimiento para el tratamiento de una afección o patología mediada por la actividad de quinasa p38, o mediada por citoquinas producidas por la actividad de 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 puede administrarse como una forma o formas cristalinas unitarias o polimórficas, una forma amorfa, un único enantiómero, una mezcla racémica, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un solo diastereómero o una mezcla de diastereoisómeros.

La presente solicitud describe un procedimiento para inhibir la producción de citoquina que está mediada por la actividad de quinasa p38 en un sujeto, por ejemplo un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto en necesidad de inhibición de la producción de citoquina una cantidad terapéutica o inhibidora de citoquina, de un compuesto de la presente invención. El compuesto puede administrarse como una forma o formas cristalinas únicas o polimórficas, una forma amorfa, un único enantiómero, una mezcla racémica, un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, un solo diastereómero o una mezcla de diastereoisómeros.

Estas afecciones pueden tratarse proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de alivio de síntomas o de reducción de síntomas, una cantidad de reducción de citoquina, una cantidad de inhibición de citoquina, una cantidad reguladora de quinasa y/o una cantidad inhibidora de quinasa de un compuesto. Dichas cantidades pueden determinarse fácilmente por procedimientos convencionales, tales como midiendo los niveles de citoquina u observando el alivio de los síntomas clínicos. Por ejemplo, el médico puede controlar resultados de medida aceptados para tratamientos anti-inflamatorios. Se entenderá que la referencia a tratamiento incluye tratamiento agudo o profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a cualquier sujeto en necesidad de inhibición o regulación de quinasa p38 o en necesidad de inhibición o regulación de producción de citoquina mediada por p38. En particular, los compuestos pueden administrarse a mamíferos. Dichos mamíferos pueden incluir, por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, perros, gatos, primates tales como chimpancés, gorilas, monos rhesus y, más preferiblemente, seres humanos.

Los procedimientos de tratamiento o reducción de síntomas en un sujeto humano o animal que padece, por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, asma, psoriasis, eccema, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca crónica, silicosis, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, enfermedad inflamatoria del intestino, tuberculosis, aterosclerosis, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia, esclerosis múltiple, aneurisma, apoplejía, síndrome del intestino irritable, degeneración muscular, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, diabetes, lesión por reperfusión, reacción de injerto frente a huésped, rechazos de aloinjertos, sepsis, caquexia sistémica, caquexia secundaria por infección o malignidad, caquexia secundaria por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), malaria, lepra, artritis infecciosa, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, glomerulonefritis, gota, artritis psoriática, síndrome de Reiter, artritis traumática, artritis rubella, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, sinovitis aguda, artritis gotosa, espondilitis, y afecciones inflamatorias no articulares, por ejemplo, síndrome de disco intervertebral herniado/roto/prolapsado, bursitis, tendinitis, tenosinovitis, síndrome fibromiálgico y otras afecciones inflamatorias asociadas con torceduras ligamentosas y esguince musculoesquelético 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.

Se describen procedimientos de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece 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 prostático, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describen procedimientos de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece 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 prostático, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describen procedimientos de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece 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.

Se describen procedimientos de tratamiento de un sujeto humano o animal que padece cualquier tipo de dolor, incluyendo dolor crónico, inicio rápido de analgesia, dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor inflamatorio agudo y crónico asociado con osteoartritis y artritis reumatoide, dolor inflamatorio post-operativo, dolor neuropático, neuropatía diabética, neuralgia trigeminal, neuralgia post-hepática, neuropatías inflamatorias y dolor por migraña, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una afección o patología mediada por la actividad de quinasa p38 o mediada por citoquinas producidas por la actividad de quinasa p38.

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados pueden emplearse solos o junto con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. La invención proporciona, por lo tanto, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéutico.

En particular, en la terapia de artritis reumatoide, se prevé la combinación con otros agentes quimioterapéuticos o anticuerpos. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo. El compuesto o compuestos de fórmula (I) o la sal o sales o el solvato o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede suceder por separado o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (I) o la sal o sales o el solvato o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos y las temporizaciones relativas de administración se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente las dosis apropiadas. Se entenderá que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para tratamiento variará con la naturaleza de la afección a tratar y la edad y estado del paciente y, finalmente, será según el juicio del médico o veterinario en cuestión. Los ejemplos de otros agentes farmacéuticamente activos que pueden emplearse junto con los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos para terapia de artritis reumatoide incluyen: inmunosupresores tales como amtolmetin guacilo, mizoribina y rimexolona; agentes anti-TNF α tales como etanercept, infliximab, diacerein; inhibidores de tirosina quinasa tales como leflunomida; antagonistas de kallikreína tales como subreum; agonistas de interleuquina 11 tales como oprelvequina; agonistas de interferón beta 1; agonistas de ácido hialurónico tales como NRD-101 (Aventis); antagonistas del receptor de interleuquina 1 tales como anaquira; antagonistas de CD8 tales como clorhidrato de amiprilosa; antagonistas de la proteína precursora de beta amiloide tales como reumacon; inhibidores de metaloproteasa matricial tales como ipemastat c y otros fármacos anti-reumáticos modificadores de enfermedad (FARME) tales como as metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, hidroxicloroquina, auranofin, aurotioglucosa, tiomolato sódico de oro y penicilamina.

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

Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas diferentes o combinadas por cualquier vía conveniente.

Cuando la administración es secuencial, el compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico pueden administrarse en primer lugar. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede administrarse en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

Cuando están combinados en la misma formulación se entenderá 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 las maneras conocidas para dichos compuestos en la técnica.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de las realizaciones de la invención, sin limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Los reactivos están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos en la bibliografía.

Ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico, *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico y ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico pueden prepararse por los procedimientos descritos en el documento WO 03/068747.

Ácido (4-fluoro-2-metilfenil)bórico puede prepararse por el procedimiento descrito por J.B. Doherty, *et al.* en WO 02/058695.

5-Bromoindazol puede prepararse por el procedimiento descrito por A. Arnautu *et al.* en Tetrahedron Letters, 2002, 43, 2695.

3-(Bromometil)-5-metilisoxazol y 4-hidrazino-2,6-dimetilpirimidina puede adquirirse en May-bridge International.

Ácido [4-(4-morfolinil)fenil]bórico puede adquirirse en AsymChem International.

5-Bromo-1-(2-piridinil)-1H-indol, 5-bromo-1-(3-piridinil)-1H-indol y 3-(5-bromo-1H-indol-1-il)benzonitrilo pueden prepararse por los procedimientos descritos por G.H. Ladouceur, *et al.* en el documento WO 03/027094.

4-Metilsulfonilfenilhidrazina puede adquirirse en Apin Chemical Ltd.

2-(4-Aminofenil)-*N*-metilacetamida puede prepararse por el procedimiento descrito por J.A. Cipollina, *et al.* en el documento EP 666 258 A1.

Tetrahydro-2H-piran-4-ilamina puede prepararse por el procedimiento descrito por M Allegretti, *et al.* en Tetrahedron Letters, 2001, 42, 57.

6-Hidrazino-4(1H)-pirimidinona puede prepararse por el procedimiento descrito por B.E. Christensen, *et al.* en Journal of Organic Chemistry, 1971, 36, 2462.

6-Bromo-3-[4-(metiloxi)fenil]-1,2-bencisoxazol y 4-(6-bromo-1,2-bencisoxazol-3-il)fenol puede prepararse por los procedimientos descritos por J. Aebi, *et al.* en el documento EP 778 271 A2.

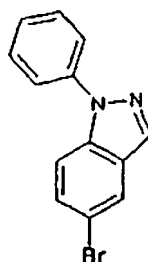
2-Aminopiridazina puede adquirirse en Sigma-RBI.

(4-Bromo-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanona y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(metiloxi)fenil] metanona pueden prepararse por los procedimientos descritos por A Levy *et al.* en Journal de Organic Chemistry, 2003, 68, 3990.

Se realizó CL-EM en una columna (3,3 cm x 4,6 mm, DI, 3 μ m ABZ+PLUS), a un caudal de 3 ml/min, volumen de inyección de 5 μ l, a temperatura ambiente e intervalo de detección UV de 215 a 330 nm. Disolvente A: acetato amónico acuoso 10 mM + ácido fórmico al 0,1%. Disolvente B: Acetonitrilo al 95% + ácido fórmico al 0,05%. Gradiente: 0% A/0,7 min, 0-100% A/3,5 min, 100% A/1,1 min, 100-0% A/0,2 min.

Intermedio 1

5-Bromo-1-fenil-1H-indazol

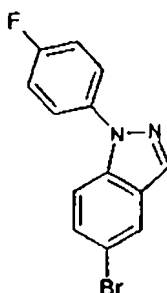


ES 2 313 283 T3

Una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (10,0 g) en acetonitrilo en ebullición (90 ml) se añadió a una solución de fenilhidrazina (8,3 g) en acetonitrilo en ebullición (360 ml). La solución amarilla se agitó durante 5 min, se permitió que se enfriara y después se concentró al vacío. El sólido resultante se lavó con hexano (3 x 10 ml) y el residuo se disolvió en DMSO (125 ml). Se añadió carbonato de cesio (32,9 g) y la mezcla se calentó a 140°C durante 24 h después a 150°C durante 40 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (600 ml) después se lavó hidrogenocarbonato sódico saturado (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recrystalizó en metanol dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,98 g). CL-EM: Tr 3,19 min, MH⁺ 273/275.

Intermedio 2

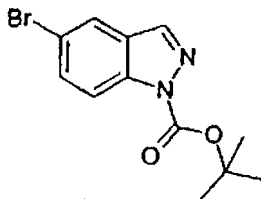
5-Bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol



Una solución de clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (27,4 g) en acetato de etilo (50 ml), se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado (3 x 20 ml), se secó y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo en ebullición (36 ml) y se añadió una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (20 g) en acetonitrilo en ebullición (9 ml). La solución se dejó enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO (200 ml). Se añadió carbonato de cesio y la mezcla se calentó por microondas en un recipiente sellado a 200°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1000 ml) después se lavó con ácido clorhídrico (1 M, 3 x 200 ml), hidrogenocarbonato sódico saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó y se concentró al vacío y el residuo se recrystalizó en hexano dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (16,98 g). CL-EM: Tr 3,13 min, MH⁺ 291/293.

Intermedio 3

-Bromo-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

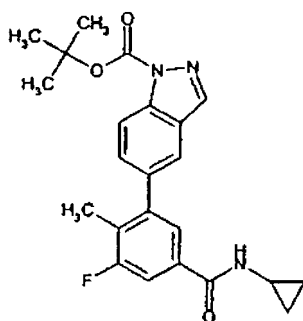


Una suspensión agitada enfriada con hielo de 5-bromoindazol (2 g), 4-(dimetilamino)piridina (250 mg) y trietilamina (1,55 mg) en acetonitrilo (50 ml) se trató con una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,8 ml) en acetonitrilo (20 ml) durante 15 min de manera que la temperatura permaneció por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente después se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (100 g) eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (15:1) dando el compuesto del título (2,27 g). CL-EM: Tr 3,55 min.

ES 2 313 283 T3

Intermedio 4

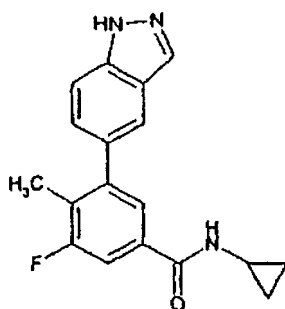
5- $\{5-[(\text{Ciclopropilamino})\text{carbonil}]-3\text{-fluoro-2-metilfenil}\}-1\text{H-indazol-1-carboxilato de } 1,1\text{-dimetiletilo}$



Una mezcla de 5-bromo-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 3, 1,07 g), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonyl]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (0,85 g), carbonato sódico (1,9 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,42 g) en 1,2-dimetoxietano (70 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (75:25 a 60:40) dando el compuesto del título (3,1 g). CL-EM: Tr 3,46 min, MH^+ 410.

Intermedio 5

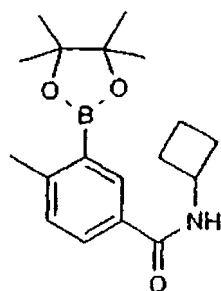
N-Ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida



Una mezcla de 5-{5-[(ciclopropilamino)carbonyl]-3-fluoro-2-metilfenil}-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 4, 0,46 g) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 7 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) e hidróxido sódico acuoso (2 M, 20 ml). La capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho Varian Bond-Elut SPE (sílice, 10 g) eluyendo con cloroformo:metanol (100:0 a 98:2) dando el compuesto del título (0,06 g). CL-EM: Tr 2,96 min, MH^+ 310.

Intermedio 6

N-Ciclobutil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

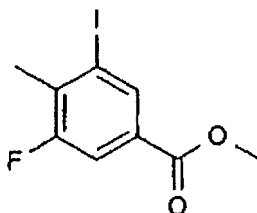


ES 2 313 283 T3

Una mezcla de ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (262 mg) en cloroformo (10 ml) se agitó con yoduro de 3-[[etilimino]metiliden]amino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (450 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (13 mg) y ciclobutilamina (102 μ l) durante 18 h. Se añadió agua, la capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo y el disolvente se retiró al vacío dando el compuesto del título (210 mg). RMN: [δ H d₆-DMSO] 8,59 (1 H d, J = 8 Hz), 8,08 (1 H, d, J = 1 Hz), 7,81 (1 H, dd, 8 Hz J = 1 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 8 Hz), 4,47-4,37 (1 H, m), 2,50 (3 H, s), 2,25-2,15 (2 H, m), 2,14-2,03 (2 H, m), 1,70-1,62 (2 H, m), 1,32 (12 H, s).

Intermedio 7

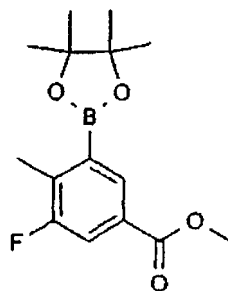
3-Fluoro-5-yodo-4-metilbenzoato de metilo



Una mezcla agitada de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (10,3 g) en ácido trifluorometano sulfónico (50 ml) a -20°C se trató con N-yodosuccinimida en porciones durante 40 min. La reacción se agitó a -10°C durante 44 h cuando se añadió una cantidad adicional de N-yodosuccinimida (6,0 g). Después de 20 h la mezcla de reacción se añadió a hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con metabisulfito sódico acuoso y se secó sobre sulfato sódico. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), la solución se trató con ácido sulfúrico concentrado (91 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso y se secó con salmuera y sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía biotage (x 2), en primer lugar usando ciclohexano/acetato de etilo (100/1) y en segundo lugar ciclohexano/tolueno (6/1) como eluyentes dio el compuesto del título (9,31 g). CL-EM: Tr 3,55 min.

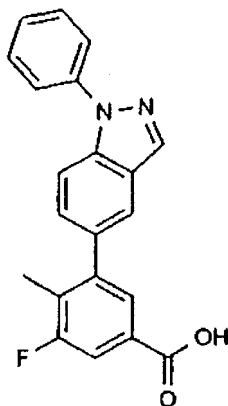
Intermedio 8

3-Fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



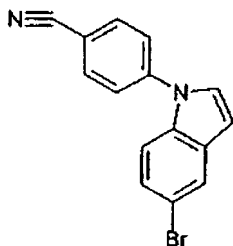
Una mezcla de 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoato de metilo (Intermedio 7, 9,04 g), acetato potásico (15,06 g), bis (pinacolato)diborano (11,7 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (251 mg) en DMF (200 ml) se desoxigenó y después se agitó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se pre-absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía Biotage usando un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del título (8,39 g). CL-EM: Tr 3,78 min.

Intermedio 9

Ácido 3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzoico

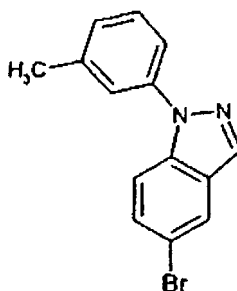
Una mezcla de 5-bromo-1-fenil-1H-indazol (Intermedio 1, 272 mg), 3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (Intermedio 8, 294 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg) y bicarbonato sódico acuoso 1 M (10 ml) en isopropanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo que contenía ácido acético al 0,1% dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (227 mg). CL-EM: Tr 3,94 min MH^+ 347.

Intermedio 10

4-(5-Bromo-1H-indol-1-il)benzonitrilo

Una solución de 5-bromo-1H-indol (196 mg) e hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 24 mg) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió una solución de 4-fluorobenzonitrilo (446 mg) en DMF (0,5) y la mezcla resultante se agitó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó a través de un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó parcialmente en un cartucho SPE (sílice, 5 g) eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (99:1 a 1:1) dando el compuesto del título impuro en forma de un aceite amarillo. CL-EM: Tr 3,27.

Intermedio 11

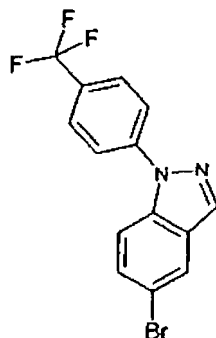
5-Bromo-1-(3-metilfenil)-1H-indazol

ES 2 313 283 T3

Una mezcla de 3-metilfenilhidrazina (240 mg) y 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (0,2 ml) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DMSO (2 ml). Se añadió carbonato de cesio (510 mg) y la mezcla se calentó en un horno microondas a 200°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) después se lavó con ácido clorhídrico (1 M), hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando un cartucho SPE (sílice), eluyendo con ciclohexano dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (157 mg). CL-EM: Tr 3,81 min, MH⁺ 287, 289.

Intermedio 12

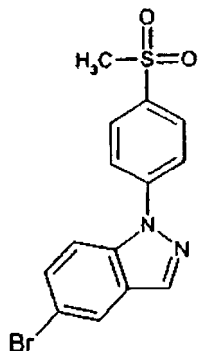
5-Bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol



Se siguió el procedimiento para el Intermedio 11 usando 4-trifluorometilfenilhidrazina (300 mg), 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (0,2 ml), acetonitrilo (1 ml), DMSO (2 ml) y carbonato de cesio (580 mg) dando el compuesto del título (202 mg). CL-EM: Tr 3,90 min.

Intermedio 13

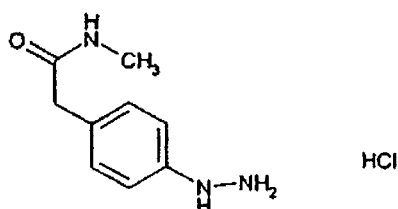
5-Bromo-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-indazol



Se siguió el procedimiento para el Intermedio 11 usando 4-metilsulfonylfenilhidrazina (333 mg), 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (0,21 ml), acetonitrilo (1 ml), DMSO (2 ml) y carbonato de cesio (650 mg) dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (470 mg). CL-EM: Tr 3,24 min, MH⁺ 351, 353.

Intermedio 14

Clorhidrato de 2-(4-hidrazinofenil)-N-metilacetamida



ES 2 313 283 T3

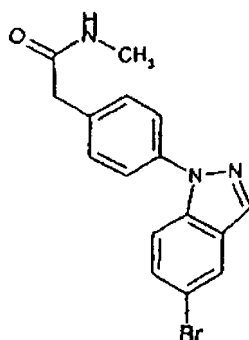
Se añadió nitrito sódico (8,5 g) en agua (18 ml) durante 30 min a una solución agitada de 2-(4-aminofenil)-*N*-metilacetamida (20 g) en ácido clorhídrico concentrado (41 ml) a -7°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -5°C y después se añadió durante 30 min a una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (136,5 g) en ácido clorhídrico concentrado (160 ml) manteniendo una temperatura por debajo de 0°C todo el tiempo. La reacción se agitó a -5°C durante 2 h y el precipitado blanco se recogió por filtración y se lavó con éter (2 x 30 ml). El sólido se disolvió en metanol caliente (110 ml), se filtró a través de Hyflo™ después se trató con acetato de isopropilo caliente (325 ml). La solución se dejó enfriar, se enfrió en un baño de hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de isopropilo (2 x 25 ml) y se secó dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22,2 g).

Microanálisis: Encontrado: C 49,09, H 6,53, N 18,92.

Calculado para C₉H₁₃N₃O.HCl.0,25H₂O: C 49,09, H 6,64, N 19,08.

Intermedio 15

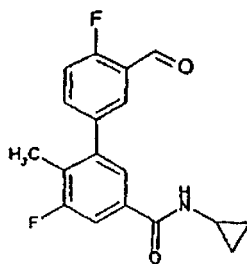
2-[4-(5-Bromo-1H-indazol-1-il)fenil]-N-metilacetamida



Se siguió el procedimiento para el Intermedio 11 usando 2-(4-hidrazinofenil)-*N*-metilacetamida (Intermedio 14, 333 mg), 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (0,21 ml), acetonitrilo (1 ml), DMSO (2 ml) y carbonato de cesio (650 mg) dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo (495 mg). CL-EM: Tr 3,09 min, MH⁺ 344, 346.

Intermedio 16

N-Ciclopropil-4',5-difluoro-3'-formil-6-metil-3-bifenilcarboxamida

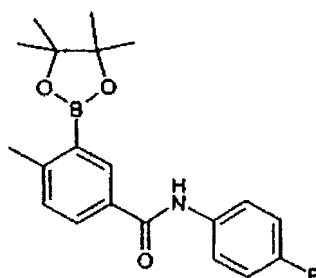


5-Bromo-2-fluorobenzaldehído (0,48 ml), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (1,1 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (101 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 8 ml) se combinaron en isopropanol (16 ml) y se calentaron a 85°C durante 18 h. La mezcla enfriada se absorbió sobre sílice y se aplicó a un cartucho SPE (sílice, 50 g). La elución con ciclohexano/acetato de etilo (4:1 a 1:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (650 mg). CL-EM: Tr 3,09 min, MH⁺ 316.

ES 2 313 283 T3

Intermedio 17

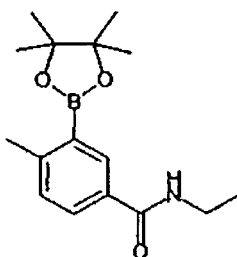
N-(4-Fluorofenil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



Se siguió el procedimiento para el Intermedio 6 usando ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (655 mg), yoduro de 3-[(etilimino)metiliden]amino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (719 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (34 mg) y 4-fluoroanilina (360 μ l) en cloroformo (10 ml). El producto bruto, en metanol (30 ml) se aplicó a un cartucho SCX y se eluyó con metanol dando el compuesto del título en forma de una espuma rosa (780 mg). CL-EM: Tr 3,62 min.

Intermedio 18

N-Etil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

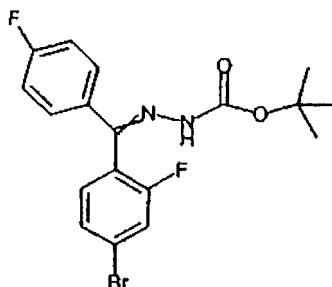


Se siguió el procedimiento para el Intermedio 6 usando ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (1,31 g), yoduro de 3-[(etilimino)metiliden]amino}-N,N,N-trimetil-1-propanaminio (2,23 g), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (68 mg) y una solución de etilamina en THF (2 M, 5 ml) en cloroformo (30 ml). El producto bruto, en metanol se aplicó a un cartucho SCX y se eluyó con metanol dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,36 g).

CL-EM: Tr 3,20 min.

Intermedio 19

(2Z)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metiliden]hidrazina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

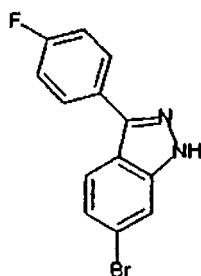


Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanona (176 mg), carbazato de *terc*-butilo (76 mg) y ácido acético en metanol (4 ml) se agitó a reflujo durante 66 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Los extractos secos (Na_2SO_4) se concentraron al vacío y el residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice, 5 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (9:1) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (141 mg). CL-EM: Tr 3,71 min.

ES 2 313 283 T3

Intermedio 20

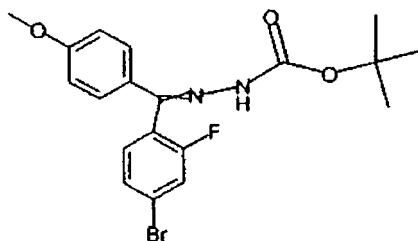
6-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol



Una solución de (2Z)-2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(4-fluorofenil)metiliden]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 19, 141 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (32 μ l) en THF (5 ml) se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. Se añadieron agua y cloroformo y la capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice, 2 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 80:20) dando el compuesto del título (42 mg). CL-EM: Tr 3,71 min.

Intermedio 21

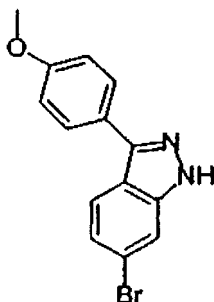
2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)[4-(metiloxi)fenil]metiliden} de 1,1-dimetiletilo



Se siguió el procedimiento para el Intermedio 19 usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(metiloxi)fenil]metanona (183 mg), carbazato de *tert*-butilo (76 mg), ácido acético (0,4 ml) y metanol (4 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (110 mg). CL-EM: Tr 3,62 min.

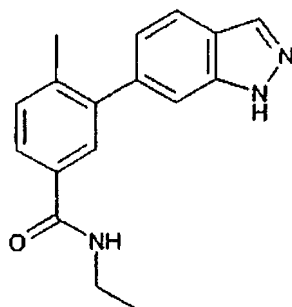
Intermedio 22

6-Bromo-3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol



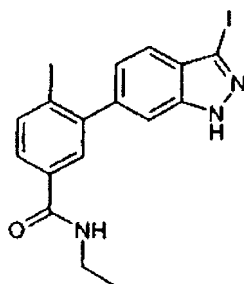
Se siguió el procedimiento para el Intermedio 20 usando 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)[4-(metiloxi)fenil]metiliden} hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 21, 110 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (39 μ l) y THF (5 ml) dando el compuesto del título (53 mg). CL-EM: Tr 3,62 min.

Intermedio 23

N-Etil-3-(1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida

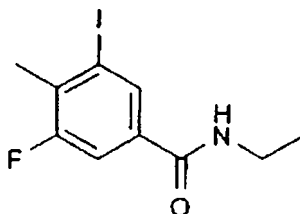
Una mezcla agitada de 6-yodo-1H-indazol (0,45 g), *N*-etil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 18, 0,54 g) tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 g) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1 ml) en isopropanol (10 ml) se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos se lavaron con agua (25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 g) eluyendo con éter/acetato de etilo (7:3) dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida (0,25 g). CL-EM: Tr 2,7 min.

Intermedio 24

N-Etil-3-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida

Se añadió yodo (1,35 g) a una solución agitada de *N*-etil-3-(1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 23, 1,1 g) en 1,4-dioxano (20 ml) e hidróxido sódico acuoso (2 M, 20 ml) después se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se trató con bisulfito sódico acuoso (10%, 25 ml) y ácido cítrico acuoso (10%, 25 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con agua (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío dando el compuesto del título (1,54 g). CL-EM: Tr 3,29 min, MH^+ 406.

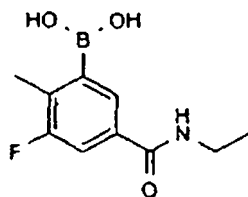
Intermedio 25

N-Etil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida

Ácido 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoico (Intermedio 69, 20 g) en cloruro de tionilo (20 ml) se calentó a 110°C durante 1 h. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó al vacío y el aceite residual se disolvió en DCM (100 ml). Se añadió carbonato potásico (21 g) a la solución seguido de la adición lenta de etilamina (2 M en THF, 70 ml). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado y los lavados se redujeron a sequedad al vacío y el sólido resultante se lavó con éter/ciclohexano (1:1) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige pálido (18,5 g). RMN: [δH d_6 -DMSO] 8,58 (1 H, a), 8,15 (1 H, s), 7,64 (1 H, d), 3,26 (2 H, quin), 2,33 (3 H, s), 1,11 (3 H, t).

Intermedio 26

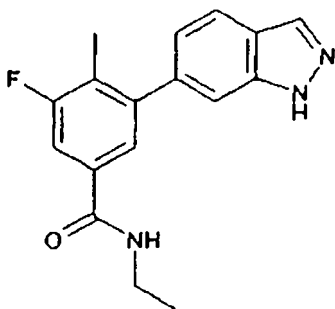
Ácido {5-[(etilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico



Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 1,23 g) en porciones a una solución de *N*-etil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida (Intermedio 25, 4,81 g) en THF anhidro (75 ml). La mezcla resultante se enfrió a -75°C y *n*-butillitio (1,6 M en hexanos, 20 ml) se añadió gota a gota durante 20 min. Se añadió triisopropilborato (8 ml) durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a -75°C durante 6 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se calentó a 15°C durante una noche y la mezcla se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se aplicó a una columna de sílice (10 g) eluyendo con un gradiente acetato de etilo/diclorometano (0-100% de acetato de etilo) seguido de metanol. Las fracciones de metanol se concentraron al vacío dando el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina (550 mg). RMN: [δ H d₄-MeOH] 7,55 (1 H, s), 7,48 (1 H, d), 3,38 (2 H, c), 3,30 (2 H, a), 2,28 (3 H, s), 1,20 (3 H, t).

Intermedio 27

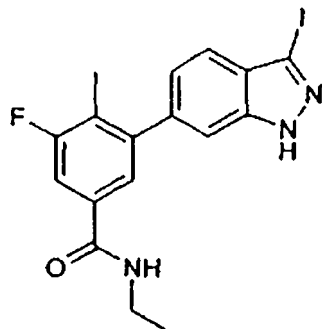
N-Etil-3-fluoro-5-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-4-metilbenzamida



Una mezcla agitada de ácido 6-yodo-1*H*-indazol (0,5 g) {5-[(etilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (Intermedio 16, 0,56 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 g) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1 ml) en isopropanol (10 ml) se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 g) eluyendo con éter/acetato de etilo (4:1). El producto resultante se trituró con una pequeña cantidad de diclorometano dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,15 g). CL-EM: Tr 2,96 min, MH⁺ 298.

Intermedio 28

N-Etil-3-fluoro-5-(3-yodo-1*H*-indazol-6-il)-4-metilbenzamida

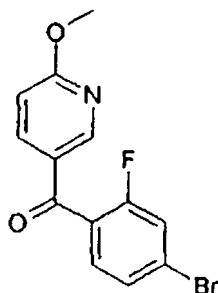


ES 2 313 283 T3

Se añadió yodo (0,153 g) a una solución agitada de *N*-etil-3-fluoro-5-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 27, 0,15 g) en 1,4-dioxano (4 ml) e hidróxido sódico acuoso (2 M, 4 ml) después se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se trató con ácido cítrico acuoso (20%, 20 ml) seguido de metabisulfito sódico (2 g). La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida (0,21 g). CL-EM: Tr 3,41 min, MH⁺ 424.

Intermedio 29

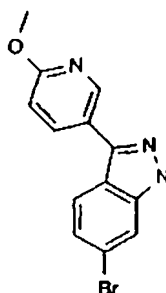
(4-Bromo-2-fluorofenil)[6-(metiloxi)-3-piridinil]metanona



Una mezcla de ácido 6-(metiloxi)-3-piridinacarboxílico (0,306 g) y cloruro de tionilo (6 ml) se agitó a reflujo durante 2 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se co-evaporó con THF (x 2) para retirar el cloruro de tionilo residual. Una mezcla del residuo y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg) en THF seco (5 ml) se trató con una solución de (4-bromo-2-fluorofenil)(yodo)cinc en THF (0,5 M, 8,1 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató con cloruro de amonio acuoso (1 M) después se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso. La capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice, 50 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 0:100) dando el compuesto del título impuro (0,331 g) en forma de un aceite ámbar. CL-EM: Tr 3,3 min MH⁺ 310/312.

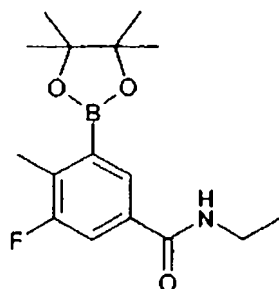
Intermedio 30

6-Bromo-3-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol



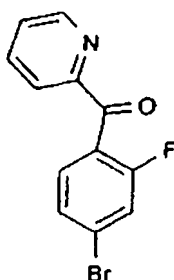
Una mezcla de (4'-bromo-2',3-difluoro-4-bifenilil)[6-(metiloxi)-3-piridinil]metanona impura (0,33 g) en metanol (5 ml) se trató con hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (93 mg) y ácido acético (0,1 ml) después se agitó a reflujo durante 24 h. Se añadieron más hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (57 mg) y ácido acético (20 µl) y se continuó calentando durante 24 h más. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se agitó rápidamente con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (100:0 a 0:100). El producto aislado, en THF (4,5 ml) se trató con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (150 µl) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un horno microondas a 150°C durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (100:0 a 0:100) dando el compuesto del título (59 mg). CL-EM: Tr 3,5 min, MH⁺ 304/306.

Intermedio 31

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

N-Etil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida (Intermedio 25, 10,9 g), bispinacolatodiborano (9,9 g), Pd(dppf)Cl₂ (600 mg) y acetato potásico (17,3 g) se mezclaron en DMF (210 ml). La mezcla se desgasificó y después se calentó a 85°C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La reacción enfriada se absorbió sobre sílice y se aplicó a una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (acetato de etilo al 5-25%). El producto resultante se recrystalizó en ciclohexano dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,83 g). RMN: [δ H d₆-DMSO] 8,54 (1 H, ta), 7,94 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 3,27 (2 H, quin), 2,42 (3 H, s), 1,32 (12 H, s), 1,11 (3 H, t).

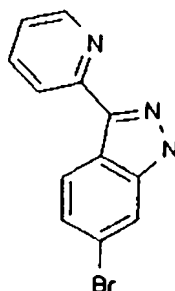
Intermedio 32

(4-Bromo-2-fluorofenil)(2-piridinil)metanona

Una mezcla de clorhidrato de cloruro picolinofilo (356 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg) en THF (10 ml) se añadió a (4-bromo-2-fluorofenil)(yodo)cinc en THF (0,5 M, 9 ml) después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con cloruro de amonio acuoso (1 M) y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (100 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 0:100) dando el compuesto del título (180 mg).

CL-EM: Tr 3,03 min MH⁺ 280/282.

Intermedio 33

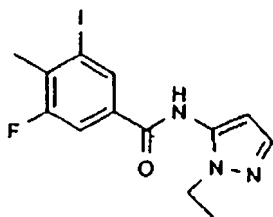
6-Bromo-3-(2-piridinil)-1H-indazol

ES 2 313 283 T3

Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(2-piridinil)metanona (Intermedio 32, 180 mg) en metanol (3 ml) se trató con hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (169 mg) y ácido acético (0,1 ml) y después se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,15 ml) en THF (4,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 150°C en un horno microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 0:100) dando el compuesto del título (74 mg) en forma de un sólido blanco. CL-EM: Tr 3,48 min, MH⁺ 274/276.

Intermedio 34

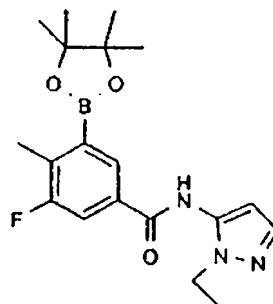
N-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida



Ácido 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoico (Intermedio 69, 6,27 g) en cloruro de tionilo (10 ml) se calentó a 110°C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche y el exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío. Se añadió carbonato potásico (1,81 g) a una solución del cloruro de ácido (2,33 g) en diclorometano (10 ml). Se añadió una solución de 5-amino-1-etilpirazol (1,29 g) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se lavó con agua. El sólido resultante se trituró con ciclohexano y éter dando el compuesto del título en forma de un sólido crema (1,48 g). CL-EM: Tr 3,18 min, MH⁺ 374.

Intermedio 35

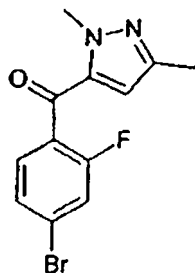
N-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida



N-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida (Intermedio 34, 1,26 g), bispinacolatodiborano (2,59 g), Pd(dppf)Cl₂ (50 mg) y acetato potásico (1,01 g) en DMF (34 ml) se calentó por microondas en un recipiente sellado a 150°C durante 15 min. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se aplicó a una columna de sílice (100 g). La elución con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano dio el compuesto del título (850 mg) en forma de un aceite amarillo. CL-EM: Tr 3,36 min, MH⁺ 374.

Intermedio 36

(4-Bromo-2-fluorofenil)(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metanona

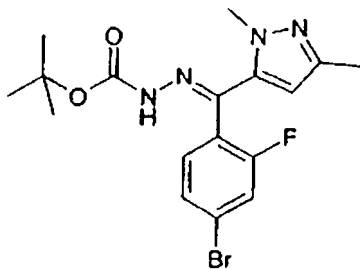


ES 2 313 283 T3

Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(yodo)cinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 3 ml), cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilo (238 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (87 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso (1 M, 5 ml) a la mezcla de reacción que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, dando el compuesto del título (324 mg). CL-EM: Tr 3,16 min.

Intermedio 37

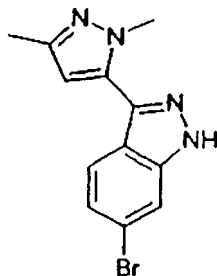
2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metiliden]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metanona (Intermedio 36, 324 mg) e hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (216 mg) en ácido acético (1 ml) y metanol (5 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M). La fase orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, dando el compuesto del título (110 mg). CL-EM: Tr 3,32 min.

Intermedio 38

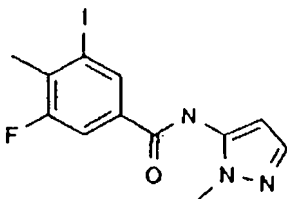
6-Bromo-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-indazol



Una mezcla de 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metiliden]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 37, 103 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (37 μ l) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 150°C durante 25 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (34 mg). CL-EM: Tr 3,26 min.

Intermedio 39

3-Fluoro-5-yodo-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida

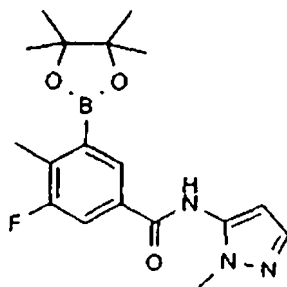


ES 2 313 283 T3

Ácido 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoico (Intermedio 69, 6,27 g) en cloruro de tionilo (10 ml) se calentó a 110°C durante 2,5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche y el exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío. Una parte (2,18 g) del cloruro de ácido bruto en diclorometano (10 ml) se trató con carbonato potásico (1,7 g) seguido de una solución de 5-amino-1-metilpirazol (0,94 g) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua después se trituró con ciclohexano dando el compuesto del título en forma de un sólido crema (1,44 g). CL-EM: Tr 3,08 min, MH⁺ 360.

Intermedio 40

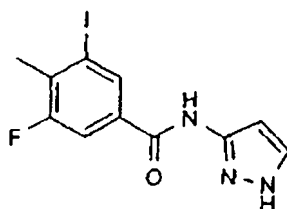
3-Fluoro-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



3-Fluoro-5-yodo-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida (Intermedio 23, 1,44 g) bispinacolatodiborano (3,05 g), Pd(dppf)Cl₂ (59 mg) y acetato potásico (1,19 g) se combinaron en DMF (34 ml), se dividieron entre 2 viales, después se calentaron por microondas en recipientes sellados a 150°C durante 15 min. Las mezclas se combinaron, se absorbieron sobre sílice y se aplicaron a columnas de sílice (2 x 100 g). Las columnas se eluyeron con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (217 mg). CL-EM: Tr 3,25 min, MH⁺ 360.

Intermedio 41

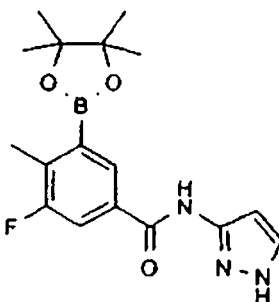
3-Fluoro-5-yodo-4-metil-N-1H-pirazol-5-ilbenzamida



N,N-Diisopropiletilamina (3,8 ml) y HATU (3,32 g) se añadieron a una solución de ácido 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoico (Intermedio 69, 2,07 g) en DMF (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 3-aminopirazol (0,9 ml) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice, se aplicó a una columna de sílice (100 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (555 mg). CL-EM: Tr 3,07 min, MH⁺ 346.

Intermedio 42

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

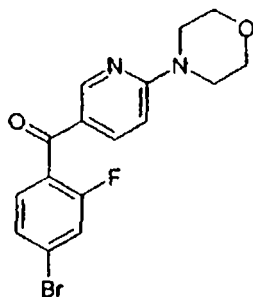


ES 2 313 283 T3

Una mezcla de 3-fluoro-5-yodo-4-metil-*N*-1H-pirazol-5-ilbenzamida (500 mg), bispinacolatodiborano (1,10 g) Pd (dppf)Cl₂ (27,4 mg) y acetato potásico (462 mg) en DMF (13 ml) en un recipiente sellado se puso a 150°C en un horno microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se aplicó a una columna de sílice (100 g). La elución con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano dio el compuesto del título en forma de una espuma parda (288 mg). CL-EM: Tr 3,21 min, MH⁺ 346.

Intermedio 43

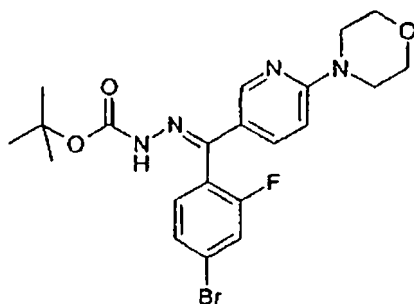
(4-Bromo-2-fluorofenil)[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]metanona



Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(yodo)cinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 3 ml), cloruro de 6-(4-morfolinil)-3-piridina-carbonilo (340 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (87 g) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso (1 M, 5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, dando el compuesto del título (282 mg). CL-EM: Tr 3,16 min.

Intermedio 44

2-[(4-Bromo-2-fluorofenil)[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]metiliden]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

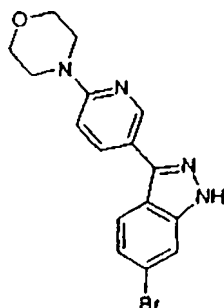


Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]metanona (Intermedio 43, 282 mg) e hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (152 mg) en ácido acético (1 ml) y metanol (5 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M). La fase orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título (235 mg). CL-EM: Tr 3,28 min.

ES 2 313 283 T3

Intermedio 45

6-Bromo-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indazol



Una mezcla de 1,1-dimetiletil 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]metiliden}hidrazinacarboxilato (Intermedio 44, 235 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (73 μ l) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 150°C durante 25 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (70 mg). CL-EM: Tr 3,28 min.

Intermedio 46

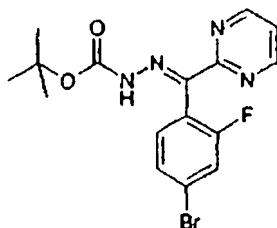
(4-Bromo-2-fluorofenil)(2-pirimidinil)metanona



Ácido 2-pirimidincarboxílico (350 mg) en cloruro de tionilo (3 ml) se agitó a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío dando el cloruro de 2-pirimidinacarbonilo en forma de un sólido gris (403 mg). (4-Bromo-2-fluorofenil)(yodo)cinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 5,65 ml) se añadió lentamente a una mezcla agitada del cloruro de ácido (403 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (163 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se añadió cloruro de amonio acuoso (1 M, 6 ml). La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título (257 mg). CL-EM: Tr 2,95 min.

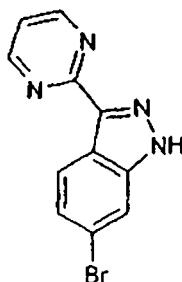
Intermedio 47

2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(2-pirimidinil)metiliden] hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



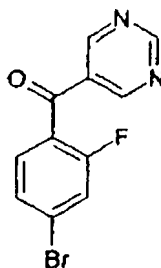
Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(2-pirimidinil)metanona (Intermedio 46, 257 mg) e hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (241 mg) en ácido acético (1 ml) y metanol (5 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M), se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (73 mg). CL-EM: Tr 3,08 min.

Intermedio 48

6-Bromo-3-(2-pirimidinil)-1H-indazol

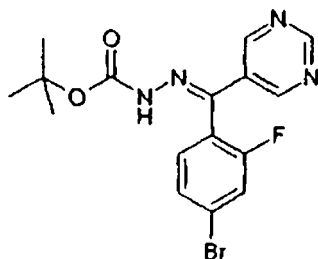
Una mezcla de 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(2-pirimidinil)metiliden]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 47, 73 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (28 μ l) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 150°C durante 25 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 mg). CL-EM: Tr 3,17 min.

Intermedio 49

(4-Bromo-2-fluorofenil)(5-pirimidinil)metanona

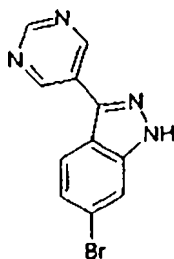
Ácido 5-pirimidinocarboxílico (500 mg) en cloruro de tionilo (5 ml) se agitó a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío dando cloruro de 5-pirimidinacarbonilo en forma de un aceite pardo (505 mg). (4-Bromo-2-fluorofenil)(yodo)cinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 7,0 ml) se añadió lentamente a una mezcla agitada del cloruro de ácido (500 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (203 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso (1 M, 5 ml) y la mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título (712 mg). CL-EM: Tr 2,65 min.

Intermedio 50

2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(5-pirimidinil)metiliden] hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(5-pirimidinil)metanona (Intermedio 49, 712 mg) e hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (502 mg) en ácido acético (1 ml) y metanol (10 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 30 h. Se añadió más hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (502 mg) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 14 h más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico (1 M). La fase orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, dando el compuesto del título (531 mg). CL-EM: Tr 3,08 min.

Intermedio 51

6-Bromo-3-(5-pirimidinil)-1H-indazol

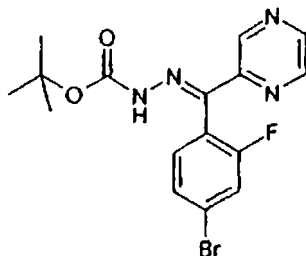
Una mezcla de 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(5-pirimidinil)metiliden]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 50, 531 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (200 μ l) en tetrahidrofurano (4 ml) en un recipiente sellado se calentó a 150°C durante 25 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg). CL-EM: Tr 2,85 min.

Intermedio 52

(4-bromo-2-fluorofenil)(2-pirazinil)metanona

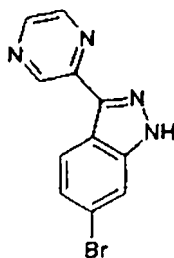
Ácido 2-pirazinacarboxílico (1,5 g) en cloruro de tionilo (10 ml) se agitó a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío dando cloruro de 2-pirazinacarbonilo en forma de un sólido morado oscuro (1,5 g). Se añadió (4-bromo-2-fluorofenil)(yodo)cinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 7,02 ml) lentamente a una mezcla agitada del cloruro de ácido (1 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (406 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se agitó durante 2 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso (1 M, 10 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (215 mg). CL-EM: Tr 2,83 min.

Intermedio 53

2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(2-pirazinil)metiliden]hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

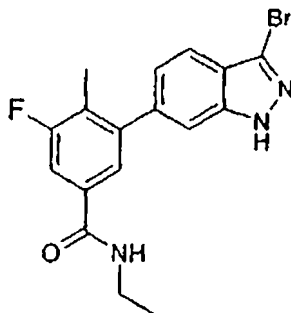
Una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)(2-pirazinil)metanona (Intermedio 52, 215 mg) e hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (152 mg) en ácido acético (131 μ l) y metanol (10 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre cloroformo:acetato de etilo (1:1) y agua. La fase orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío dando el compuesto del título impuro en forma de un aceite pardo (352 mg). CL-EM: Tr 3,2 min.

Intermedio 54

6-bromo-3-(2-pirazinil)-1H-indazol

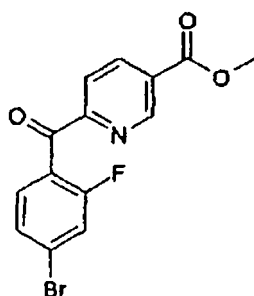
Una mezcla de 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)(2-pirazinil)metiliden] hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo impuro (Intermedio 52, 352 mg) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (133 ul) en tetrahidrofurano (5 ml) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 150°C durante 30 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115 mg). CL-EM: Tr 3,33 min.

Intermedio 55

3-(3-Bromo-1H-indazol-6-il)-N-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida

Se añadió *N*-bromosuccinimida (0,992 g) a una solución de *N*-etil-3-fluoro-5-(1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 27, 1,4 g) en THF (15 ml) y se agitó a 60°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (0,92 g). CL-EM: Tr 3,33 min, MH⁺ 376.

Intermedio 56

6-[(4-Bromo-2-fluorofenil)carbonil]-3-piridinacarboxilato de metilo

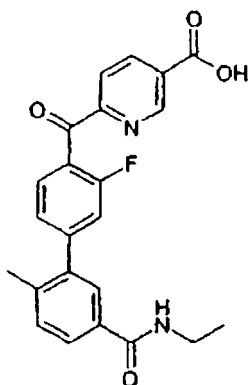
Ácido 5-[(metiloxi)carbonil]-2-piridinacarboxílico (1 g) en cloruro de tionilo (10 ml) se agitó a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío dando el 6-(clorocarbonil)-3-piridinacarboxilato de metilo en forma de un sólido blanco (1,05 g). (4-Bromo-2-fluorofenil)(yodo)cinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 10 ml) se añadió lentamente a una mezcla agitada del cloruro de ácido (1 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio

ES 2 313 283 T3

(0) (290 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se agitó durante 5 h después se trató con cloruro de amonio acuoso (1 M, 10 ml). La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título (635 mg). CL-EM: Tr 3,37 min.

Intermedio 57

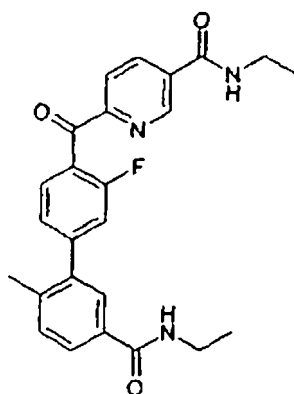
Ácido 6-({5'-[(etilamino)carbonil]-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil}carbonil)-3-piridinacarboxílico



Una mezcla de 6-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbonil]-3-piridinacarboxilato (Intermedio 56, 500 mg), *N*-etil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 18, 428 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (2,96 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (34 mg) en isopropanol (15 ml) en un vial cerrado herméticamente se agitó a 150°C durante 20 min en un horno microondas. Se añadió ácido cítrico acuoso saturado (5 ml), el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente deciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título (460 mg). CL-EM: Tr 3,27 min.

Intermedio 58

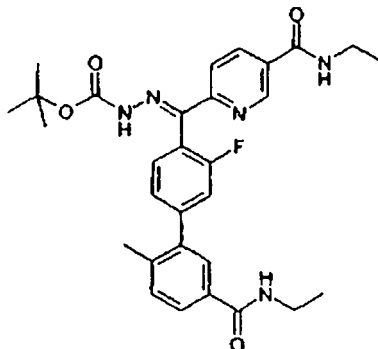
N-Etil-6-({5'-[(etilamino)carbonil]-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil}carbonil)-3-piridina-carboxamida



Se añadió etilamina 2 M en tetrahidrofurano (276 μ l) a una mezcla de ácido 6-({5'-[(etilamino)carbonil]-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil}carbonil)-3-piridinacarboxílico (Intermedio 57, 150 mg), clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*'-etilcarbodiimida (106 mg), y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (5 mg) en cloroformo (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y después se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con agua (20 ml), se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título (98 mg). CL-EM: Tr 3,01 min.

Intermedio 59

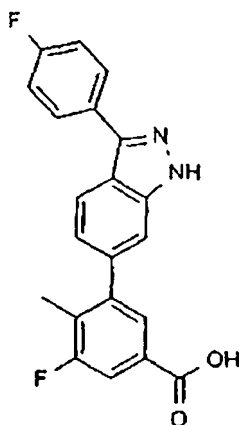
2-({5'-[(Etilamino)carbonil]-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil}{5-[(etilamino)carbonil]-2-piridinil}metiliden)hidrazina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla de *N*-etil-6-({5'-[(etilamino)carbonil]-3-fluoro-2'-metil-4-bifenilil}carbonil)-3-piridinacarboxamida (Intermedio 58, 98 mg), hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (45 mg) y ácido acético (39 ul) en metanol (5 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 60 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío dando el compuesto del título impuro en forma de un aceite amarillo (198 mg). CL-EM: Tr 3,17 min.

Intermedio 60

Ácido 3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzoico

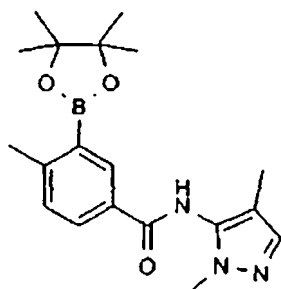


Una mezcla de 3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (Intermedio 8, 709 mg), 6-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol (Intermedio 20, 707 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 7,2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (61 mg) en propan-2-ol (10 ml). en un recipiente sellado se calentó en un horno microondas a 150°C durante 15 min. Dos porciones adicionales de hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 2,4 ml) se añadieron durante 3 d y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La reacción se calentó después a 50°C durante 2 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró al vacío, se añadieron metanol (15 ml) e hidróxido sódico acuoso (2 M, 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidróxido sódico (2 M) y después se filtró. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico (2 M) y el precipitado se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (166 mg). CL-EM: Tr 3,92 min, MH⁺ 365.

ES 2 313 283 T3

Intermedio 61

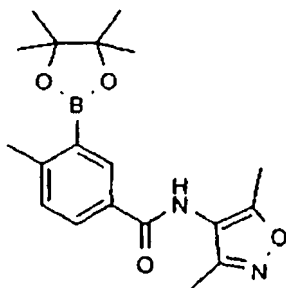
N-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



Se disolvió ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (507 mg) en DMF (5 ml). Una alícuota (1 ml) se trató con DIPEA (0,2 ml) y HATU (181 mg) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (72 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (1:1 dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (121 mg). CL-EM: Tr 3,26 min, MH⁺ 356.

Intermedio 62

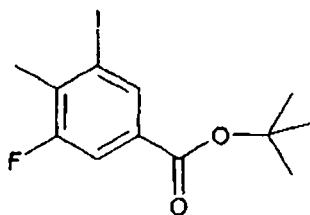
N-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



Se disolvió ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (507 mg) en DMF (5 ml). Una alícuota (1 ml) se trató con DIPEA (0,2 ml) y HATU (180 mg) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 3,5-dimetil-4-isoxazolina (65 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La DMF se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (7:3). El resultado se trituró con éter dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41 mg). CL-EM: Tr 3,31 min, MH⁺ 357.

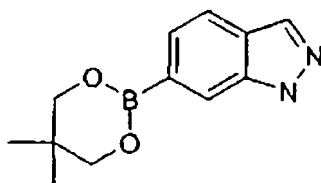
Intermedio 63

1,1-Dimetiletil 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoato



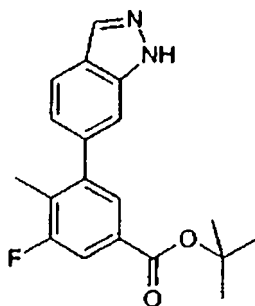
Se añadió carbonil diimidazol (12,9 g) a una solución agitada de ácido 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoico (Intermedio 69, 15 g) en DMF (200 ml) a 40°C. Después de 40 min se añadieron *tert*-butanol (8,0 ml) y 1,8-diazobicyclo [5,4,0]undec-7-eno (8,1 ml) y la solución se agitó durante 18 h a 40°C. La reacción se vertió en agua (1000 ml) y el precipitado se recogió por filtración dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido (15,4 g). CL-EM: Tr 4,08 min.

Intermedio 64

6-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indazol

Una mezcla agitada de 6-bromoindazol (5 g), bisneopentil glicolato-diboro (6,9 g), acetato potásico (3,0 g) y Pd (dppf) (0,5 g) en DMSO (500 ml) se calentó a 80°C durante 5,5 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (1500 ml) y se extrajo en acetato de etilo (4 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (500 ml), después se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/ciclohexano (10:90 a 100:0) dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo. (8,4 g). CL-EM: Tr 1,92 min.

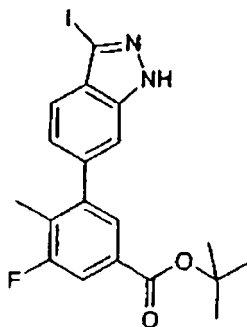
Intermedio 65

3-Fluoro-5-(1H-indazol-6-il)-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 63, 3,42 g), 6-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-indazol (Intermedio 64, 2,81 g), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 7,5 ml) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (120 mg) en isopropanol (30 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. Se añadieron agua y acetato de etilo, las fases se separaron y la capa acuosa se re-extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con un gradiente deciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,6 g).

CL-EM: Tr 3,78 min.

Intermedio 66

3-Fluoro-5-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo

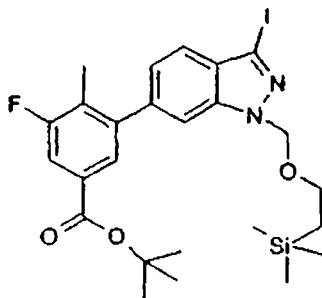
Se añadió yodo (1 g) a una solución agitada de 3-fluoro-5-(1H-indazol-6-il)-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 65, 1,1 g) en 1,4-dioxano (15 ml) y solución 2 M de hidróxido sódico (5 ml). Después de 2 h la mezcla se trató con bisulfito sódico acuoso (10%, 30 ml) y ácido cítrico acuoso (10%, 30 ml). La mezcla se extrajo con

ES 2 313 283 T3

diclorometano (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío dando el compuesto del título en forma de una espuma naranja pálida (1,4 g). CL-EM: Tr 4,22 min, MH^+ 453.

5 Intermedio 67

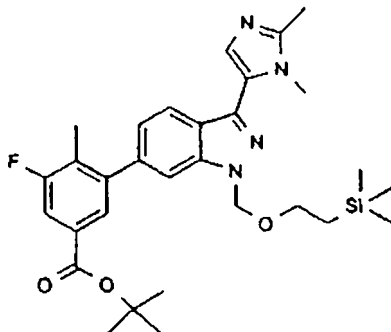
1,1-Dimetiletil 3-fluoro-5-[3-yodo-1-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzoato



Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,67 g) a una mezcla enfriada en un baño de hielo de 3-fluoro-5-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 66, 1,5 g), bromuro de tetra-butilamonio (0,2 g) e hidróxido potásico acuoso (50%, 15 ml) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con éter/ciclohexano (1:9) dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja (1,9 g). CL-EM: Tr 4,46 min MH^+ 583.

30 Intermedio 68

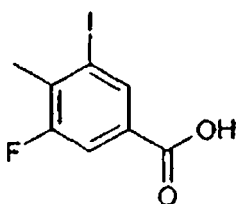
3-[3-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-1-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-1H-indazol-6-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla de 3-fluoro-5-[3-yodo-1-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil]-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 67, 0,1 g), 1,2-dimetil-5-(tributylestannil)-1H-imidazol (0,15 g) y tetraquis(trifenil-fosfina) paladio (0) (0,03 g) en tolueno (1 ml) se calentó a 120°C durante 30 min en un horno microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un aceite verde pálido (0,09 g). CL-EM: Tr 3,47 min, MH^+ 551.

55 Intermedio 69

Ácido 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoico

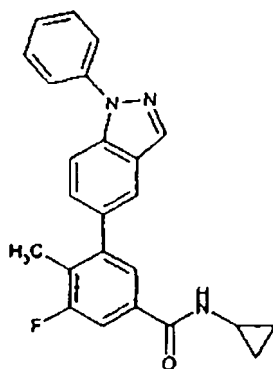


ES 2 313 283 T3

Una solución de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (149,7 g) en ácido trifluorometanosulfónico (1050 ml) a -22°C en atmósfera de nitrógeno se trató en porciones durante 1,25 h con yodosuccinimida (203,5 g). La mezcla se agitó a -20°C durante y se añadieron porciones adicionales de yodosuccinimida después de 2,5 h (46,5 g) y 20,5 h (30 g). La mezcla se agitó a -20°C durante 24 h más y después se añadió lentamente a una mezcla de tiosulfato sódico acuoso (10%, 1,5 l) y hielo (3 kg). El precipitado resultante se recogió por filtración y se agitó con acetato de etilo (5 l) y tiosulfato sódico acuoso (10%, 1,5 l). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró hasta -1,5 l y después se dejó reposar durante una noche. El precipitado se recogió por filtración y se obtuvo material adicional por concentración del filtrado dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (133,9 g). CL-EM: Tr 3,60, MH⁺ 281.

Ejemplo 1

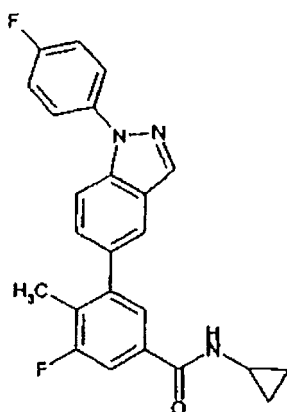
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida



Una mezcla de 5-bromo-1-fenil-1H-indazol (Intermedio 1, 34,6 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (30 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,63 ml) en isopropanol (2 ml) en un recipiente sellado se calentó en un horno microondas a 150°C durante 10 min (70 W). La mezcla de reacción se filtró, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (32 mg). CL-EM: Tr 3,54 min, MH⁺ 386.

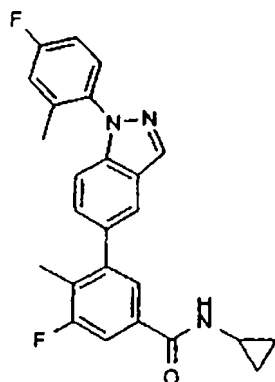
Ejemplo 2

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-4-metilbenzamida



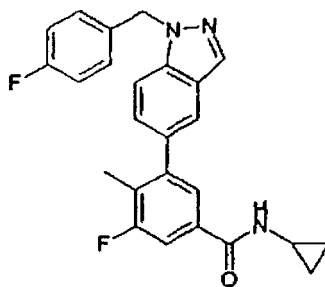
Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 1 usando 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-indazol (Intermedio 2, 36,6 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino) carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (30 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,63 ml) en isopropanol (2 ml) dando el compuesto del título (30,7 mg). CL-EM: Tr 3,56 min, MH⁺ 404.

Ejemplo 3

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-indazol-5-il]-4-metilbenzamida

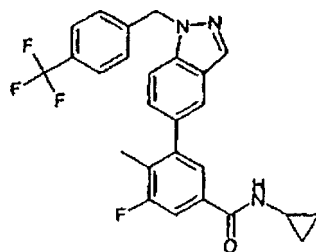
Una mezcla de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 31 mg), ácido (4-fluoro-2-metilfenil)bórico (31 mg), acetato de cobre (II) anhidro (27 mg), piridina (16,4 μ l) y tamices moleculares en polvo de 4 Å (75 mg) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió diclorometano adicional (1 ml) y después de 24 h la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de una goma amarilla (10,5 mg). CL-EM: Tr 3,63 min, MH^+ 418.

Ejemplo 4

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-{1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indazol-5-il}-4-metilbenzamida

Una solución de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 31 mg) e hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 4 mg) en DMF (1,6 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (15 μ l) y la mezcla resultante se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió amoníaco (acuoso 0,88, 200 μ l) y la mezcla resultante se dejó en agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (7 mg). CL-EM: Tr 3,49, MH^+ 418.

Ejemplo 5

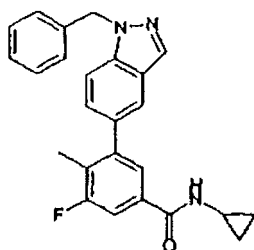
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-indazol-5-il)benzamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 4 usando *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 31 mg), hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 4 mg), 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (19l ml) y DMF (1,6 ml) dando el compuesto del título (6 mg). CL-EM: Tr 3,65, MH^+ 468.

ES 2 313 283 T3

Ejemplo 6

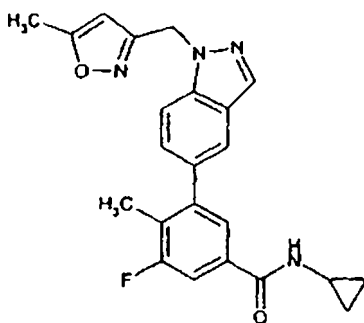
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]benzamida



Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 4 usando *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 31 mg), hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 4 mg), (bromometil)benceno (1.4 μ l) y DMF (1.6 ml) dando el compuesto del título (9 mg). CL-EM: Tr 3.48, MH^+ 400.

Ejemplo 7

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-1H-indazol-5-il}benzamida

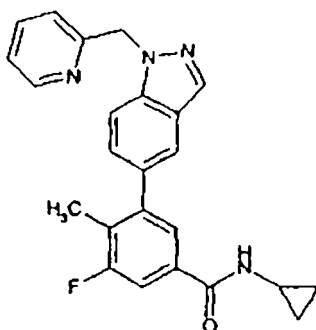


Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 12 mg) a *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 45 mg) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-(bromometil)-5-metilisoxazol (28.2 mg) y la agitación se continuó durante 18 h. La mezcla se diluyó con cloroformo/acetato de etilo (1:1, 5 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó en una columna de sílice eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (9:1) dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (10 mg).

CL-EM: Tr 3.14 min, MH^+ 405.

Ejemplo 8

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(2-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]benzamida



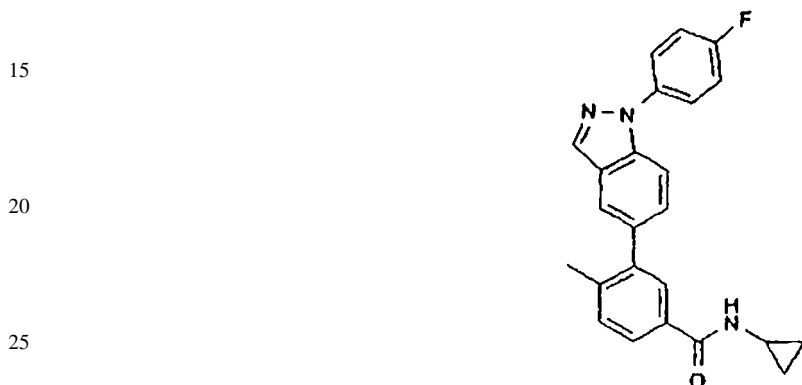
ES 2 313 283 T3

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 7 usando *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1*H*-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 45 mg), hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 18 mg), 2-(bromometil)piridina (40 mg) y DMF (5 ml) dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (10 mg).

5 CL-EM: Tr 3,07 min, MH^+ 401.

Ejemplo 9

10 *N*-Ciclopropil-3-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-il]-4-metilbenzamida

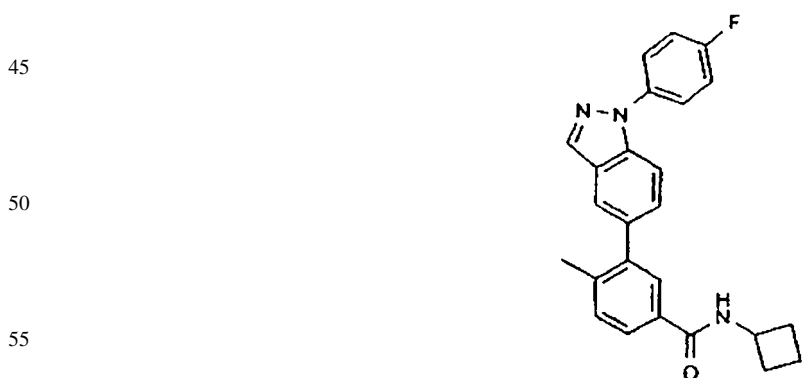


30 Una mezcla de 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol (Intermedio 2, 29 mg), *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (30 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg) y bicarbonato sódico acuoso 1 M (1 ml) en 2-propanol (1 ml) se calentó a 150°C durante 15 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice) usando un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de una goma incolora (34 mg). CL-EM: Tr 3,50 min MH^+ 386.

35

Ejemplo 10

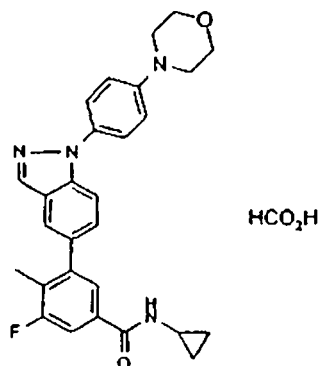
40 *N*-Ciclobutil-3-[1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol-5-il]-4-metilbenzamida



60 Una mezcla de 5-bromo-1-(4-fluorofenil)-1*H*-indazol (Intermedio 2, 29 mg), *N*-ciclobutil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 6, 32 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg) y bicarbonato sódico acuoso 1 M en 2-propanol (1 ml) se calentó a 150°C durante 15 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de una goma incolora (34 mg). CL-EM: Tr 3,66 min, MH^+ 400.

65

Ejemplo 11

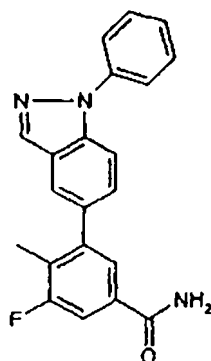
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida, sal formiato

Una mezcla de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 80 mg), ácido [4-(4-morfolinil)fenil]bórico (105 mg), acetato de cobre (II) anhidro (71 mg), piridina (40 ml) y tamices moleculares en polvo de 4 Å (200 mg) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió diclorometano adicional (1 ml) y después de 24 h la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (3 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (32 mg). CL-EM: Tr 3,42 min, MH⁺ 471.

Procedimiento General 1

Una mezcla de ácido 3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzoico (Intermedio 9, 70 mg) en cloruro de tionilo (3 ml) se agitó a reflujo durante 30 min. El exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío y el residuo formó un azeótropo con tolueno para retirar el cloruro de tionilo residual. El cloruro de ácido bruto se disolvió en cloroformo (3,1 ml) y una alícuota (300 µl) se trató con una amina (50 µmol) en cloroformo (1 ml). Después de 1 h la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M seguido de hidrogenocarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo y después se concentró al vacío dando el compuesto del título.

Ejemplo 12

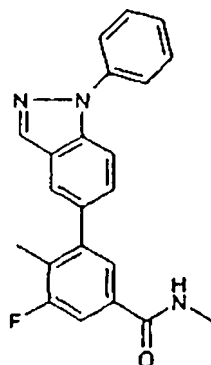
3-Fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

El compuesto del título (8,3 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando una solución de amoníaco en dioxano (0,5 M).

CL-EM: Tr 3,43 min, MH⁺ 346.

Ejemplo 13

3-Fluoro-N,4-dimetil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

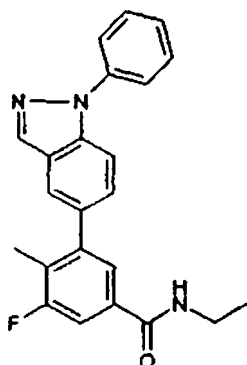


El compuesto del título (2,0 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M).

CL-EM: Tr 3,52 min, MH⁺ 360.

Ejemplo 14

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

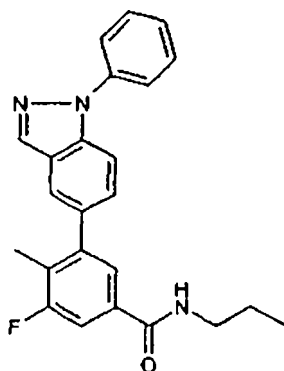


El compuesto del título (5,9 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando una solución de etilamina en tetrahidrofurano (2 M).

CL-EM: Tr 3,62 min, MH⁺ 374.

Ejemplo 15

3-Fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)-N-propilbenzamida



ES 2 313 283 T3

El compuesto del título (6,4 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando propilamina.

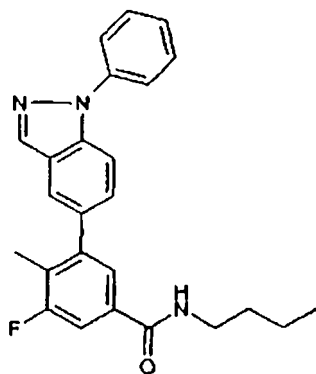
CL-EM: 3,73 min, MH^+ 388.

5

Ejemplo 16

N-Butil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

10



25

El compuesto del título (4,6 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando butilamina.

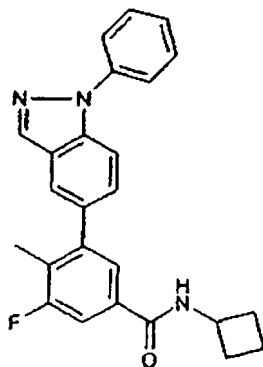
CL-EM: Tr 3,86 min, MH^+ 402.

30

Ejemplo 17

N-Ciclobutil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

35



40

45

50

El compuesto del título (6,6 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando ciclobutilamina.

CL-EM: Tr 3,77 min, MH^+ 400.

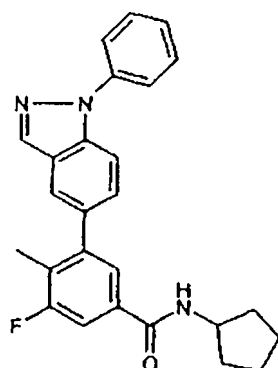
55

60

65

Ejemplo 18

N-Ciclopentil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

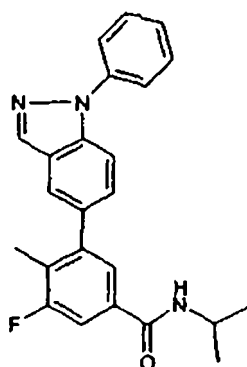


El compuesto del título (6,5 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando ciclopentilamina.

CL-EM: Tr 3,84 min, MH^+ 414.

Ejemplo 19

3-Fluoro-4-metil-*N*-(1-metiletil)-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

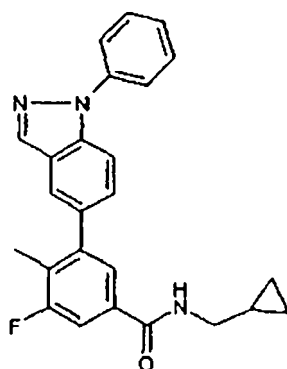


El compuesto del título (6,6 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando isopropilamina.

CL-EM: Tr 3,68 min, MH^+ 388.

Ejemplo 20

N-(Ciclopropilmetil)-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida



ES 2 313 283 T3

El compuesto del título (6,5 mg) se preparó por el Procedimiento General 1 usando ciclopropilmetilamina.

CL-EM: Tr 3,67 min, MH⁺ 400.

5

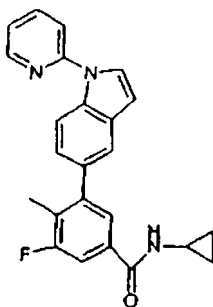
Ejemplo 21

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(2-piridinil)-1H-indol-5-il]benzamida

10

15

20



25

Una suspensión de 5-bromo-1-(2-piridinil)-1H-indol (27 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (26 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,3 ml) en isopropanol (0,6 ml) se calentó a 150°C en un horno microondas durante 15 min. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó usando un tubo de filtrado hidrófobo y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (15 mg).

30

CL-EM: Tr 3,6, MH⁺ 386.

Ejemplo 22

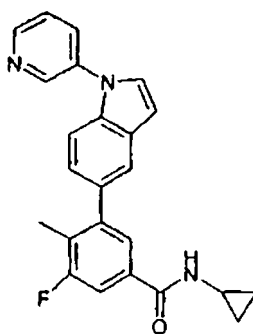
35

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(3-piridinil)-1H-indol-5-il]benzamida

40

45

50



Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 21 usando 5-bromo-1-(3-piridinil)-1H-indol (27 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (26 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,3 ml) en isopropanol (0,6 ml) dando el compuesto del título (18 mg).

55

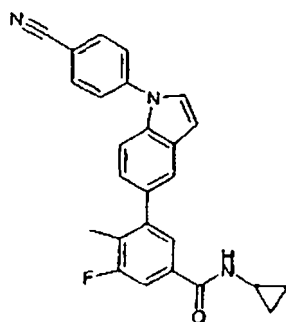
CL-EM: Rt 3,31, MH⁺ 386.

60

65

Ejemplo 23

3-[1-(4-Cianofenil)-1H-indol-5-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida

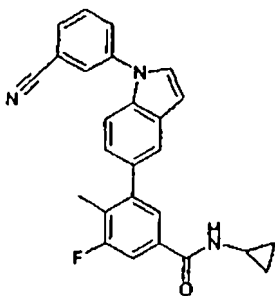


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 21 usando 4-(5-bromo-1H-indol-1-il)benzonitrilo (Intermedio 10, 30 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino) carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (26 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,3 ml) en isopropanol (0,6 ml) dando el compuesto del título (2,7 mg).

CL-EM: Tr 3,64, MH^+ 410.

Ejemplo 24

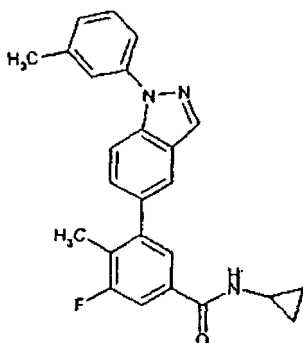
3-[1-(3-Cianofenil)-1H-indol-5-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida



Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 21 usando 3-(5-bromo-1H-indol-1-il)benzonitrilo (30 mg), ácido {5-[(ciclo-propilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (26 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,3 ml) en isopropanol (0,6 ml) dando el compuesto del título (2,9 mg). CL-EM: Tr 3,64, MH^+ 410.

Ejemplo 25

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(3-metilfenil)-1H-indazol-5-il]benzamida



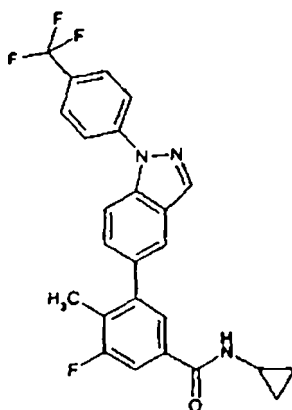
ES 2 313 283 T3

Una mezcla de 5-bromo-1-(3-metilfenil)-1H-indazol (Intermedio 11, 179 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (173 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (18,7 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1 ml) en propan-2-ol (2,5 ml) se calentó en un horno microondas a 150°C durante 10 min. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se absorbió sobre sílice y se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un cristal (153 mg).

CL-EM: Tr 3,73 min, MH⁺ 400.

Ejemplo 26

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida

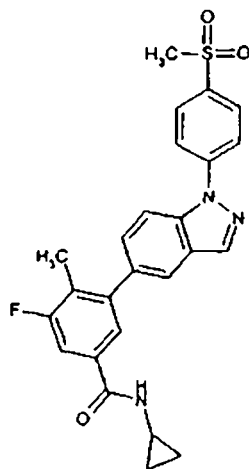


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 25 usando 5-bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol (Intermedio 12, 202 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (167 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (13,8 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1,2 ml) en isopropanol (2,8 ml) dando el compuesto del título (115 mg).

CL-EM: Tr 3,85 min, MH⁺ 454.

Ejemplo 27

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida



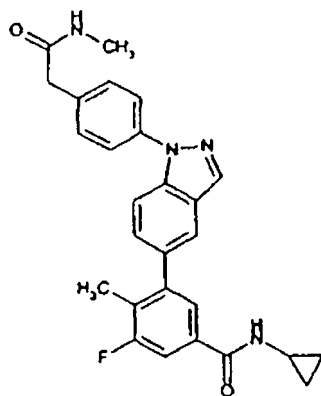
Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 25 usando 5-bromo-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-indazol (Intermedio 13, 210 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (167 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (13,8 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1,2 ml) en isopropanol (2,8 ml) dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida (156 mg).

ES 2 313 283 T3

CL-EM: Tr 3,28 min, MH⁺ 464.

Ejemplo 28

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-{4-[2-(metilamino)-2-oxoetil]fenil}-1H-indazol-5-il) benzamida

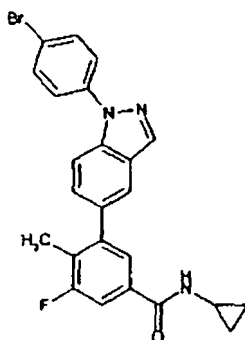


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 25 usando 2-[4-(5-bromo-1H-indazol-1-il)fenil]-*N*-metilacetamida (Intermedio 15, 206 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (167 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (13,8 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1,2 ml) en isopropanol (2,8 ml). El cartucho SPE de sílice se eluyó con un gradiente de cloroformo/metanol dando el compuesto del título en forma de n aceite amarillo (147 mg).

CL-EM: Tr 3,10 min, MH⁺ 457.

Ejemplo 29

3-[1-(4-Bromofenil)-1H-indazol-5-il]-*N*-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida



N-Ciclopropil-4',5-difluoro-3'-formil-6-metil-3-bifenilcarboxamida (Intermedio 16, 158 mg) y 4-bromofenilhidrazina (94 mg) se combinaron en acetonitrilo (3,1 ml) y la mezcla se calentó hasta que se formó un precipitado. El acetonitrilo se retiró al vacío, el residuo se disolvió en DMSO (6,2 ml) y se añadió carbonato de cesio (210 mg). La mezcla se calentó a 150°C en un horno microondas durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con ácido clorhídrico (1 M, 5 ml), carbonato sódico saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (135 mg).

CL-EM: Tr 3,87 min, MH⁺ 464, 466.

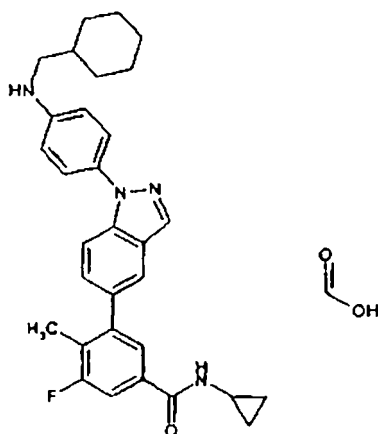
ES 2 313 283 T3

Procedimiento General 2

Una mezcla de 3-[1-(4-bromofenil)-1H-indazol-5-il]-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Ejemplo 29, 1 equiv.), amina (1,2 equiv.) y *tert*-butoxido sódico (4,5 equiv.) se trató con una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,015 equiv.) y tri-*t*-butilfosfoniotetrafluoroborato (0,3 equiv.) en DME seca (10 ml/equiv.) y después se calentó a 125°C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El aislamiento del producto bruto de la capa orgánica fue seguido de purificación en una columna de intercambio de iones ácidos (SCX) y/o HPLC preparativa.

Ejemplo 30

3-(1-{4-[(Ciclohexilmetil)amino]fenil}-1H-indazol-5-il)-N-ciclopropil-5-fluoro-4-metilbenzamida, sal formiato

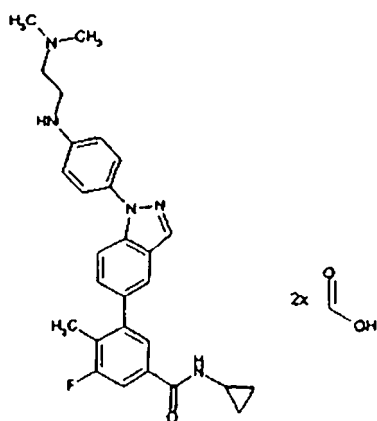


El compuesto del título se preparó por el Procedimiento General 2 usando ciclohexilmetilamina (12 mg) dando un aceite pardo (7 mg).

CL-EM: Tr 4,16 min, MH⁺ 497.

Ejemplo 31

N-Ciclopropil-3-[1-(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)-1H-indazol-5-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida, sal diformiato

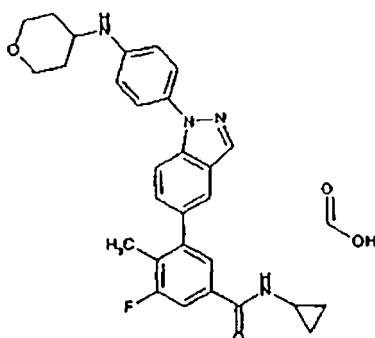


El compuesto del título se preparó por el Procedimiento General 2 usando N,N-dimetiletilendiamina (0,014 ml) dando un sólido blanco (20 mg).

CL-EM: Tr 2,64 min, MH⁺ 472.

Ejemplo 32

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil]-1H-indazol-5-il]benzamida, sal formiato

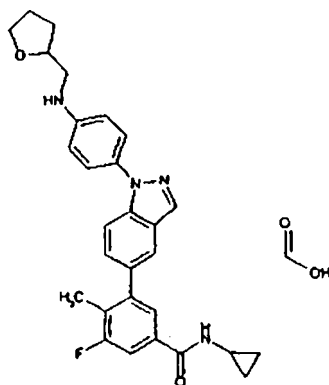


El compuesto del título se preparó por el Procedimiento General 2 usando tetrahydro-2H-piran-4-ilamina (20 mg) dando un sólido pardo (18 mg).

CL-EM: Tr 3,40 min, MH⁺ 485.

Ejemplo 33

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-[4-[(tetrahydro-2-furanilmetil)amino]fenil]-1H-indazol-5-il)benzamida, sal formiato

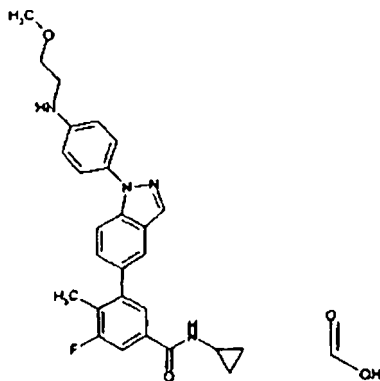


El compuesto del título se preparó por el Procedimiento General 2 usando (tetrahydro-2-furanilmetil)amina (0,014 ml) dando un cristal pardo (12 mg).

CL-EM: Tr 3,56 min, MH⁺ 485.

Ejemplo 34

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(4-[[2 (metiloxi)etil]amino]fenil)-1H-indazol-5-il]benzamida, sal formiato



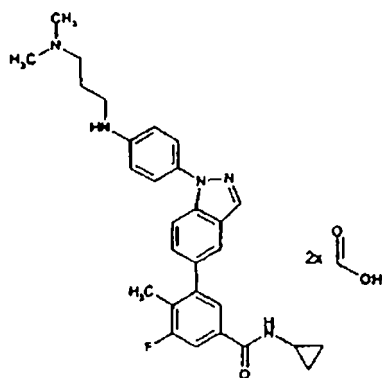
ES 2 313 283 T3

El compuesto del título se preparó por el Procedimiento General 2 usando 2-metoxietilamina (0,011 ml) dando un cristal pardo (15 mg).

CL-EM: Tr 3,40 min, MH⁺ 459.

Ejemplo 35

N-Ciclopropil-3-[1-(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}fenil)-1H-indazol-5-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida, sal diformiato

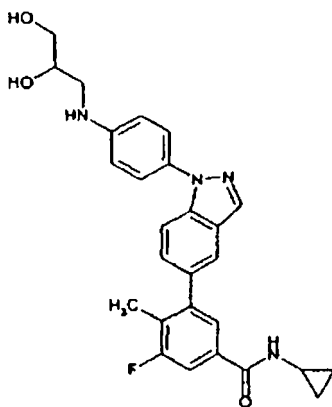


El compuesto del título se preparó por el Procedimiento General 2 usando N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (0,016 ml) dando un cristal pardo (10 mg).

CL-EM: Tr 2,67 min, MH⁺ 486.

Ejemplo 36

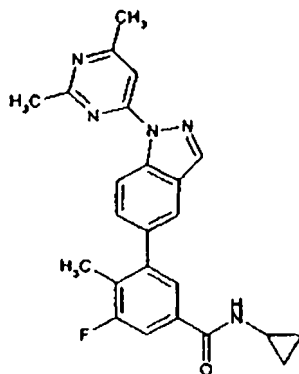
(±)-*N*-Ciclopropil-3-(1-{4-[(2,3-dihidroxi)propil]amino}fenil)-1H-indazol-5-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó por el Procedimiento General 2 usando [(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil] amina (0,025 ml) dando un sólido blanquecino (14,6 mg).

CL-EM: Tr 3,03 min, MH⁺ 475.

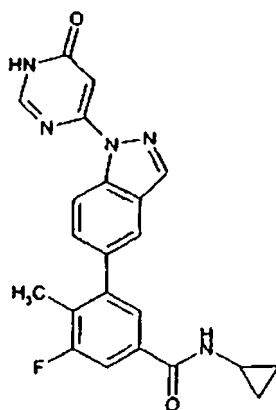
Ejemplo 37

N-Ciclopropil-3-[1-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-1H-indazol-5-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida

N-Ciclopropil-4',5-difluoro-3'-formil-6-metil-3-bifenilcarboxamida (Intermedio 16, 37 mg) y 4-hidrazino-2,6-dimetilpirimidina (20 mg), se agitaron juntas en acetonitrilo (5 ml) durante 2 h y después a 50°C durante 42 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO (5 ml). Se añadió carbonato de cesio (41,5 mg) y la mezcla se calentó a 180°C en un horno microondas durante 20 min. La solución se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y después se extrajo con ácido clorhídrico (0,5 M, 3 x 20 ml). Las fracciones ácidas combinadas se basificaron a pH 8 y se extrajeron con cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos de cloroformo se redujeron a sequedad al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un cristal amarillo (3,7 g).

CL-EM: Tr 2,42 min, MH⁺ 416.

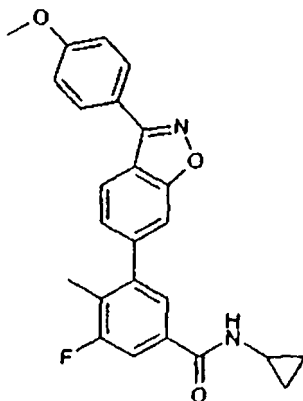
Ejemplo 38

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(6-oxo-1,6-dihidro-4-pirimidinil)-1H-indazol-5-il]benzamida

N-Ciclopropil-4',5-difluoro-3'-formil-6-metil-3-bifenilcarboxamida (Intermedio 16, 40 mg) y 6-hidrazino-4(1H)-pirimidinona (24 mg), se mezclaron en acetonitrilo (5 ml) y se agitaron a 60°C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO (5 ml). Se añadió carbonato de cesio (49,5 mg) y la mezcla se calentó a 180°C en un horno microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo/acetato de etilo (1:1, 10 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml) y después se concentró al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (32 mg).

CL-EM: Tr 3,05 min, MH⁺ 404.

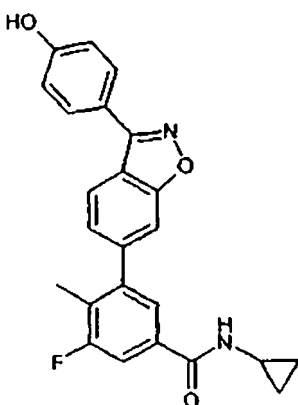
Ejemplo 39

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1,2-bencisoxazol-6-il}benzamida

Una suspensión de 6-bromo-3-[4-(metiloxi)fenil]-1,2-bencisoxazol (30 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (28 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (0,25 ml) en isopropanol (1 ml) se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 6 h. El isopropanol se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (3 ml) y agua (3 ml). La capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice, 1 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 80:20) dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla crujiente (26 mg).

CL-EM: Tr 3,68 min, MH^+ 417.

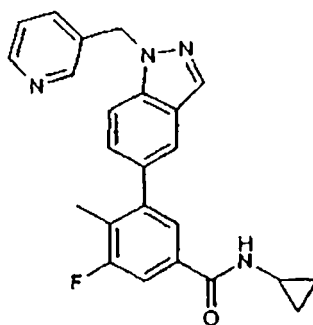
Ejemplo 40

N-Ciclopropil-3-fluoro-5-[3-(4-hidroxifenil)-1,2-bencisoxazol-6-il]-4-metilbenzamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 39 usando 4-(6-bromo-1,2-bencisoxazol-3-il)fenol (60 mg), ácido {5-[(ciclopropilamino)carbonil]-3-fluoro-2-metilfenil}bórico (52 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (0,5 ml) en isopropanol (2 ml). La elución del cartucho SPE (sílice, 2 g) con diclorometano/metanol (100:0 a 98:2) dio un sólido blanco impuro (67 mg) que se recrystalizó en isopropanol dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (35 mg).

CL-EM: Tr 3,52 min, MH^+ 403.

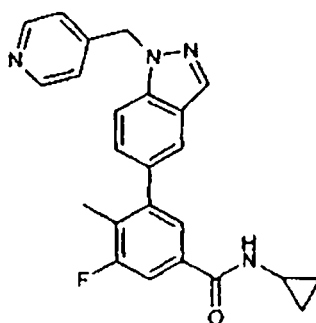
Ejemplo 41

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]benzamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 4 usando *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 70 mg), hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 22 mg), bromhidrato de 3-(bromometil) piridina (63 mg) y DMF (5 ml) dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (12 mg).

CL-EM: Tr 2,80 min, MH⁺ 401.

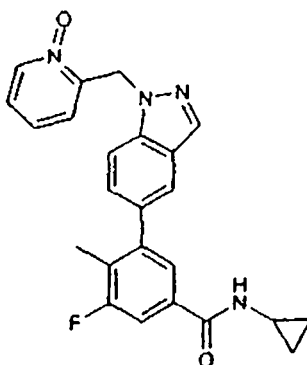
Ejemplo 42

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(4-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]benzamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 4 usando *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 5, 70 mg), hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 22 mg), bromhidrato de 4-(bromometil) piridina (63 mg) y DMF (5 ml) dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (11 mg).

CL-EM: Tr 2,92 min, MH⁺ 401.

Ejemplo 43

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[(1-oxido-2-piridinil)metil]-1H-indazol-5-il}benzamida

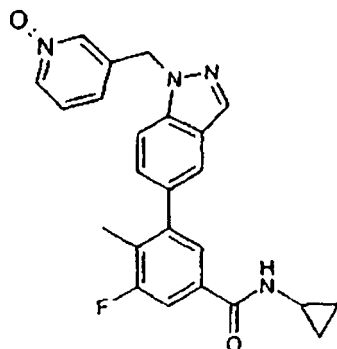
ES 2 313 283 T3

Una solución de *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(2-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]benzamida (Ejemplo 8, 7 mg) en cloroformo (1,6 ml) se trató con m-CPBA (5,2 mg) después se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió metanol (5 ml) y la solución se aplicó a un cartucho amino Isolute. La elución con metanol dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg).

CL-EM: Tr 2,77 min, MH⁺ 417.

Ejemplo 44

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[(1-oxido-3-piridinil)metil]-1H-indazol-5-il}benzamida

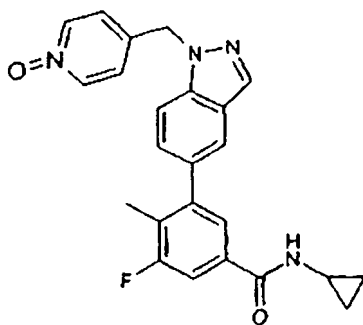


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 43 usando *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]benzamida (Ejemplo 41, 7 mg) m-CPBA (5,2 mg) y cloroformo (3 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg).

CL-EM: Tr 2,67 min, MH⁺ 417.

Ejemplo 45

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[(1-oxido-4-piridinil)metil]-1H-indazol-5-il}benzamida



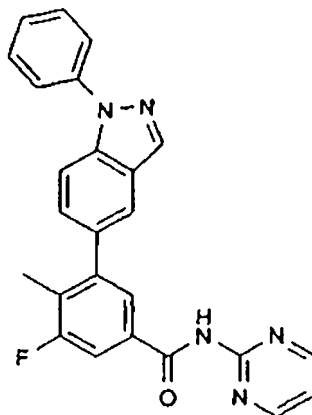
Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 43 usando *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-[1-(3-piridinilmetil)-1H-indazol-5-il]benzamida (Ejemplo 42, 8 mg) m-CPBA (5,9 mg) y cloroformo (2 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg). CL-EM: Tr 2,66 min, MH⁺ 417.

Procedimiento General 3

Una mezcla de ácido 3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzoico (Intermedio 9, 224 mg) en cloruro de tionilo (7,5 ml) se agitó a reflujo durante 3 h. El exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío y el residuo formó un azeótropo con tolueno para retirar el cloruro de tionilo residual. El cloruro de ácido bruto (187 mg) se disolvió en cloroformo (10 ml) y se añadió una alícuota (1,0 ml) a una solución de la amina apropiada (100 μmol) en una mezcla (0,5 ml) preparada por la adición de diisopropiletilamina (69 μl), y dimetilaminopiridina (6 mg) a DMF (20 ml). La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió diisopropiletilamina (12 μl) y la mezcla se calentó a 50°C durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. Las gomas resultantes se purificaron por HPLC preparativa.

Ejemplo 46

3-Fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)-N-2-pirimidinilbenzamida

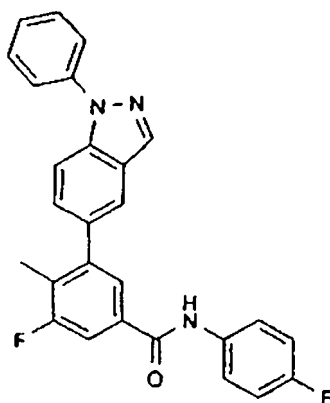


El compuesto del título (1,3 mg) se preparó por el Procedimiento General 3 usando 2-aminopirimidina.

CL-EM: Tr 3,40 min, MH⁺ 424.

Ejemplo 47

3-Fluoro-N-(4-fluorofenil)-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

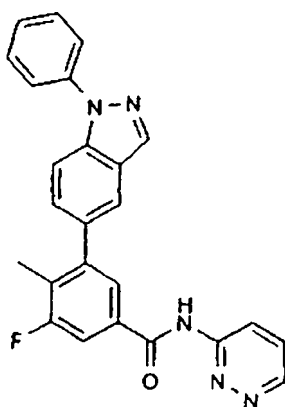


El compuesto del título (4,1 mg) se preparó por el Procedimiento General 3 usando 4-fluoroanilina.

CL-EM: Tr 4,0 min, MH⁺ 440.

Ejemplo 48

3-Fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)-N-3-piridazinilbenzamida



ES 2 313 283 T3

El compuesto del título (3,1 mg) se preparó por el Procedimiento General 3 usando 2-aminopiridazina.

CL-EM: Tr 3,58 min, MH^+ 424.

5

Ejemplo 49

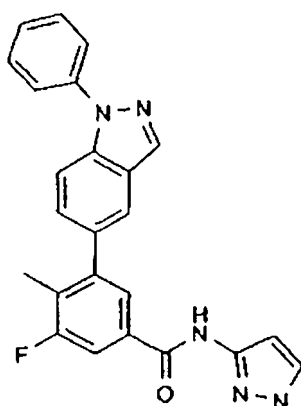
3-Fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida

10

15

20

25



El compuesto del título (2,9 mg) se preparó por el Procedimiento General 3 usando 3-aminopirazol.

30

CL-EM: 4,10 min, MH^+ 412.

Ejemplo 50

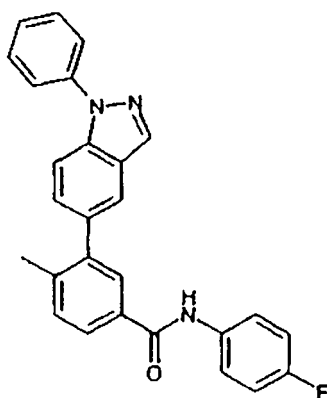
35

N-(4-Fluorofenil)-4-metil-3-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida

40

45

50



55

Una mezcla de 5-bromo-1-fenil-1H-indazol (Intermedio 1, 39 mg), *N*-ciclobutil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 23, 50 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3 mg) y bicarbonato sódico acuoso 2 M en isopropanol (1 ml) se calentó a 150°C durante 10 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SPE (sílice, 50 g) y se eluyó con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 0: 100) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg).

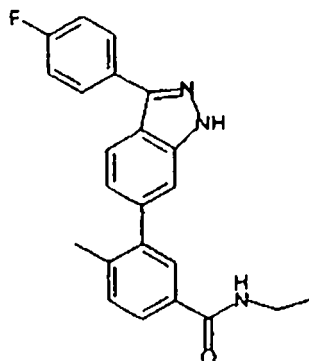
60

CL-EM: Tr 3,80 min, MH^+ 422.

65

Ejemplo 51

N-Etil-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida

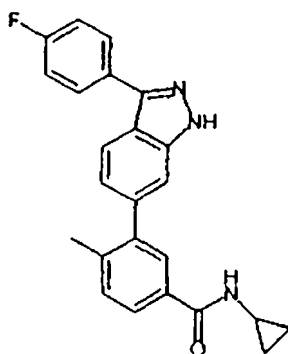


Una mezcla de 6-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol (Intermedio 20, 27 mg), *N*-etil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 18, 29 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1 ml) en isopropanol (2 ml) se agitó en un horno microondas a 150°C durante 15 min. Se añadieron agua y cloroformo y la capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice, 2 g) eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 50:50) dando el compuesto del título (21 mg).

CL-EM: Tr 3,40 min, MH⁺ 374.

Ejemplo 52

N-Ciclopropil-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida

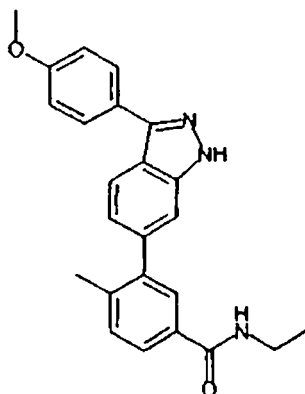


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 51 usando 6-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol (Intermedio 20, 27 mg), *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (30 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1 ml) en isopropanol (2 ml) dando el compuesto del título (20 mg).

CL-EM: Tr 3,3 min, MH⁺ 386.

Ejemplo 53

N-Etil-4-metil-3-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}benzamida

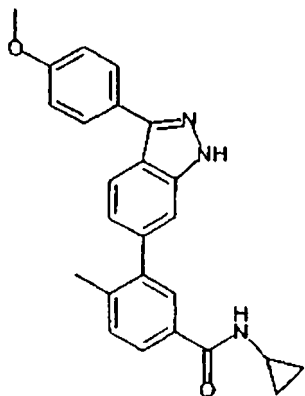


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 51 usando 6-bromo-3-(4-metoxifenil)-1H-indazol (Intermedio 22, 23 mg), *N*-etil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 18, 30 mg), tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1 ml) en isopropanol (2 ml) dando el compuesto del título (18 mg).

CL-EM: Tr 3,41 min, MH^+ 386.

Ejemplo 54

N-Ciclopropil-4-metil-3-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}benzamida

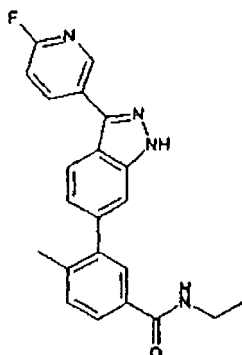


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 51 usando 6-bromo-3-(4-metoxifenil)-1H-indazol (Intermedio 22, 23 mg), *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (30 mg), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 1 ml) en isopropanol (2 ml) dando el compuesto del título (22 mg).

CL-EM: Tr 3,32 min, MH^+ 398.

Ejemplo 55

N-Etil-3-[3-(6-fluoro-3-piridinil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida

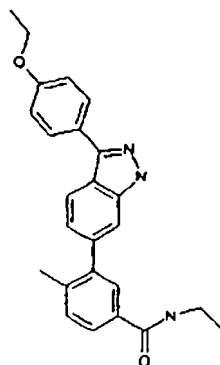


Una mezcla agitada de *N*-etil-3-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 24, 30 mg), ácido (6-fluoro-3-piridinil)bórico (130 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,3 ml) en isopropanol (1,5 ml) se calentó a 150°C en un horno microondas durante 15 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido (12 mg).

CL-EM: Tr 3,29 min, MH⁺ 375.

Ejemplo 56

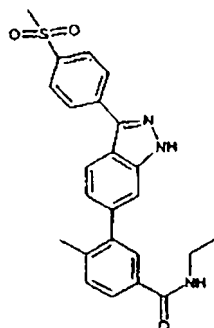
N-Etil-3-[3-[4-(etiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il]-4-etilbenzamida



Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 55 usando *N*-etil-3-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 24, 33 mg), ácido (4-etoxifenil)bórico (16 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,2 ml) en isopropanol (1 ml) dando el compuesto del título (16 mg).

CL-EM: 3,59 min, MH⁺ 400.

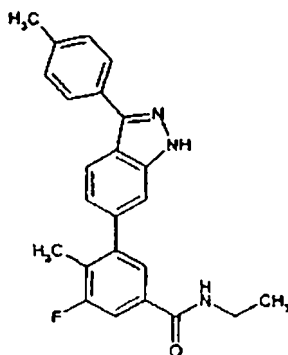
Ejemplo 57

N-Etil-4-metil-3-{3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-indazol-6-il}benzamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 55 usando *N*-etil-3-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 24, 33 mg), ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]-bórico (19 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,2 ml) en isopropanol (1 ml) dando el compuesto del título (16 mg).

CL-EM: 3,07 min, MH^+ 434.

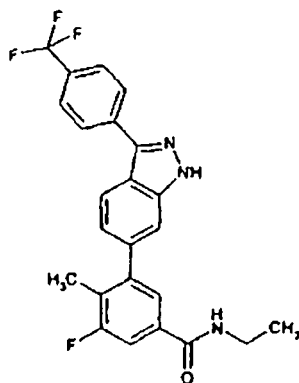
Ejemplo 58

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(4-metilfenil)-1H-indazol-6-il]benzamida

Una mezcla de *N*-etil-3-fluoro-5-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 28, 0,192 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (16 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,1 ml) se suspendió en isopropanol (1,8 ml). Una alícuota (0,2 ml) se añadió a ácido (4-metilfenil)bórico (8,5 mg) y la mezcla se calentó por microondas en un recipiente sellado a 150°C durante 10 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (10 mg).

CL-EM: Tr 3,59 min, MH^+ 388.

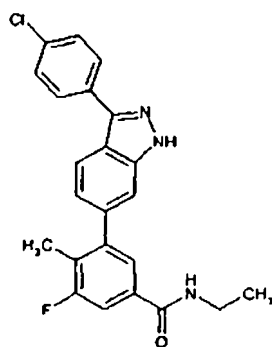
Ejemplo 59

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-6-il}benzamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 58 usando una alícuota (0,2 ml) de la *N*-etil-3-fluoro-5-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 28) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio en una mezcla de propan-2-ol, ácido [4-(trifluorometil)fenil]bórico (12 mg) y solución de hidrogenocarbonato sódico (1 M, 0,1 ml) dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (7,1 mg).

CL-EM: Tr 3,79 min, MH⁺ 442.

Ejemplo 60

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[4-(4-clorofenil)-1H-indazol-6-il]}benzamida

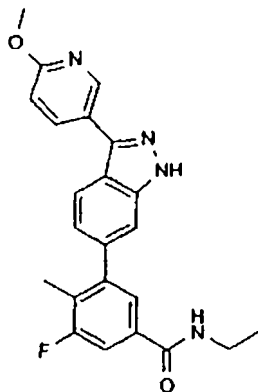
Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 58 usando una alícuota (0,2 ml) de la *N*-etil-3-fluoro-5-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-4-metilbenzamida (Intermedio 28) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio en una mezcla de propan-2-ol, ácido [4-(4-clorofenil)bórico (12 mg) y solución de hidrogenocarbonato sódico (1 M, 0,1 ml) dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (8,4 mg).

CL-EM: Tr 3,72 min, MH⁺ 408.

ES 2 313 283 T3

Ejemplo 61

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-6-il]benzamida

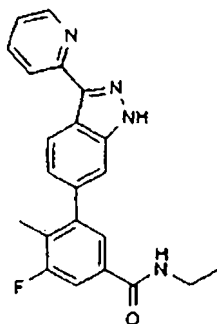


Una mezcla de 6-bromo-3-[6-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol (Intermedio 30, 59 mg), *N*-etil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 31, 71 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 2,5 ml) en isopropanol (2,5 ml) en un recipiente sellado se calentó a 150°C durante 15 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua y la capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (32 mg).

CL-EM: Tr 3,3 min, MH^+ 405.

Ejemplo 62

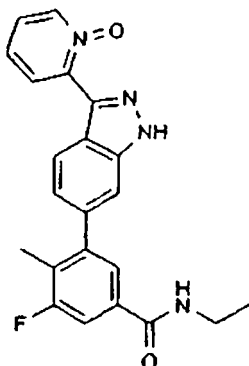
N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(2-piridinil)-1H-indazol-6-il]benzamida



Una mezcla de 6-bromo-3-(2-piridinil)-1H-indazol (Intermedio 33, 74 mg), *N*-etil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 31, 98 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 2,5 ml) en 2-propanol (2,5 ml) en un recipiente sellado se calentó a 150°C durante 15 min en un horno microondas. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua y la capa orgánica se separó usando un tubo de filtrado hidrófobo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (5 mg).

CL-EM: Tr 3,4 min, MH^+ 374.

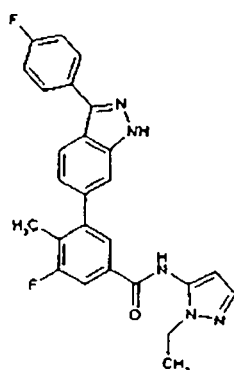
Ejemplo 63

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(1-oxido-2-piridinil)-1H-indazol-6-il]benzamida

Una solución de *N*-etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(2-piridinil)-1H-indazol-6-il]benzamida (Ejemplo 62, 15 mg) en cloroformo (1 ml) se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (14 mg) y después se agitó durante 2 h. Se añadió metanol y la solución se aplicó a un cartucho amino Isolute, eluyendo con metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (0,6 mg).

CL-EM: Tr 2,70 min, MH⁺ 391.

Ejemplo 64

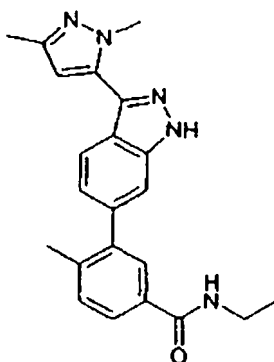
N-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida

Una mezcla de *N*-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (48 mg), 6-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol (43 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,3 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,8 mg) en isopropanol (1,5 ml) en un recipiente sellado se calentó a 150°C durante 15 min en un horno microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un cristal incoloro (22 mg).

CL-EM: Tr 3,60 min, MH⁺ 458.

Ejemplo 65

3-[3-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-indazol-6-il]-N-etil-4-metilbenzamida

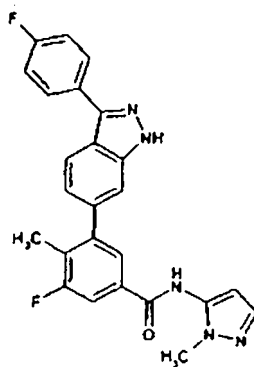


Una mezcla de 6-bromo-3-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-1H-indazol (Intermedio 38, 34 mg), *N*-etil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 18, 34 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 234 μ l) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3 mg) en propan-2-ol (2,5 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 150°C durante 20 min en un horno microondas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg).

CL-EM: Tr 3,1 min, MH^+ 374.

Ejemplo 66

3-Fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida



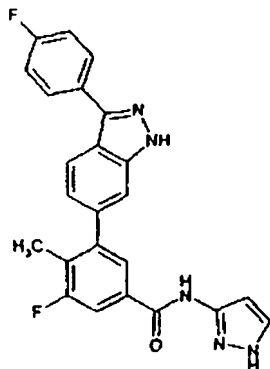
Una mezcla de 3-fluoro-4-metil-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Intermedio 40, 50 mg), 6-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol (Intermedio 20, 41 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,28 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (8 mg) en isopropanol (1 ml) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 150°C durante 15 min en un horno microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25 mg).

CL-EM: Tr 3,48 min, MH^+ 444.

ES 2 313 283 T3

Ejemplo 67

3-Fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metil-N-1H-pirazol-3-ilbenzamida

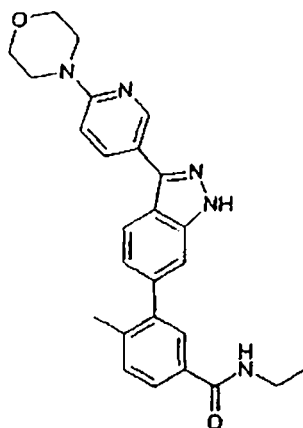


Una mezcla de 3-fluoro-4-metil-N-1H-pirazol-5-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 42, 47 mg), 6-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol (Intermedio 20, 41 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,28 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (8 mg) en isopropanol (1,5 ml) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 150°C durante 15 min en un horno microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25 mg).

CL-EM: Tr 3,56 min, MH⁺ 430.

Ejemplo 68

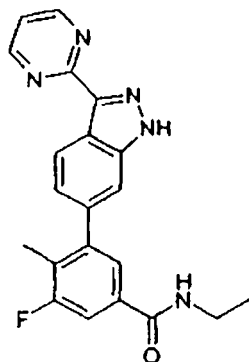
N-Etil-4-metil-3-{3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indazol-6-il}benzamida



Una mezcla de 6-bromo-3-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-indazol (Intermedio 45, 70 mg), N-etil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 18, 56 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 390 µl) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,5 mg) en isopropanol (2,5 ml) en un vial cerrado herméticamente se agitó a 150°C durante 20 min en un horno microondas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (5 mg).

CL-EM: Tr 2,95 min, MS⁺ 442.

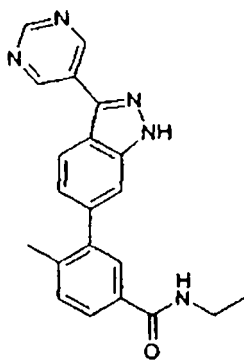
Ejemplo 69

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(2-pirimidinil)-1H-indazol-6-il]benzamida

Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 68 usando 6-bromo-3-(2-pirimidinil)-1H-indazol (Intermedio 48, 17 mg), *N*-etil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 31, 19 mg), hidrogenocarbonato sódico (1 M, 124 μ l) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,4 mg) en isopropanol (2,5 ml) dando el compuesto del título (1,7 mg).

CL-EM: Tr 3,05 min, MS+ 376.

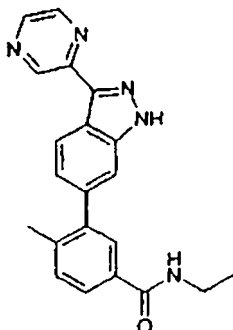
Ejemplo 70

N-Etil-4-metil-5-[3-(5-pirimidinil)-1H-indazol-6-il]benzamida

Una mezcla de 6-bromo-3-(5-pirimidinil)-1H-indazol (Intermedio 51, 60 mg), *N*-etil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 18, 63 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 436 μ l) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 mg) en isopropanol (4 ml) en un recipiente sellado se agitó a 150°C durante 20 min en un horno microondas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (22 mg).

CL-EM: Tr 2,70 min, MS+ 358.

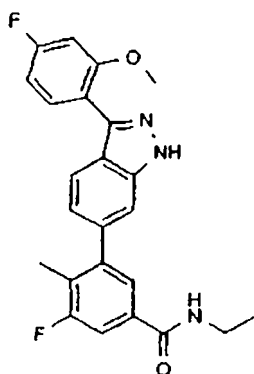
Ejemplo 71

N-Etil-4-metil-3-[3-(2-pirazinil)-1H-indazol-6-il]benzamida

Una mezcla de 6-bromo-3-(2-pirazinil)-1H-indazol (Intermedio 54, 65 mg), *N*-etil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 18, 68 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 472 μ l) y PdCl₂(dppf) (10 mg) en isopropanol (5 ml) en un vial cerrado herméticamente se agitó a 150°C durante 25 min en un horno microondas. Se añadió más PdCl₂(dppf) (10 mg) y la mezcla de reacción se calentó durante 25 min más a 150°C en el horno microondas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo (6 mg).

CL-EM: Tr 2,99 min, MS+ 358.

Ejemplo 72

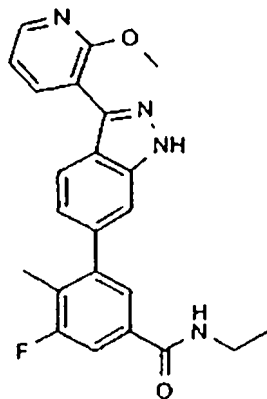
N-Etil-3-fluoro-5-{3-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}-4-metilbenzamida

Una mezcla de 3-(3-bromo-1H-indazol-6-il)-*N*-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Intermedio 55, 50 mg), ácido [4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]bórico (27 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (0,125 M) en isopropanol (0,5 ml) en un vial cerrado herméticamente se agitó a 150°C durante 20 min en un horno microondas. Se añadieron agua (2 ml) y diclorometano (2 ml), las fases se separaron usando un tubo de filtrado hidrófobo y la capa acuosa se lavó con más diclorometano (4 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (29 mg).

CL-EM: Tr 3,5 min, MH⁺ 422.

Ejemplo 73

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-[2-(metiloxi)-3-piridinil]-1H-indazol-6-il]benzamida

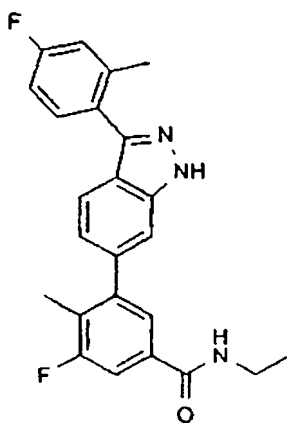


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 72 usando 3-(3-bromo-1H-indazol-6-il)-*N*-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Intermedio 55, 50 mg), ácido [2-(metiloxi)-3-piridinil]bórico (24 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (0,125 ml) en isopropanol (0,5 ml) dando el compuesto del título (22 mg).

CL-EM: Tr 3,1 min, MH⁺ 405.

Ejemplo 74

N-Etil-3-fluoro-5-[3-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida

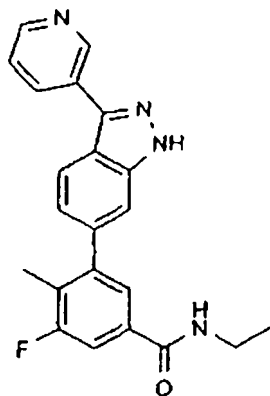


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 72 usando 3-(3-bromo-1H-indazol-6-il)-*N*-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Intermedio 55, 50 mg), ácido (4-fluoro-2-metilfenil)bórico (31 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (0,125 ml) en isopropanol (0,5 ml) dando el compuesto del título (23 mg).

CL-EM: Tr 3,5 min, MH⁺ 406.

Ejemplo 75

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(3-piridinil)-1H-indazol-6-il]benzamida

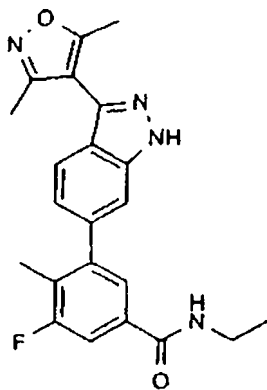


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 72 usando 3-(3-bromo-1H-indazol-6-il)-*N*-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Intermedio 55, 50 mg), ácido 3-piridinilbórico (20 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (0,125 ml) en isopropanol (0,5 ml). Se añadió más tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) y se continuó calentando durante 20 minutos más. Un tratamiento similar y purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (7,8 mg).

CL-EM: Tr 3,0 min, MH⁺ 375.

Ejemplo 76

3-[3-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-1H-indazol-6-il]-*N*-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida

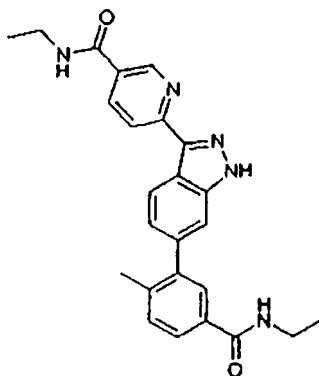


Se siguió el procedimiento para el Ejemplo 72 usando 3-(3-bromo-1H-indazol-6-il)-*N*-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Intermedio 55, 50 mg), ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)bórico (22,5 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg) e hidrogenocarbonato sódico acuoso (0,125 ml) en isopropanol (0,5 ml). Se continuó calentando durante 30 min más y un tratamiento similar y purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (6 mg).

CL-EM: Tr 3,2 min, MH⁺ 393.

Ejemplo 77

N-Etil-6-(6-{5-[(etilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1H-indazol-3-il)-3-piridinacarboxamida

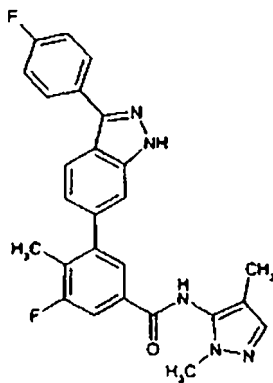


Una mezcla de 2-({5'-[(etilamino)carbonil]-3-fluoro-2'-metil-4-bi-fenilil}{5-[(etilamino)carbonil]-2-piridinil} metiliden)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletil 1,1-dimetiletilo impuro (Intermedio 59, 198 mg) y 1,8-di-azabicyclo [5,4,0]undec-7-eno (54 μ l) en tetrahidrofurano (3 ml) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 150°C durante 30 mins en un horno microondas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo. El producto resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa dando el compuesto del título (3 mg).

CL-EM: Tr 2,91 min, MS+ 428.

Ejemplo 78

N-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida

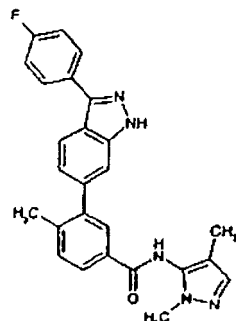


Ácido 3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzoico (Intermedio 60, 18 mg) en DMF (1 ml), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1 mg) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (18,2 mg) se añadieron a una solución de 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (12,2 mg) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La DMF se retiró en una atmósfera de nitrógeno y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,4 mg).

CL-EM: Tr 3,56 min, MH⁺ 458.

Ejemplo 79

N-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida

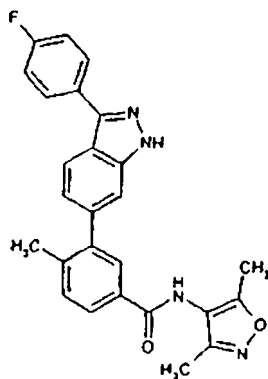


Una mezcla de *N*-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 61, 42 mg), 6-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol (Intermedio 20, 33 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,25 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2,5 mg) en isopropanol (1,5 ml) en un recipiente sellado se calentó en un horno microondas a 150°C durante 10 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (22,5 mg).

CL-EM: Tr 3,50 min, MH⁺ 440.

Ejemplo 80

N-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida

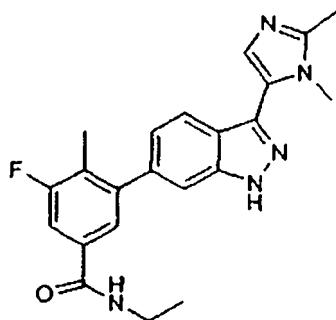


Una mezcla de *N*-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Intermedio 62, 34 mg), 6-bromo-3-(4-fluorofenil)-1H-indazol (Intermedio 20, 29 mg), hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M, 0,2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2 mg) en isopropanol (1,5 ml) en un recipiente sellado se calentó en un horno microondas a 150°C durante 10 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (22,5 mg).

CL-EM: Tr 3,43 min, MH⁺ 441.

Ejemplo 81

3-[3-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-1H-indazol-6-il]-N-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida

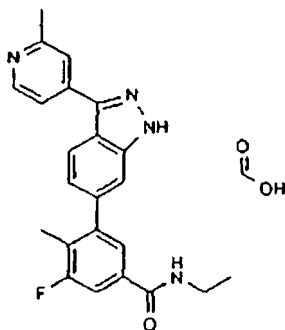


Una solución de 3-[3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1-({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)-1H-indazol-6-il]-5-fluoro-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletilo (Intermedio 68, 90 mg), ácido clorhídrico (5 M, 7 ml) y acetonitrilo (5 ml) se calentó a 85°C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trituroó con éter (2 x 20 ml). El sólido residual se trató con cloruro de tionilo (4 ml) y tolueno (5 ml) y después se calentó a reflujo durante 40 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se suspendió en THF (20 ml) y se trató con una solución de etilamina en THF (2 M, 5 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo pálido (29 mg).

CL-EM: Tr 2,26 min, MH^+ 392.

Ejemplo 82

N-Etil-3-fluoro-4-metil-5-[3-(2-metil-4-piridinil)-1H-indazol-6-il]benzamida, sal formiato



Una mezcla de clorhidrato del ácido (2-metil-4-piridinil)bórico (20 mg), 3-(3-bromo-1H-indazol-6-il)-N-etil-5-fluoro-4-metilbenzamida (Intermedio 55, 38 mg), hidrogenocarbonato sódico (1,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (5 mg) en isopropanol (1 ml) en un recipiente sellado se calentó a 150°C en un horno microondas durante 15 min. La mezcla bruta se aplicó a un cartucho SCX (sílice) y se eluyó con amoníaco acuoso al 10% (0,88) en metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (10,1 mg).

CL-EM: Tr 2,6 min MH^+ 389.

Abreviaturas

AcOH	Ácido acético
Ar	Arilo
Boc	t-Butoxicarbonilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano

ES 2 313 283 T3

	DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
	DME	1,2-Dimetoxietano
5	DMF	Dimetilsulfóxido
	EtOH	Etanol
	h	horas
10	Hal	halógeno
	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
15	Het	Heteroarilo
	m-CPBA	Ácido 3-cloroperbenzoico
20	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	min	Minutos
25	Ms	Mesilo
	NBS	N-Bromosuccinimida
30	PdCl ₂ (dppf)	Complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1)
	Tr	Tiempo de Retención
	SPE	Extracción en fase sólida
35	THF	Tetrahidrofurano

Ejemplos biológicos

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

Ensayo de unión 1 de quinasa por anisotropía de fluorescencia

45 La enzima quinasa, ligando fluorescente y una concentración variable de 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 (>10 x K_i) de un inhibidor potente de la anisotropía de el ligando fluorescente no unido puede medirse que es diferente del valor unido.

50 La concentración de enzima quinasa debería se preferiblemente $\geq 1 \times K_f$. 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:

55 Se disuelven todos los componentes en Tampón de una composición final HEPES 62,5 mM, pH 7,5, CHAPS 1,25 mM, DTT 1,25 mM, MgCl₂ 12,5 mM, DMSO al 3,3%.

60 Concentración de enzima p38: 12 nM

Concentración de ligando fluorescente: 5 nM

Concentración del compuesto de ensayo: 0,1 nM - 100 μ M

65 Los componentes se incubaron en 30 μ l de volumen final en una placa de microtitulación NUNC 384 de pocillos negros hasta que se alcanzó el equilibrio (5-30 mins)

ES 2 313 283 T3

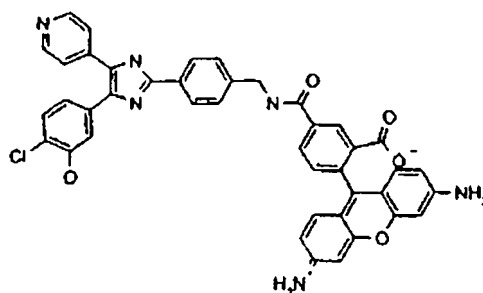
La anisotropía de fluorescencia se leyó en un LJL Acquest.

Definiciones:

K_i = constante de disociación para la unión del inhibidor

K_f = constante de disociación la unión del ligando fluorescente

El ligando fluorescente es el siguiente compuesto:



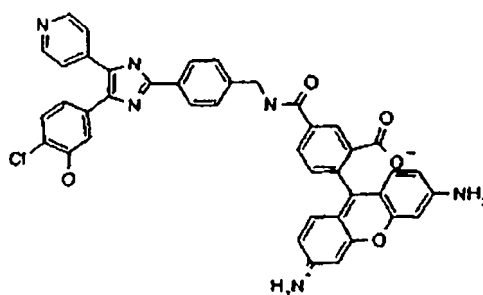
que procede de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol y verde de rodamina.

Ensayo de unión 2 de quinasa por anisotropía de fluorescencia (ensayo en macro volumen)

La enzima quinasa, ligando fluorescente y una concentración variable de 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 (>10 x K_i) de un inhibidor potente de la anisotropía de el ligando fluorescente no unido puede medirse que es diferente del valor unido.

La concentración de enzima quinasa debería se preferiblemente 2 x 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.

El ligando fluorescente es el siguiente compuesto:



que procede de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol y verde de rodamina.

p38α humana recombinante se expresó como una proteína marcada con GST. Para activar esta proteína, se incubó p38α no activada 3,5 μM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, EGTA 0,1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,1%, vanadato sódico 0,1 mM, Mgα 10 mM, ATP 0,1 mM con MBP-MKK6 DD 200 nM a 30 grados durante 30 mins. Después de la activación p38α se re-purificó y la actividad se ensayó usando un ensayo de unión con filtro convencional.

Protocolo: Todos los componentes se disuelven en tampón de composición HEPES 62,5 mM, pH 7,5, CHAPS 1,25 mM, DTT 1 mM, MgCl₂ 12,5 mM con concentraciones finales de p38α 12 nM y ligando fluorescente 5 nM. 30 μl de esta mezcla de reacción se añaden a pocillos que contenían 1 μl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo (0,28 nM - 16,6 μM final) o vehículo DMSO (3% final) en una placa de microtitulación NUNC 384 de pocillos negros y se equilibra durante 30-60 mins a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se lee en un Molecular Devices Acquest (excitación 485 nm/emisión 535 nm).

ES 2 313 283 T3

Definiciones:

K_i = constante de disociación para unión del inhibidor

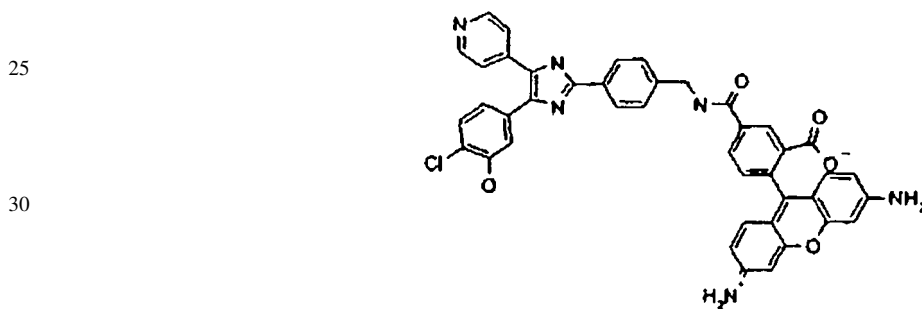
5 K_f = constante de disociación para unión del ligando fluorescente

Ensayo de unión 3 de quinasa por anisotropía de fluorescencia (ensayo en micro volumen)

10 La enzima quinasa, ligando fluorescente y una concentración variable de 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 (>10 x K_i) de un inhibidor potente de la anisotropía de el ligando fluorescente no unido puede medirse que es diferente del valor unido.

15 La concentración de enzima quinasa debería ser preferiblemente 2 x 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.

20 El ligando fluorescente es el siguiente compuesto:



35 que procede de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol y verde de rodamina.

p38 α humana recombinante se expresó como una proteína marcada con GST. Para activar esta proteína, se incubó p38 α no activada 3,5 μ M en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, EGTA 0,1 mM, 2-mercaptoetanol al 0,1%, vanadato sódico 0,1 mM, Mg. 10 mM, ATP 0,1 mM con MBP-MKK6 DD 200 nM a 30 grados durante 30 mins. Después de la activación p38 α se re-purificó y la actividad se ensayó usando un ensayo de unión con filtro convencional.

45 Protocolo: Todos los componentes se disuelven en tampón de composición HEPES 62,5 mM, pH 7,5, CHAPS 1,25 mM, DTT 1 mM, MgCl₂ 12,5 mM con concentraciones finales de p38 α 12 nM y ligando fluorescente 5 nM. 6 μ l de esta mezcla de reacción se añaden a pocillos que contienen 0,2 μ l de diversas concentraciones de compuesto de ensayo (0,28 nM - 16,6 μ M final) o vehículo DMSO (3% final) en una placa de microtitulación Greiner 384 de pocillos negros de pequeño volumen y se equilibra durante 30-60 mins a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se lee en un Molecular Devices Acquest (excitación 485 nm/emisión 535 nm).

50 Definiciones:

K_i = constante de disociación para la unión del inhibidor

55 K_f = constante de disociación para la unión del ligando fluorescente

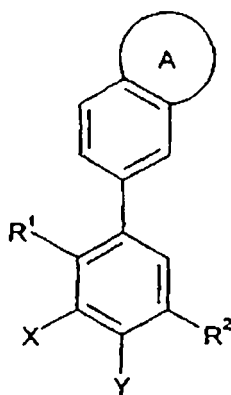
Resultados

60 Los compuestos descritos en los Ejemplos se ensayaron en al menos uno de los ensayos descritos anteriormente y tenían valores de CI₅₀ <10 μ M o valores de pK_i >6.

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

A es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado sustituido con $-(CH_2)_m$ arilo o $-(CH_2)_m$ heteroarilo en las que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, trifluorometilo, -OR³, $-(CH_2)_n$ CO₂R³, -NR³R⁴, $-(CH_2)_n$ CONR³R⁴, -NHCOR³, -SO₂NR³R⁴, -NHSO₂R³ y -S(O)_pR³, y

A está opcionalmente sustituido adicionalmente con un sustituyente seleccionado de -OR⁵, halógeno, trifluorometilo, -CN, -CO₂R⁵ y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R¹ se selecciona de metilo y cloro;

R² se selecciona de -NH-CO-R⁶ y -CO-NH-(CH₂)_q-R⁷;

R³ se selecciona de hidrógeno, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C₃₋₇, $-(CH_2)_r$ heterociclilo, $-(CH_2)_r$ arilo, y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de -OR⁸ y -NR⁸R⁹,

R⁴ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N-R¹⁰;

R⁵ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C₃₋₇, trifluorometilo, $-(CH_2)_s$ heteroarilo opcionalmente sustituido con R¹¹ y/o R¹², y $-(CH_2)_s$ fenilo opcionalmente sustituido con R¹¹ y/o R¹²;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -CONHR¹³, fenilo opcionalmente sustituido con R¹¹ y/o R¹², y heteroarilo opcionalmente sustituido con R¹¹ y/o R¹²;

R⁸ y R⁹ cada uno de se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y metilo;

R¹¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C₃₋₇, -CONR¹³R¹⁴, -NHCOR¹⁴, halógeno, -CN, $-(CH_2)_t$ NR¹⁵R¹⁶, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹², y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R¹²;

R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, trifluorometilo, y $-(CH_2)_t$ NR¹⁵R¹⁶;

cada uno de R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o

R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N-R¹⁰, en el que el anillo puede estar sustituido con hasta dos grupos alquilo C₁₋₆;

ES 2 313 283 T3

R¹⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆,

R¹⁶ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o

5 R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y N-R¹⁰;

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

10 cada uno de m, n, p y q se selecciona independientemente de 0, 1 y 2;

cada uno de r y s se selecciona independientemente de 0 y 1; y

t se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

15 con la condición de que cuando A está sustituido con -(CH₂)_mheteroarilo y m es 0, el grupo -(CH₂)_mheteroarilo no es un anillo de heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂; o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que A es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R¹ es metilo.

25 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R² es -CO-NH-(CH₂)_q-R⁷.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que A está sustituido con -(CH₂)_mheteroarilo en el que el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contienen hasta dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno.

30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, alquilo C₁₋₆, halógeno, -OR³, -NR³R⁴ y -(CH₂)_nCONR³R⁴.

35 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el heteroarilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de oxo y alquilo C₁₋₆.

40 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que A está sustituido con -(CH₂)_marilo en el que el arilo es fenilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el arilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, trifluorometilo, -OR³, -NR³R⁴, -(CH₂)_nCONR³R⁴ y -S(O)_pR³.

45 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que X es hidrógeno o flúor.

11. Un compuesto seleccionado de:

50 *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-5-[1-(4-fluorofenil)-1H-indazol-5-il]-4-metilbenzamida;

55 *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-[1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-indazol-5-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida;

N-etil-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida;

60 *N*-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-4-metil-5-(1-fenil-1H-indazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida;

65 *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-{4-[2-(metilamino)-2-oxoetil]fenil}-1H-indazol-5-il)benzamida;

N-ciclopropil-3-[1-(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}fenil)-1H-indazol-5-il]-5-fluoro-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil]-1H-indazol-5-il}benzamida;
N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1-{4-[(tetrahydro-2-furanilmetil)amino]fenil}-1H-indazol-5-il)benzamida;
5 *N*-ciclopropil-3-(1-{4-[(2,3-dihidroxi)propil]amino}fenil)-1H-indazol-5-il-5-fluoro-4-metilbenzamida;
N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1,2-bencisoxazol-6-il}benzamida;
N-ciclopropil-3-fluoro-5-[3-(4-hidroxifenil)-1,2-bencisoxazol-6-il]-4-metilbenzamida;
10 *N*-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-{1-[(1-oxido-2-piridinil)metil]-1H-indazol-5-il}benzamida;
N-etil-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida;
15 *N*-ciclopropil-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida;
N-etil-4-metil-3-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}benzamida;
N-ciclopropil-4-metil-3-{3-[4-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}benzamida;
20 *N*-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida;
3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metil-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
25 *N*-etil-3-fluoro-5-{3-[4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1H-indazol-6-il}-4-metilbenzamida;
N-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-fluoro-5-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida; y
N-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)-1H-indazol-6-il]-4-metilbenzamida;

o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

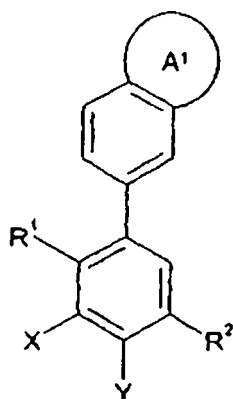
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento o profilaxis de una afección o patología mediada por la actividad de quinasa p38 o mediada por citoquinas producidas por la actividad de quinasa p38.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una afección o patología mediada por la actividad de quinasa p38 o mediada por citoquinas producidas por la actividad de quinasa p38.

16. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

ES 2 313 283 T3

en la que R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido en la reivindicación 1 y A^1 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado no sustituido con un derivado de haluro de fórmula (IIIA) o (IIIB)



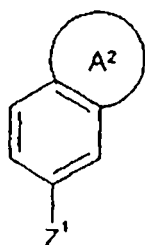
en las que $-(CH_2)_m \text{arilo}$ y $-(CH_2)_m \text{heteroarilo}$ son como se han definido en la reivindicación 1 y Z es halógeno, en presencia de una base,

o, cuando A está sustituido con $-(CH_2)_m \text{arilo}$ en la que m es 0, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un compuesto de ácido bórico de fórmula (IV)



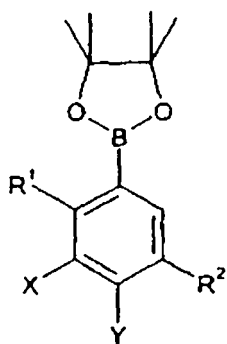
en la que $-(CH_2)_m \text{arilo}$ es como se ha definido en la reivindicación 1,

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

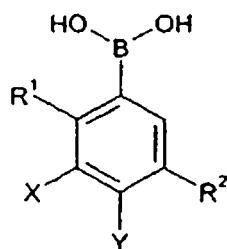


(V)

en la que A^2 es A como se ha definido en la reivindicación 1 y Z^1 es halógeno, con un compuesto de fórmula (VIA) o (VIB)



(VIA)

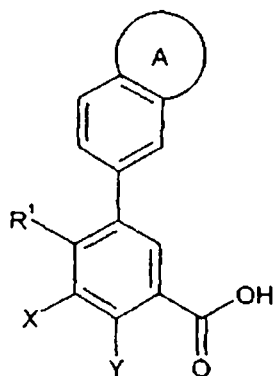


(VIB)

ES 2 313 283 T3

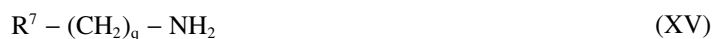
en las que R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador;

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)



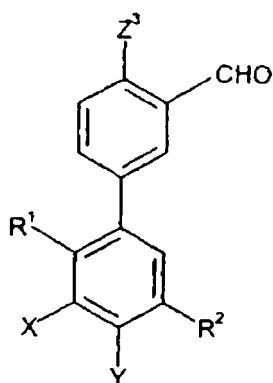
(XVI)

en la que A, R^1 , X e Y son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de amina de fórmula (XV)



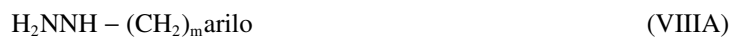
en la que R^7 y q son como se han definido en la reivindicación 1, en condiciones de formación de amida;

(d) cuando A es un pirazolilo condensado, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII)



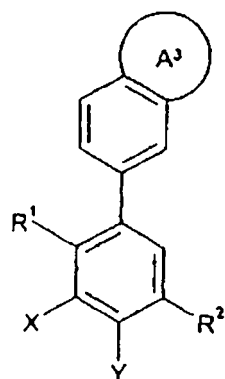
(XVII)

en la que R^1 , R^2 , X e Y son como se han definido en la reivindicación 1 y Z^3 es halógeno, con un derivado de hidrazina de fórmula (VIII A) o (VIII B)



en las que $-(CH_2)_m \text{arilo}$ y $-(CH_2)_m \text{heteroarilo}$ son como se han definido en la reivindicación 1;

(e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII)



(XVIII)

en la que R¹, R², X e Y son como se han definido en la reivindicación 1 y A³ es un anillo de heteroarilo de 5 miembros condensado sustituido con halógeno, con un derivado de ácido borónico adecuado; o

(f) etapa final de modificación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 para dar otro compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1.