



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 630**

51 Int. Cl.:
C07D 487/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03721779 .1**
86 Fecha de presentación : **18.04.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1499320**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54 Título: **Nuevos compuestos.**

30 Prioridad: **19.04.2002 US 374219 P**
13.06.2002 US 388557 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

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

72 Inventor/es: **Boehm, Jeffrey, C.;**
Widdowson, Katherine, L.;
Callahan, James, F. y
Wan, Zehong

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 291 630 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

Nuevos compuestos.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un nuevo grupo de compuestos 2,4,8-trisustituido-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, a procedimientos para la preparación de los mismos, al uso de los mismos en el tratamiento de enfermedades mediadas por quinasa CSBP/p38 y a composiciones farmacéuticas para usar en dicha terapia.

10 **Antecedentes de la invención**

La transducción de señales intracelular es el medio por el que las células responden a los estímulos extracelulares. Independientemente de la naturaleza del receptor de la superficie celular (por ejemplo, proteína tirosina quinasa o siete proteínas G transmembrana acopladas), proteína quinasas y fosfatasa junto con fosfolipasas son la maquinaria esencial mediante la cual la señal se transmite adicionalmente dentro de la célula [Marshall, J. C. Cell, 80, 179-278 (1995)]. Las proteína quinasas pueden clasificarse en cinco clases, siendo las dos clases principales tirosina quinasas y serina/treonina quinasas, que dependen de si la enzima fosforila su sustrato o sustratos sobre restos tirosina(s) o serina/treonina(s) específicos [Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein Kinase Classification) pág. 3, Hunter, T.; Sefton, B. M.; eds. vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991].

Para la mayoría de las respuestas biológicas, están implicadas múltiples quinasas intracelulares y una quinasa individual puede estar implicada en más de un evento de señalización. Estas quinasas a menudo son citosólicas y pueden translocarse al núcleo o los ribosomas donde realizan eventos transcripcionales y traduccionales, respectivamente. La implicación de quinasas en el control transcripcional actualmente se entiende mucho mejor que su efecto sobre la traducción, como se ilustra en los estudios sobre transducción de señales inducida por el factor de crecimiento que implica quinasa MAP/ERK [Marshall, C. J. Cell, 80,179 (1995); Herskowitz, I. Cell, 80, 187 (1995); Hunter, T. Cell, 80, 225 (1995); Seger, R, y Krebs, E. G. FASEB J., 726-735 (1995)].

Aunque muchas rutas de señalización son parte de la homeostasis celular, numerosas citoquinas (por ejemplo, IL-1 y TNF) y ciertos otros mediadores de la inflamación (por ejemplo, COX-2, e iNOS) se producen únicamente como respuesta a señales de estrés tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS). Las primeras indicaciones que sugerían que la ruta de transducción de señales que conducía a biosíntesis de citoquina inducida por LPS implicaba proteína quinasas procedían de estudios de Weinstein [Weinstein, *et al.*, J. Immunol. 151, 3829 (1993)] pero las proteína quinasas específicas implicadas no se identificaron. Trabajando desde una perspectiva similar, Han [Han, *et al.*, Science 265, 808 (1994)] identificó p38 murina como una quinasa que es fosforilada por tirosina en respuesta a LPS. La prueba definitiva de la implicación de la quinasa p38 en la ruta de transducción de señales estimulada por tirosina que conducía al comienzo de la biosíntesis de citoquina proinflamatoria la proporcionó el descubrimiento independiente de la quinasa p38 por Lee/Lee; *et al.*, Nature, 372, 739(1994)] como la diana molecular para una nueva clase de agentes anti-inflamatorios. El descubrimiento de p38 (denominada por Lee como CSBP 1 y 2) proporcionó un mecanismo de acción de una clase de compuestos anti-inflamatorios para los que SK&F 86002 era el ejemplo prototípico. Estos compuestos inhibían la síntesis de IL-1 y TNF en monocitos humanos a concentraciones en el intervalo de μM pequeña [Lee, *et al.*, Int. J. Immunopharmac. 10(7), 835(1988)] y presentaban actividad en modelos animales que son refractarios a los inhibidores de ciclooxigenasa [Lee; *et al.*, Annals N. Y. Acad. Sci., 696,149 (1993)].

Ahora está firmemente establecido que CSBP/p38 es una de las varias quinasas implicadas en una respuesta bajo estrés de una ruta de transducción de señales que es paralela a y en gran medida independiente de la cascada de quinasa análoga de proteína quinasa activada por mitógeno (MAP). Las señales de estrés, incluyendo LPS, citoquinas proinflamatorias, oxidantes, luz UV y estrés osmótico, activan quinasas cadena arriba de CSBP/p38 que a su vez fosforilan CSBP/p38 en la treonina 180 y tirosina 182 dando como resultado la activación de CSBP/p38. MAPKAP quinasa-2 y MAPKAP quinasa-3 se han identificado como sustratos cadena abajo de CSBP/p38 que a su vez fosforilan la proteína de choque térmico Hsp 27 (Figura 1). Los sustratos cadena abajo adicionales que se sabe que son fosforilados por p38 incluyen quinasas (Mnk1/2, MSK1/2 y PRAK) y factores de transcripción (CHOP, MEF2, ATF2 y CREB). Aunque muchas de las rutas de señalización requeridas para la biosíntesis de citoquina permanecen desconocidas, parece claro que muchos de los sustratos para p38 mostrados anteriormente están implicados. [Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997) y Lee, J. C. *et al*, Pharmacol. Ther. vol. 82, nos. 2-3, pág. 389-397, 1999].

Lo que se sabe, sin embargo, es que además de inhibir IL-1 y TNF, los inhibidores de quinasa CSBP/p38 (SK&F 86002 y SB 203580) disminuyen también la síntesis de una gran diversidad de proteínas pro-inflamatorias incluyendo, IL-6, IL-8, GM-CSF y COX-2. Se ha demostrado también que los inhibidores de quinasa CSBP/p38 suprimen la expresión de VCAM-1 inducida por TNF en células endoteliales, la fosforilación y activación inducida por TNF de PLA₂ citosólico y la síntesis estimulada por IL-1 de colagenasa y estromelina. Estos y otros datos demuestran que CSBP/p38 está implicada no sólo en la síntesis de citoquina, si no también en la señalización de citoquina [quinasa CSBP/P38 revisada en Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997)].

La interleuquina-1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) son sustancias biológicas producidas por diversas células, tales como monocitos o macrófagos. Se ha demostrado que IL-1 media diversas actividades biológicas que se cree que son importantes en inmuno-regulación y otras afecciones fisiológicas tales como inflamación [Véase, por

ejemplo, Dinarello *et al.*, Rev. Infect. Disease, 6, 51 (1984)]. El sinnúmero de actividades biológicas conocidas de IL-1 incluyen la activación de células T auxiliares, inducción de fiebre, estimulación de prostaglandina o producción de colagenasa, quimiotaxis de neutrófilos, inducción de proteínas de fase aguda y la supresión de niveles de hierro en plasma.

5 Hay muchas patologías en las que una producción excesiva o no regulada de IL-1 está implicada en exacerbar y/o provocar la enfermedad. Estas incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, otras patologías inflamatorias agudas o crónicas tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxina o enfermedad inflamatoria del intestino; tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, 10 síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis rubéola, y sinovitis aguda. La evidencia une también la actividad de IL-1 con diabetes y células β pancreáticas [revisión de las actividades biológicas que se han atribuido a IL-1 Dinarello, J. Clinical Immunology, 5 (5), 287-297 (1985)].

15 La producción excesiva o no regulada de TNF se ha visto implicada en mediar o exacerbar numerosas enfermedades incluyendo artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis a bacterias gram negativas, síndrome de choque tóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, malaria cerebral, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción de injerto frente a huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debido a infección, tal como influenza, caquexia secundaria a infección o malignidad, 20 caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), formación de queloides, formación de cicatrices en los tejidos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, o piresis.

25 Interleuquina-8 (IL-8) es un factor quimiotáctico producido por diversos tipos celulares incluyendo células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales, y queratinocitos. Su producción a partir de células endoteliales está inducida por IL-1, TNF, o lipopolisacárido (LPS). IL-8 estimula numerosas funciones *in vitro*. Se ha demostrado que tiene propiedades quimioattractoras para neutrófilos, T-linfocitos, y basófilos. Además, induce la liberación de histamina de basófilos tanto de individuos normales como atópicos, así como liberación de enzima lisosomal y estallido respiratorio de neutrófilos. Se ha demostrado también que IL-8 aumenta la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) en 30 neutrófilos sin síntesis de proteína de novo, esto puede contribuir al aumento de la adhesión de los neutrófilos a células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades se caracterizan por infiltración masiva de neutrófilos. Las afecciones asociadas con un aumento en la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio) se beneficiaría de compuestos que suprimen la producción de IL-8.

35 IL-1 y TNF afectan a una gran diversidad de células y tejidos y estas citoquinas así como otras citoquinas derivadas de leucocitos son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una gran diversidad de patologías y afecciones. La inhibición de estas citoquinas es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchas de estas patologías.

40 Además de la implicación de la señalización de CSBP/p38 en la producción de IL-1, TNF, IL-8, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelina, se requiere la transducción de señales mediante CSBP/p38 para la acción de varias de estas mismas proteínas pro-inflamatorias más otras muchas (VEGF, PDGF, NGF) [Ono, K. y Han, J., Cellular Signalling, 12 1-13 (2000)]. La implicación de CSBP/p38 en múltiples rutas de transducción de señales inducidas por estrés proporciona una base adicional para la utilidad potencial de CSBP/p38 en el tratamiento de enfermedades resultantes de la activación excesiva y destructiva del sistema inmune. Esta expectativa está soportada por las potentes y diversas actividades descrita para los inhibidores de quinasa CSBP/p38 [Badger, *et al.*, J. Pharm. Exp. Thera 279 (3): 1453-1461 (1996); Griswold, *et al.*, Pharmacol. Comm. 7,323-229 (1996); Jackson, *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284,687- 692 (1998); Underwood, *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 281-288 (2000); Badger, *et al.*, Arthritis Rheum. 43, 175-183 (2000)].

50 Sigue habiendo necesidad de un tratamiento, en este campo, para compuestos que son fármacos anti-inflamatorios supresores de citoquina, es decir, compuestos que son capaces de inhibir la quinasa CSBP/p38/RK.

55 Otros farmacóforos que contienen pirido[2,3-d]pirimidina que tienen actividad farmacéutica, insecticida, y herbicida variada, pueden encontrarse en la técnica, tal como en los documentos WO 98/33798; WO 98/23613; WO 95/19774, ahora Patente de Estados Unidos 6.265.410; WO 00/23444; WO 01/19828 (publicado después de la fecha de presentación de esta solicitud); US 5.532.370; US 5.597.776; JP 2000 - 38350; WO 00/43374; WO 98/08846; y WO 01/55147 (publicado también después de la fecha de presentación de esta solicitud).

Breve descripción de los dibujos

60 La Figura 1 demuestra la cascada de quinasa p38.

Sumario de la invención

65 Esta invención se refiere a los compuestos

8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

ES 2 291 630 T3

4,8-Bis-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

5 8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

4-(2-fluoro-fenil)-8-(2,4-difluoro-fenil)-2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

4-(2,4-Difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-fenil)-2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

10

4,8-Bis-(2,4-difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

15

8-(2,4-Difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; o

8-(2,3-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

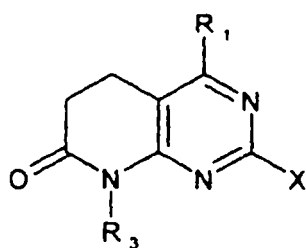
Esta invención se refiere también al uso de dichos compuestos en la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de una enfermedad mediada por CSBP/RK/quinasa p38.

25

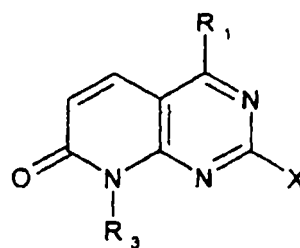
Esta invención se refiere también a nuevos intermedios usados en la preparación de dichos compuestos.

Los compuestos de la invención están dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia):

30



(I) o



(Ia)

40

en las que

R₁ es un arilo opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido;

45

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, aril alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, estando dichos restos todos opcionalmente sustituidos, o R₂ es el resto X₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), o C(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

50

A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

A₃ es hidrógeno o es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

55

R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₄, arilo, aril alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, estando dichos restos opcionalmente sustituidos;

60

cada uno de R₄ y R₁₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido, o aril alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo dicho anillo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR₉;

65

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterocicil alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o heteroaril alquilo C₁₋₁₀, donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;

R₉ es hidrógeno, C(Z)R₆ o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

ES 2 291 630 T3

R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄, o (CH₂)_nN(R₂)₂;

5 X₁ es N(R₁₀), O, S(O)_m, o CR₁₀R₂₀;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

10 q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

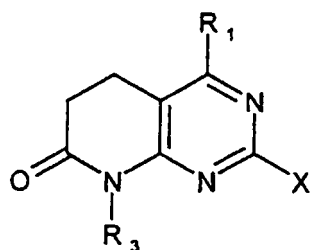
Z es oxígeno o azufre;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

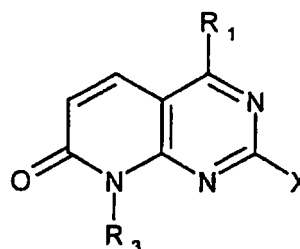
Descripción detallada de la invención

Otro aspecto de la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (II) y (IIa)

20



(II) o



(IIa)

25

30

en las que

35 R₁ es el resto YR_a;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, aril alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, o un resto heterocicliclalquilo C₁₋₁₀, estando dichos restos todos opcionalmente sustituidos, o R₂ es el resto X₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃), o C(A₁)(A₂)(A₃);

40

A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

45 A₃ es hidrógeno o es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;

R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₄, arilo, aril alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril alquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, o un resto heterocicliclalquilo C₁₋₁₀, estando dichos restos opcionalmente sustituidos;

50 cada uno de R₄ y R₁₄ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido, o aril alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, conteniendo dicho anillo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR₉;

55

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterocicliclalquilo C₁₋₁₀, arilo, aril alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o heteroaril alquilo C₁₋₁₀, donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido;

60 R₉ es hidrógeno, C(Z)R₆ o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R₁₀ y R₂₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

65 Y es C(R_b)(R_d), C(O), N(R_d), N(R_d)C(R_c)(R_d), oxígeno, OC(R_c)(R_d), S(O)_m, o S(O)_mC(R_c)(R_d);

R_a es un anillo de arilo o heteroarilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido;

R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, NR_c, hidroxi, tio, alcoxi C₁₋₂, S(O)_malquilo C₁₋₂;

ES 2 291 630 T3

R_c es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

R_d es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

5 X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nN(R_2)_2$;

X_1 es $N(R_{10})$, O , $S(O)_m$, o $CR_{10}R_{20}$;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

10

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

15

Z es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I) y (Ia), y a aquellos de Fórmula (II) y (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como se entenderá fácilmente, la diferencia entre compuestos de Fórmula (I) y (Ia) y aquellos de Fórmula (II) y (IIa) se encuentra en la insaturación del anillo de pirido-7-ona. Los términos R_1 , R_2 , X y R_3 respectivos son los mismos para ambos grupos dentro de la propia Fórmula, por ejemplo I y Ia. Para los fines de este documento, todo lo aplicable a la Fórmula (I) es aplicable también a la Fórmula (Ia) a menos que se indique otra cosa, y todo lo aplicable a la Fórmula (II) es aplicable también a la Fórmula (IIa) a menos que se

25

Adecuadamente, para los compuestos de Fórmula (I), y (Ia), R_1 es un arilo, o anillo de heteroarilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido. Los anillos de arilo o heteroarilo R_1 pueden estar sustituidos una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces, independientemente, por sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)OR_8$, $(CR_{10}R_{20})_vCOR_{a'}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)H$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, $(CR_{10}R_{20})_vOR_8$, $ZC(Z)R_{11}$, $NR_{10}C(Z)R_{11}$, o $NR_{10}S(O)_2R_7$.

30

Preferiblemente, R_1 es un resto arilo, más preferiblemente un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} halo-sustituido. Más preferiblemente, el anillo de fenilo está sustituido en la posición 2, 4, ó 6, o di-sustituido en la posición 2,4, tal como 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, o 2-metil-4-fluoro; o tri-sustituido en la posición 2,4,6 tal como 2,4,6-trifluoro. Otra realización preferida es la sustitución del anillo de fenilo en la posición 3, tal como con un derivado de halógeno, produciendo una 2,3-disustitución en posición 3, o una 3,4-disustitución.

35

Preferiblemente, cuando R_1 es un resto heteroarilo, el anillo no está unido al farmacóforo mediante uno de los heteroátomos, tal como nitrógeno para formar un anillo cargado. Por ejemplo, un anillo de piridinilo se uniría mediante un átomo de carbono para producir un resto 2-, 3- o 4-piridilo, que está opcionalmente sustituido.

40

Adecuadamente, v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

45

Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

Adecuadamente, $R_{a'}$ es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{5-7} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_vOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vNR_{10}S(O)_2R_7$ o $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; y en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

50

Adecuadamente, para los compuestos de Fórmula (II), y (IIa), R_1 es $Y-R_a$.

55

Adecuadamente, Y es $C(R_b)(R_d)$, $C(O)$, $N(R_d)$, $N(R_d)C(R_c)(R_d)$, oxígeno, $OC(R_c)(R_d)$, $S(O)_m$, o $S(O)_mC(R_c)(R_d)$.

Adecuadamente, R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , NR_c , hidroxilo, tio, alcoxi C_{1-2} , $S(O)_m$ alquilo C_{1-2} .

Adecuadamente, R_c es hidrógeno o alquilo C_{1-2} .

60

Adecuadamente, R_d es hidrógeno o alquilo C_{1-2} .

Adecuadamente, m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

65

Adecuadamente R_a es un anillo de arilo opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales para estos anillos son los mismos que para los anillos de arilo y heteroarilo R_1 de la Fórmula (I) y (Ia) como se ha indicado anteriormente.

ES 2 291 630 T3

Como se entenderá la diferencia entre los compuestos de Fórmula (I) y (II) se encuentra en la sustitución de R_1 . Los restantes grupos sustituyentes son los mismos y para los fines de este documento aplicables a las cuatro fórmulas a menos que se indique otra cosa.

5 Adecuadamente, cada uno de R_4 y R_{14} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros conteniendo dicho anillo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre o NR_9 .

10 Los restos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-4} , arilo y aril alquilo C_{1-4} pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces independientemente con halógeno, tal como fluoro, cloro, bromo o yodo; hidroxilo; alquilo C_{1-10} hidroxilo sustituido; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} halo sustituido; $S(O)_m$ alquilo, tal como metil tio, metil sulfinilo o metil sulfonilo; aldehídos ($-C(O)$), o una cetona, tal como $-C(O)R_6$, tal como $C(O)$ alquilo C_{1-10} o $C(O)$ arilo; amidas, tales como $C(O)NR_4R_{14'}$, o $NR_4C(O)$ alquilo C_{1-10} , o $NR_4C(O)$ arilo; $NR_4R_{14'}$, en la que cada uno de R_4 y $R_{14'}$ es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o en la que el $R_4R_{14'}$ pueden ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S; un grupo ciano, nitro, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , o cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, etc. o ciclopropil metilo; alquilo C_{1-10} halo sustituido, tal como CF_2CF_2H , CH_2CF_3 , o CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, en el que estos restos que contienen arilo pueden estar sustituidos también de una a dos veces por halógeno; hidroxilo; alquilo hidroxilo sustituido; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ alquilo; amino, alquil C_{1-4} amino mono y di-sustituido, tal como en el grupo $NR_4R_{14'}$; alquilo C_{1-4} , o CF_3 .

25 Cuando R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno se ciclan para formar un anillo, adecuadamente, dichos anillos incluyen, aunque sin limitación, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, y tiomorfolina (incluyendo la oxidación del azufre). El anillo puede estar opcionalmente sustituido, una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces, independientemente con halógeno, tal como fluoro, cloro, bromo o yodo; hidroxilo; alquilo C_{1-10} hidroxilo sustituido; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} halo sustituido; $S(O)_m$ alquilo, tal como metil tio, metil sulfinilo o metil sulfonilo; una cetona sobre el anillo ciclado ($-C(O)$), o una cetona o aldehído fuera del anillo ($-C(O)R_6$), tal como $C(O)$ alquilo C_{1-10} o $C(O)$ arilo; $NR_4R_{14'}$, en la que cada uno de R_4 y $R_{14'}$ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , o cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, etc. o ciclopropil metilo; alquilo C_{1-10} halo sustituido, tal como CF_2CF_2H , CH_2CF_3 , o CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, en los que estos restos que contienen arilo pueden estar sustituidos también de una a dos veces con halógeno; hidroxilo; alquilo hidroxilo sustituido; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ alquilo; amino, alquil C_{1-4} amino mono y di-sustituido, tales como en el grupo $NR_4R_{14'}$; alquilo C_{1-4} , o CF_3 .

40 Adecuadamente, R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} o NR_4R_{14} , exceptuando que los restos SR_5 son SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ son SO_2H y $S(O)R_5$ son SOH .

Adecuadamente, R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, heterociclil alquilo C_{1-10} , arilo, aril alquilo C_{1-10} , heteroarilo o heteroaril alquilo C_{1-10} , en los que estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos.

45 Adecuadamente, R_7 es alquilo C_{1-6} , arilo, aril alquilo C_{1-6} , heterociclilo, heterociclil alquilo C_{1-6} , heteroarilo, o heteroaril alquilo C_{1-6} ; y donde cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

50 Adecuadamente, R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{5-7} , arilo, aril alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil alquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_tOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_tNR_{10}S(O)_2R_7$, o $(CR_{10}R_{20})_tNR_4R_{14}$; y en los que los restos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril alquilo, heterociclilo y heterociclil alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

55 Adecuadamente, t es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.

Adecuadamente, R_9 es hidrógeno, $C(Z)R_6$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.

60 Adecuadamente, R_{10} y R_{20} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un alquilo C_{1-4} .

65 Adecuadamente, R_{11} es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{5-7} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil alquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_tOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_tNR_{10}S(O)_2R_7$, o $(CR_{10}R_{20})_tNR_4R_{14}$; y en los que los restos arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril alquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

ES 2 291 630 T3

Adecuadamente, R_3 es un resto alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-10} , arilo, aril alquilo C_{1-10} , heteroaril alquilo C_{1-10} , o heterociclicil alquilo C_{1-10} , estando dichos restos opcionalmente sustituidos una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces, independientemente con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halo-sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} alquilo C_{1-10} , halógeno, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$.

Preferiblemente los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, amino, o alquilo halo sustituido. Más preferiblemente, halógeno, o alquilo.

Preferiblemente, R_3 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo, o arilo. Más preferiblemente, R_3 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o arilo.

Preferiblemente, cuando R_3 es un resto arilo, es un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} halo-sustituido. Más preferiblemente, el anillo de fenilo está sustituido en la posición 2, 4, o 6, o di-sustituido en la posición 2,4, tal como 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, o 2-metil-4-fluoro; o tri-sustituido en la posición 2,4,6, tal como 2,4,6-trifluoro.

Adecuadamente, n es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nN(R_2)_2$. Preferiblemente X es R_2 , OR_2 , $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nN(R_2)_2$. Preferiblemente, cuando X es R_2 , entonces R_2 es el resto $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, o $C(A_1)(A_2)(A_3)$.

Adecuadamente, R_2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, un resto alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquil C_{3-7} alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterociclicilo opcionalmente sustituido, heterociclicil alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o R_2 es el resto $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, o $C(A_1)(A_2)(A_3)$.

Los restos R_2 , excepto hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, preferiblemente de 1 a 4 veces, independientemente con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halo-sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} alquilo C_{1-10} , halógeno, $-C(O)$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$.

Adecuadamente X_1 es $N(R_{10})$, O , $S(O)_m$, o $CR_{10}R_{20}$. Más preferiblemente, X_1 es $N(R_{10})$, u O .

Adecuadamente, q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, A_1 , es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, A_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, A_3 es hidrógeno o es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.

Los restos A_1 , A_2 , y A_3 alquilo C_{1-10} pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, independientemente, preferiblemente de 1 a 4 veces, con halógeno, tal como cloro, fluoro, bromo, o yodo; alquilo C_{1-10} halo-sustituido, tal como CF_3 , o CHF_2CF_3 ; alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} alquilo C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$.

Preferiblemente, uno o más de A_1 a A_3 está sustituido con $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$. Más preferiblemente, R_6 es hidrógeno.

Un grupo $C(A_1)(A_2)(A_3)$ preferido es $CH(CH_2OH)_2$, o $C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $X_1(CR_{10}R_{20})_qCH(CH_2OH)_2$, o $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(CH_3)(CH_2OH)_2$, X_1 es preferiblemente oxígeno o nitrógeno.

Como se usa en este documento, "opcionalmente sustituido" a menos que se defina específicamente significará grupos tales como halógeno, tales como fluoro, cloro, bromo o yodo; hidroxilo; alquilo C_{1-10} hidroxilo sustituido; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} halo sustituido; $S(O)_m$ alquilo, tal como metil tio, metil sulfonilo o metil sulfonilo; $-C(O)$; NR_4R_{14} , en la que cada uno de R_4 y R_{14} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , tal como alquil C_{1-4} amino mono- o disustituido o en la que R_4R_{14} puede ciclarse junto con el nitrógeno al que están unidos para

ES 2 291 630 T3

formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O/N/S; un grupo alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , o cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, etc. o ciclopropil metilo; alquilo C_{1-10} halo sustituido, tal como CF_2CF_2H , o CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, en el que estos restos que contienen arilo pueden estar sustituidos también de una a dos veces con halógeno; hidroxilo; alquilo hidroxilo sustituido; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ alquilo; amino, alquil C_{1-4} amino mono- y di-sustituido, tal como en el grupo NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-4} , o CF_3 .

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas las conocen bien los especialistas en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico.

Además, pueden formarse también sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Los cationes farmacéuticamente aceptables adecuados los conocen bien los especialistas en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amonio cuaternario.

El término “halo” o “halógenos” se usa en este documento para referirse a los halógenos, cloro, fluoro, bromo y yodo.

El término “alquilo C_{1-10} ” o “alquilo” o “alquilo- $_{1-10}$ ” se usa en este documento para referirse a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que la longitud de cadena esté limitada de otra manera, que incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y similares.

El término “cicloalquilo” se usa en este documento para referirse a radicales cíclicos, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, incluyendo, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término “cicloalqueno” se usa en este documento para referirse a radicales cíclicos, preferiblemente de 5 a 8 carbonos, que tienen al menos un enlace, que incluyen, aunque sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

El término “alqueno” se usa en este documento en todas sus apariciones para referirse a un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de cadena se limite a ello, incluyendo, aunque sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término “arilo” se usa en este documento para referirse a fenilo y naftilo.

El término “heteroarilo” (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como “heteroariloxi”, o “heteroaril alquilo”) se usa en este documento para referirse a un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O o S, tal como, aunque sin limitación, pirrol, pirazol, furano, pirano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, uracilo, oxadiazol, oxazol, isoxazol, oxatiadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, indazol, imidazol, o bencimidazol.

El término “heterociclilo” (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como “heterociclilalquilo”) se usa en este documento para referirse a un sistema de anillo de 4-10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O, S, o $S(O)_m$, y m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2; tal como, aunque sin limitación, las versiones saturadas o parcialmente saturadas de los restos heteroarilo como se han definido anteriormente, tales como tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluyendo las versiones oxidadas del resto azufre), pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina (incluyendo las versiones oxidadas del resto azufre), o imidazolidina.

El término “aralquilo” o “heteroarilalquilo” o “heterociclilalquilo” se usa en este documento para referirse a alquilo C_{1-4} como se ha definido anteriormente unido a un resto arilo, heteroarilo o heterociclilo como también se ha definido en este documento a menos que se indique de otra manera.

El término “sulfinilo” se usa en este documento para referirse al óxido $S(O)$ del sulfuro correspondiente, el término “tio” se refiere al sulfuro, y el término “sulfonilo” se refiere al resto $S(O)_2$ totalmente oxidado.

El término “arofilo” se usa en este documento para referirse a $C(O)Ar$, en el que Ar es como fenilo, naftilo, o derivado de aril alquilo como se ha definido anteriormente, incluyendo dicho grupo, aunque sin limitación, bencilo y fenetilo.

ES 2 291 630 T3

El término “alcanofilo” se usa en este documento para referirse a C(O) alquilo C₁₋₁₀ en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, regioisómeros, o diastereómeros. Estos compuestos pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos individuales, isómeros, y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos ejemplificados de los compuestos de esta invención incluyen los racematos, o las formas ópticamente activas de los compuestos de los ejemplos de trabajo en este documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Procedimientos de fabricación

Los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) pueden obtenerse aplicando procedimientos de síntesis, descritos en este documento. La síntesis proporcionada es aplicable para producir compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) que tienen diversos grupos R₁, R₂, Y, X, y R₃ diferentes que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes opcionales que se protegen adecuadamente, para conseguir compatibilidad con las reacciones perfiladas en este documento. La desprotección posterior, en estos casos, da después compuestos de la naturaleza generalmente descrita. Aunque en este documento se muestra una fórmula particular con grupos sustituyentes particulares, la síntesis es aplicable a todas las fórmulas y a todos los grupos sustituyentes en este documento.

Una vez que los núcleos se han establecido, pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) aplicando técnicas convencionales para interconversión del grupo funcional, bien conocidas en la técnica. Por ejemplo: C(O)NR₄R₁₄ a partir de CO₂CH₃ calentando con HNR₄R₁₄ en CH₃OH con o sin cianuro metálico o trimetil aluminio catalítico o estequiométrico, por ejemplo NaCN; OC(O)R₃ a partir de OH con por ejemplo, ClC(O)R₆, en bases tales como trietilamina y piridina; NR₁₀-C(S) NR₄R₁₄ a partir de NHR₁₀ con un alquilisotiocianato, o ácido tiocianico y ClC(S)NR₄R₁₄; NR₁₀C(O)OR₆ a partir de NHR₁₀ con un cloroformiato de alquilo o arilo; NR₁₀C(O)NR₄H a partir de NHR₁₀ por tratamiento con un isocianato, por ejemplo R₄N=C=O; NR₁₀-C(O)R₆ a partir de NHR₁₀ por tratamiento con Cl-C(O)R₆ en piridina; C(=NR₁₀)NR₄R₁₄ a partir de C(NR₄R₁₄)S con H₃NR₁₀+OAc- calentando en alcohol; C(NR₄R₁₄)SR₆ a partir de C(S)NR₄R₁₄ con R₆-I en un disolvente inerte, por ejemplo acetona; NR₁₀SO₂R₇ a partir de NHR₁₀ por tratamiento con ClSO₂R₇ calentando en bases tales como piridina; NR₁₀C(S)R₆ a partir de NR₁₀C(O)R₆ por tratamiento con reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro]; NR₁₀SO₂CF₃ a partir de NHR₁₀ con anhídrido trifílico y base en los que R₃, R₆, R₁₀, R₄ y R₁₄ son como se han definido en la Fórmula (I) en este documento.

Los precursores de los grupos R₁, R₂ y R₃, pueden ser otros grupos R₁, R₂ y R₃, etc. que pueden interconvertirse aplicando técnicas convencionales para interconversión del grupo funcional. Por ejemplo en los que un resto es un alquilo C₁₋₁₀ halo sustituido puede convertirse en el derivado de alquil C₁₋₁₀ N₃ correspondiente reaccionando con una sal de azida adecuada, y posteriormente si se desea puede reducirse al compuesto alquil C₁₋₁₀ NH₂ correspondiente, que a su vez puede hacerse reaccionar con R₇S(O)₂X en la que X es halo (por ejemplo, cloro) para producir el compuesto alquil C₁₋₁₀NHS(O)₂R₇ correspondiente.

Como alternativa cuando el resto es un alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido puede hacerse reaccionar con una amina R₄R₁₄NH para producir el compuesto alquil C₁₋₁₀ NR₄R₁₄ correspondiente, o puede hacerse reaccionar con una sal de metal alcalino de R₇SH para producir el compuesto alquil C₁₋₁₀ SR₇ correspondiente.

Como se ha indicado anteriormente, puede ser deseable durante la síntesis de los compuestos de esta invención, derivatizar los grupos funcionales reactivos en la molécula que experimenta la reacción para evitar reacciones secundarias no deseadas. Los grupos funcionales tales como hidroxilo, amino, y grupos ácido típicamente se protegen con los grupos adecuados que pueden retirarse fácilmente removed cuando se desee. Los grupos protectores habituales adecuados para usar con grupos hidroxilo y grupos nitrógeno se conocen bien en la técnica y se describen en muchas referencias, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene *et al.*, John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York, (2ª edición, 1991 o la versión anterior de 1981). Los ejemplos adecuados de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos formadores de éter tales como grupos bencilo y arilo, tales como *tert*-butoxicarbonil (Boc), silil éteres, tales como t-butildimetilo o t-butildifenilo, y alquil éteres, tales como metilo conectado mediante una cadena de alquilo de enlace variable, (CR₁₀R₂₀)_n. Los grupos protectores de amino pueden incluir bencilo, arilo tal como grupos acetilo y trialkilsililo. Los grupos ácido carboxílico se protegen típicamente por conversión a un éster que puede hidrolizarse fácilmente, por ejemplo, tricloroetilo, *tert*-butilo, bencilo y similares.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) pueden obtenerse de una manera conocida, por ejemplo por tratamiento de las mismas con una cantidad apropiada de ácido en presencia de un disolvente adecuado.

En el siguiente esquema se muestra una ilustración de la preparación de los compuestos de la presente invención. Para los fines de este documento, los compuestos de los Esquemas I y II se muestran con un grupo S-metilo, o S(O)₂-metilo que se considera representativo del grupo S(O)_m-Rg, como se describe en las siguientes fórmulas.

ES 2 291 630 T3

El material de partida 1-Esquema I puede obtenerse a partir de la 4,6-dihidroxi-2-metilmercaptopyrimidina disponible en el mercado mediante procedimientos bibliográficos conocidos, tales como los indicados en Santilli *et al.*, J. Heterocycl. Chem. (1971), 445-53, en los que se usan POCl_3 y DMF.

5 El intermedio 2-Esquema I se produjo por dos rutas diferentes. En la primera ruta, el acoplamiento de dicloro aldehído 1-Esquema I con aril aminas en presencia de NaH en DMSO (Santilli *et al.*, J. Heterocycl. Chem. (1971), 445-53) dio el compuesto deseado 2-Esquema I junto con la imina 13-Esquema I. La imina se convirtió en el aldehído 2-Esquema I por tratamiento con HCl acuoso en THF. La conversión de 1-Esquema I en 2-Esque-
10 ma I puede conseguirse también usando trietilamina y la amina deseada en cloroformo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción fue muy eficaz para una serie de alquil aminas (rendimiento del 78-95%). Para aril aminas, fueron necesarias temperaturas elevadas (reflujo) y un mayor tiempo de reacción (24 horas) para que se completara la reacción. El uso de la base podría omitirse cuando se usaban 3 o más equivalentes de amina. Otras bases adecuadas, incluyen, aunque sin limitación, piridina, diisopropil etilamina o pirrolidina, que puede usarse también en un disolvente orgánico apropiado, incluyendo, aunque sin limitación, THF, éter dietílico o dioxano.
15 no.

En la segunda ruta, el nitrilo 9-Esquema I se preparó en tres etapas a partir del aldehído 1-Esquema I (Santilli *et al.*, J. Heterocycl. Chem. (1971), 445-53). El acoplamiento del dicloro nitrilo 9-Esquema I con aril aminas en presencia de NaH en DMSO dio el compuesto deseado 10-Esquema I. Pueden usarse también otras bases adecuadas tales como piridina, diisopropil etil-amina, o sodio en un disolvente orgánico apropiado tal como THF, DMF o dioxano. La producción y uso del nitrilo 9-Esquema-I puede encontrarse también en PCT/US01/06688, presentada el 2 de marzo de 2001, publicada como WO 01/64679.

El nitrilo 10-Esquema I se redujo fácilmente con DIBAL en diclorometano a temperatura ambiente (Boschelliat *et al.*, J. Med. Chem. (1998), 4365-4377) dando 2-Esquema I deseado junto con la imina no sustituida 13-Esquema I (R=H). Esta última se hidrolizó a 2-Esquema I *in situ* con HCl. Otros agentes reductores, tales como hidruro de litio y aluminio, Ni R_2 , o SnCl_2 , pueden utilizarse en un disolvente orgánico apropiado tal como THF, éter dietílico o dioxano para realizar la conversión de 10-Esquema I a 2-Esquema I.

El aldehído 2-Esquema I se acopló a ácido arilbórico en condiciones de acoplamiento de Suzuki, usando un catalizador de paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dando rendimientos de buenos a excelentes de 3-Esquema I. Como alternativa, la reacción de acoplamiento de bi-arilo de 2-Esquema I puede realizarse usando aril o heteroaril organocinc, organocobre, organestaño, u otros reactivos organometálicos conocidos dando productos bi-arilo de acoplamiento cruzado tales como 3-Esquema I [véase por ejemplo Solberg, J.; Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989,62-68]. El desplazamiento del cloro en 2-Esquema I puede conseguirse también con nucleófilos de nitrógeno [para aminaciones relacionadas véanse las Patentes de Estados Unidos 3.631.045 y 3.910.913], nucleófilos de azufre, [véase Tumkevicius, S. Liebigs Ann. 1995, 1703-1705], nucleófilos de oxígeno, o nucleófilos de alquilo.

3-Esquema I se convirtió después en piridopirimidinona 5-Esquema I por uno de tres procedimientos. El primer procedimiento usaba la reacción de Wittig, modificada por Homer-Emmons, convirtiendo 3-Esquema I en 4-Esquema I. En esta reacción, el aldehído 3-Esquema I se trató con un iluso de fósforo adecuado, tal como fosfonoacetato de trietilo o dietilfosfonoacetato de metilo, dando el intermedio olefina 4-Esquema I. La reacción se realizó a reflujo, en una base adecuada tal como hidruro sódico, metóxido sódico, o hidróxido sódico, y en un disolvente orgánico adecuado tal como éter dietílico, dioxano o etanol. La conversión de 3-Esquema I en 4-Esquema I puede realizarse también usando la reacción de olefinación de Peterson, o una reacción de olefinación basada en aldol que utiliza anhídrido acético, ácido malónico y sus monoalquil ésteres, o acetato de etilo.

Calentando 4-Esquema I en tolueno a 220°C en un tubo cerrado herméticamente (Matyus *et al.* Heterocycles (1985), 2057-64), seguido de retirada del disolvente, dio el producto deseado 5-Esquema I. Esta reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada tal como DBU o diisopropil etil amina, piridina, bi(trimetilsilil)amiduro de litio, o LDA y en un disolvente orgánico apropiado tal como un hidrocarburo orgánico, cresol, dioxano, DMF, piridina, o xileno.

El segundo procedimiento usaba una reacción de Horner-Emmons con modificación de Still (Still *et al.*, Tetrahedron Lett. (1983), 4405-8; Jacobsen *et al.*, Tetrahedron (1994), 4323-34) para producir una mezcla del producto 5-Esquema I deseado y el isómero trans 4-Esquema I. El isómero trans 4-Esquema I se aisló y se convirtió en el producto deseado 5-Esquema I calentando a 220°C en tolueno en un tubo cerrado herméticamente como se ha descrito anteriormente.

El tercer procedimiento implicaba acetilación de 3-Esquema I, seguido de la condensación de aldol intramolecular, promovida por un agente acetilante (tal como anhídrido acético, cloruro de acetilo, o un ceteno) y una base adecuada (tal como piridina, diisopropil etilamina, o pirrolidina), para generar 5-Esquema I con muy buen rendimiento. El tercer procedimiento es óptimo cuando R_3 es un arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo. Cuando R_3 es un sustituyente arilalquilo, o heteroarilalquilo no está claro que la reacción forme el intermedio clave de Fórmula (VII), como se muestra a continuación (3a-Esquema II), que puede aislarse opcionalmente, como se muestra en el Esquema II a continuación. Los compuestos de Fórmula (VII) preferiblemente no se aíslan si no que se hacen reaccionar adicionalmente

ES 2 291 630 T3

con una base o con calor para ciclarlos a 5-Esquema-I. El primer y segundo procedimientos deben utilizarse para todos los demás restos R_3 .

La oxidación del sulfuro 5-Esquema I a la sulfona 6-Esquema I se realizó usando ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) con un alto rendimiento y pureza. Los procedimientos de oxidación adecuados para usar en este documento incluyen el uso de uno o dos equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) u Oxone[®] dando los sulfóxidos o sulfonas. La oxidación de los sulfuros a sulfóxidos o sulfonas puede realizarse también mediante OsO_4 y N-óxido de amina terciaria catalítico, peróxido de hidrógeno, otros perácidos, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, permanganato de potasio y cinc, persulfato potásico, e hipoclorito sódico.

Los desplazamientos de las sulfonas 6-Esquema I a los productos finales 7-Esquema-I se realizaron normalmente con un exceso de amina en N-metilpirrolidina (Barvian *et al.*, J. Med. Chem. (2000), 4606-4616). Un amplio intervalo de aminas primarias experimentaron esta reacción con rendimientos excelentes. En algunos casos (en O-desplazamiento o formación de sulfonamida) se preparó un anión del nucleófilo con base (normalmente hidruro sódico) en dimetilformamida y después se añadió a la sulfona. Los rendimientos para estas reacciones normalmente fueron menores. Análogamente, se ha informado en la bibliografía que las sulfonas y sulfóxidos relacionados de los compuestos en este documento en los que X es SO -alquilo o SO_2 -alquilo se desplazan por una gran diversidad de nucleófilos. Por lo tanto los análogos de los compuestos en este documento en los que X es un alquilo sulfona o sulfóxido pueden ser desplazados por alquilaminas primarias y secundarias sin catálisis básica adicional, preferiblemente en un disolvente aprótico polar, tal como, aunque sin limitación, N-metil pirrolidin-2-ona (NMP), y a temperaturas variables que depende de la nucleofilicidad de la amina. Por ejemplo, el desplazamiento de la sulfona de análogos de compuestos de Fórmula (I) con etanolamina, en NMP, ocurrió en 30 min. a 65°C, mientras que una amina con más impedimentos estéricos tal como tris(hidroximetil)-aminometano puede requerir temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados (80°C durante un tiempo de reacción de 24 horas). La sulfona puede desplazarse también con una arilamina, o heteroarilamina sustituida a temperaturas elevadas, que en ocasiones requieren la formación del arilo o anión heteroarilamina con hidruro sódico, u otra base adecuada, en DMSO. Además, los análogos de sulfóxido de compuestos de Fórmula (I) pueden desplazarse fácilmente con sales aluminio de aril o heteroaril aminas como se ha descrito anteriormente en la bibliografía de patente (documento WO 99/32121). Análogamente, los análogos de sulfona y sulfóxido de Fórmula (I) y (Ia) pueden desplazarse con aril o heteroaril o alquil tioles o alquil o aril o heteroaril alcoholes. Por ejemplo los análogos de (I) que contienen sulfonas como los sustituyentes X pueden desplazarse con alcóxido sódico en el alcohol, o como alternativa pueden generarse nucleófilos reactivos alcóxido o fenóxido a partir del alcohol o fenol con una base adecuada tal como sodio, NaH o bistrimetilsilil amiduro sódico en un disolvente aprótico polar tal como DMSO, o ejecutarse como una reacción pura. Análogamente, las sulfonas relacionadas con la Fórmula (I) y (Ia), por ejemplo, pueden desplazarse sobre nucleófilos de carbono tales como reactivos de Grignard de arilo o alquilo o compuestos organometálicos relacionados tales como organo litio, cinc, estaño o boro. Estas reacciones pueden requerir, en algunos casos, catálisis con metales de transición tal como con catalizadores de Pd o Ni. El desplazamiento de 2-pirimidina sulfonas relacionadas con cianuro, aniones malonato, enolatos desactivados, o nucleófilos C heterocíclicos tales como anión 1-metilimidazol, por generación del anión con NaH u otra base adecuada en THF también tiene precedentes (véase, por ejemplo, Chem Pharm Bull. 1987, 4972-4976). Por ejemplo, los análogos de compuestos de Fórmula (I) y (Ia) en las que X es una alquil sulfona pueden desplazarse con el anión de 1-metil imidazol, generado por tratamiento de 1-metil imidazol con n-butillitio en un disolvente tal como THF a temperaturas de aproximadamente -70°C, dando el producto C-alquilado sustituido sobre el imidazol C-2.

Para los fines de este documento, los compuestos de Formulas (I), (Ia), (II) y (IIa) en los que X es R_2 o $NHS(O)_mR_2$ pueden obtenerse a partir de los compuestos de 6-Esquema I por desplazamiento de la sulfona usando la funcionalidad "X" apropiada como se ha definido en la Fórmula (I) y (Ia). Para obtener compuestos de Formulas (I), (Ia), (II) y (IIa) en las que X es $S(O)_mR_2$ y R_2 es distinto de metilo, el desplazamiento de la sulfona en el compuesto 6-Esquema I correspondiente por tiol (R_2SH) y después seguido de oxidación, si se desea, con un agente oxidante apropiado, tal como MCPBA, o $KMnO_4$. Los procedimientos de oxidación adecuados para usar en este documento incluyen el uso de un oxidante tal como uno o dos equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico u Oxone[®] dando los sulfóxidos o sulfonas. La oxidación de los sulfuros a sulfonas puede efectuarse también mediante OsO_4 y N-óxido de amina terciaria catalítico. Otros procedimientos para la oxidación de sulfuro incluyen el uso de peróxido de hidrógeno, otros peróxidos, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, permanganato de potasio y cinc, persulfato potásico, e hipoclorito sódico.

8-Esquema I puede prepararse también calentando el éster *trans* 4-Esquema I en alcohol en presencia del alcóxido sódico correspondiente. El roto de esta reacción fue muy alto para alcoholes primarios, pero se necesitaron tiempos de reacción más largos para alcoholes secundarios. Los alcóxidos sódicos pueden prepararse fácilmente a partir del alcohol y base correspondientes, tales como sodio o hidruro sódico.

La reducción del éster *trans* 4-Esquema I con Sml_2 da el análogo reducido 11-Esquema I. Esta reducción puede realizarse también en presencia de otros agentes reductores tales como hidrógeno gas, litio en amoniaco líquido, magnesio o borohidruro sódico en el disolvente orgánico apropiado tal como THF, etanol o éter dietílico.

La ciclación del éster 11-Esquema I puede realizarse utilizando metóxido sódico en metanol dando el análogo reducido 12-Esquema I. Otras bases orgánicas, tales como sodio, etóxido sódico o TEA pueden usarse en un disolvente orgánico apropiado tal como metanol, etanol o dioxano. El producto 12-Esquema I puede obtenerse tam-

ES 2 291 630 T3

bién calentando el éster 11-Esquema I a 150°C en un disolvente orgánico apropiado, tal como tolueno, xileno o isopropanol.

5

Esquema I

10

15

20

25

30

35

40

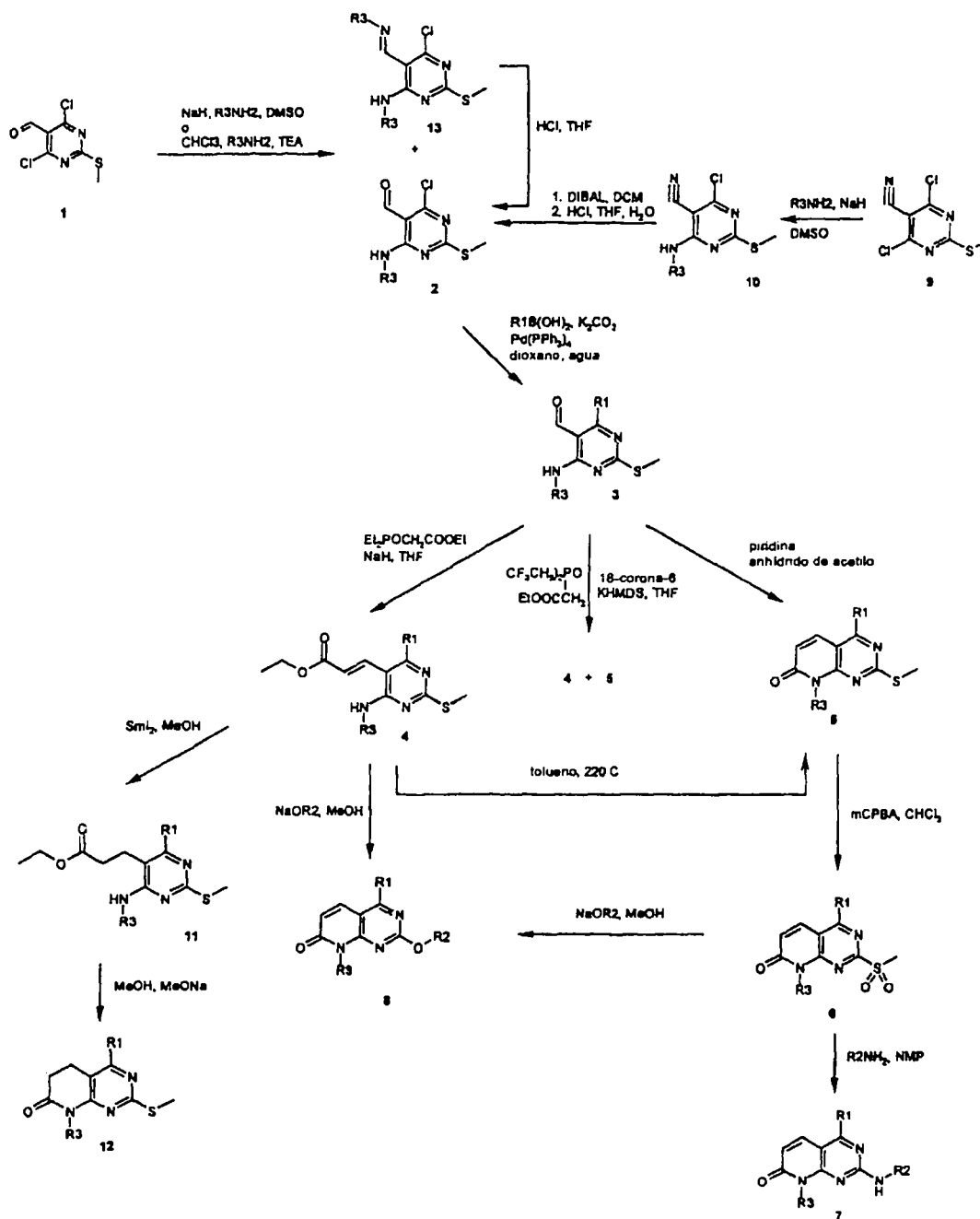
45

50

55

60

65



Procedimientos adicionales para producir intermedios similares a los de este documento, que el especialista habitual puede encontrar, pueden encontrarse en el documento WO 99/41253, ahora Patente de Estados Unidos 6.200.977; documentos US 6.153.619; US 6.268.310; US 5.468.751; US 5.474.996; y EP 1 040 831.

En el Esquema II a continuación se muestra una ilustración de una preparación alternativa de compuestos de Fórmula (VII) de la presente invención, y se ha descrito anteriormente.

5

Esquema II

10

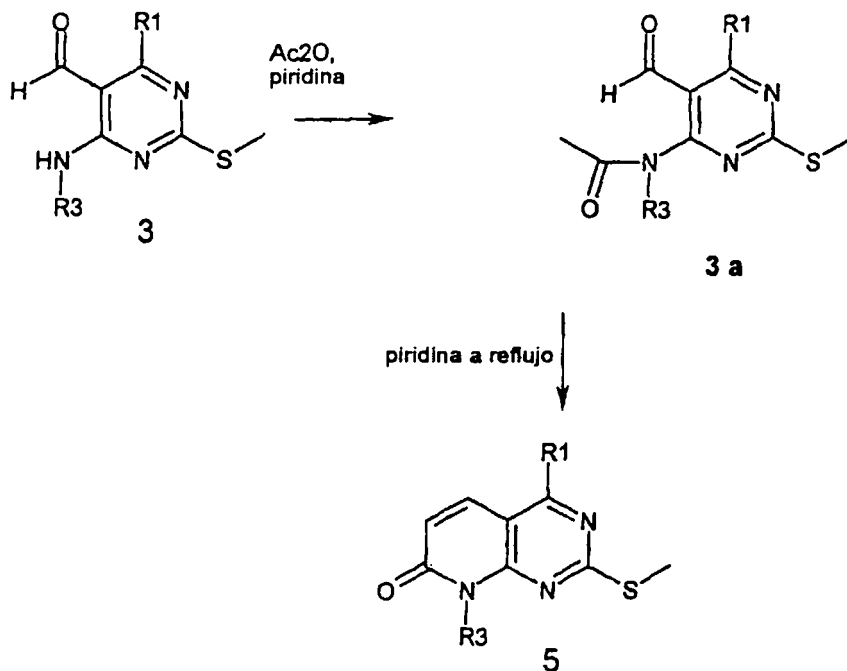
15

20

25

30

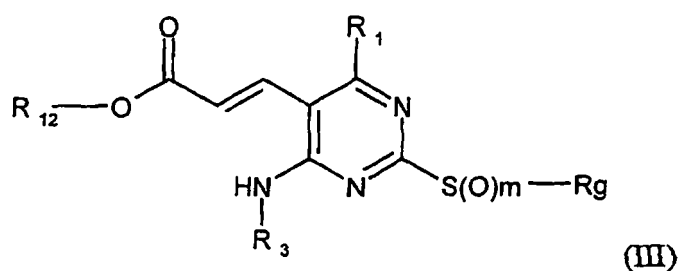
35



Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula (III)

40

45



50

en la que

R₁ es un anillo de arilo o heteroarilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido;

55

R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, estando dichos restos opcionalmente sustituidos;

R₁₂ es un alquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, o arilalquilo;

60

M es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2; y

R_g es un alquilo C₁₋₄.

65

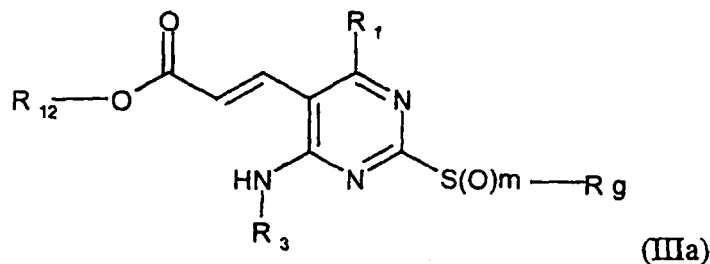
Preferiblemente, R_g es un alquilo C₁₋₄, y más preferiblemente metilo.

Preferiblemente, m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2, Más preferiblemente m es 0 o 2.

ES 2 291 630 T3

Preferiblemente, R_1 , es un resto arilo, más preferiblemente un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_{1-4} , o alquilo C_{1-4} halo-sustituido. Más preferiblemente, el anillo de fenilo está sustituido independientemente en las posiciones 2, 4, o 6, o di-sustituido en las posiciones 2,4, tal como 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, 2,4,6-trifluoro, o 2-metil-4-fluoro. Más preferiblemente, el anillo de fenilo está sustituido independientemente en la posición 3, 2,3-disustituido o 3,4-disustituido, tal como con fluoro o cloro.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula (IIIa)



en la que

R_1 es el resto YR_d ;

Y es $C(R_b)(R_d)$, $C(O)$, $N(R_d)$, $N(R_d)C(R_c)(R_d)$, oxígeno, $OC(R_c)(R_d)$, $S(O)_m$, o $S(O)_mC(R_c)(R_d)$;

R_a es un anillo de arilo o heteroarilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido;

R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , NR_c , hidroxilo, tio, alcoxi C_{1-2} , $S(O)_m$ alquilo C_{1-2} ;

R_c es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

R_d es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2; y

R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterociclilo, o un resto heterociclil alquilo C_{1-10} , estando dichos restos opcionalmente sustituidos;

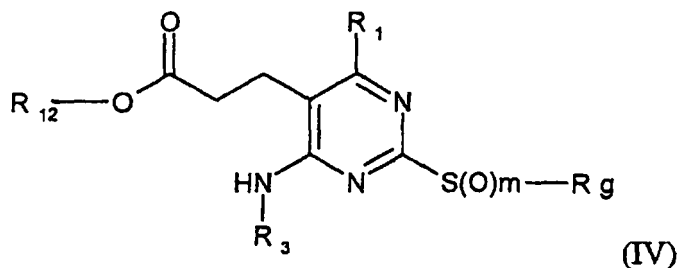
R_{12} es un alquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, o arilalquilo;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2; y

R_g es un alquilo C_{1-4} .

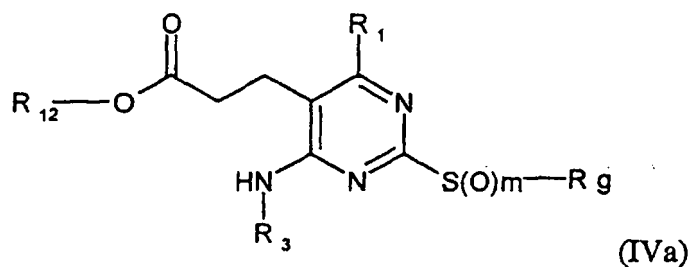
Los sustituyentes de los compuestos de Fórmula (III) y (IIIa), y (IV) y (IVa) a continuación siguen las preferencias de los compuestos finales de Fórmula (I) o (II) en este documento, respectivamente.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula (IV)



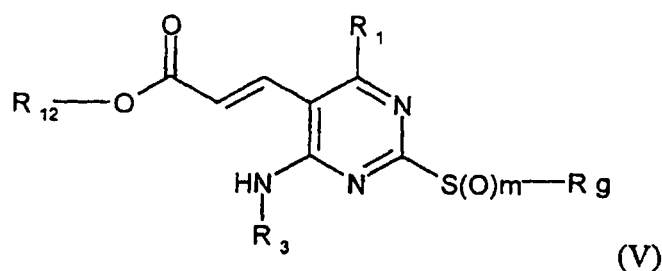
en la que R_1 , R_3 , R_{12} , m y R_g son como se han definido para la Fórmula (III) anterior.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula (IVa)



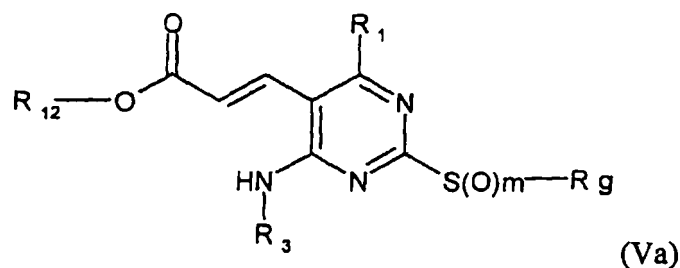
15 en la que R₁, R₃, R₁₂, m y R_g son como se han definido para la Fórmula (IIIa) anterior.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula (IV)



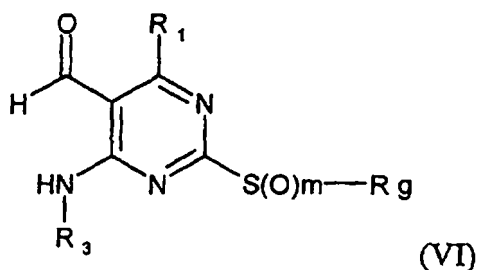
30 en la que R₁, R₃, R₁₂, m y R_g son como se han definido para la Fórmula (III) anterior.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula (IVa)



45 en la que R₁, R₃, R₁₂, R_g y m son como se han definido para la Fórmula (IIIa) anterior.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula



60 en la que

R₁ es un halógeno, un arilo opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo opcionalmente sustituido;

65 R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, o un resto heterociclilalquilo C₁₋₁₀, estando dichos restos opcionalmente sustituidos; con la condición de que cuando R₃ es hidrógeno, entonces R₁, es distinto de cloro;

ES 2 291 630 T3

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2; y

R_g es un alquilo C₁₋₄.

5 Preferiblemente, R₁ es un halógeno, más preferiblemente cloro, o un resto arilo, más preferiblemente un anillo de fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces independientemente con halógeno, alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ halo-sustituido. Más preferiblemente, el anillo de fenilo está sustituido en las posiciones 2, 4, o 6, o di-sustituido en las posiciones 2,4, tal como 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, 2,4,6-trifluoro, o 2-metil-4-fluoro. Como alternativa, el anillo de fenilo está sustituido independientemente en la posición 3, 2,3-disustituido o 3,4-disustituido, tal como con fluoro
10 o cloro.

Preferiblemente, R₃ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo, o arilo.

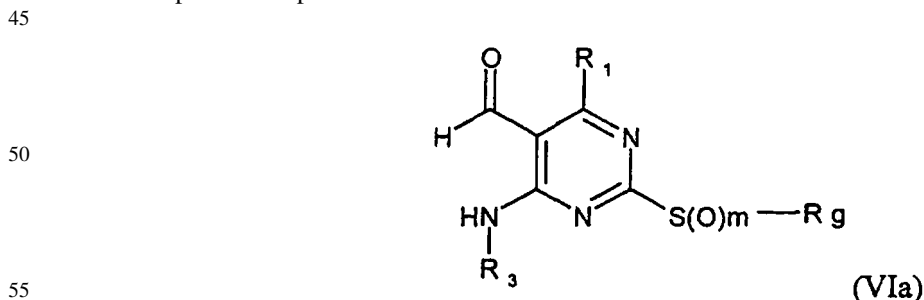
15 Preferiblemente, los sustituyentes R₃ opcionales se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇ alquilo C₁₋₁₀, halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₄R₁₄, o (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇.

20 Más preferiblemente, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente entre halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, o alquilo halo sustituido.

Los compuestos de Fórmula (VI) ejemplares incluyen, aunque sin limitación:

25 4-(2,4-difluoro-fenil)-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído;
4-(2,4-difluoro-fenil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído;
30 4-(2-fluorofenil)-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído;
4-(4-fluorofenil)-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído;
35 4-(2-fluorofenil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído;
4-(2,4-Difluoro-fenil)-6-(4-fluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído;
4-(2,4-difluoro-fenil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído;
40 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído; o
4-(2,4-difluorofenil)-6-(2,3-difluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula



en la que

60 R₁ es YR_a;

Y es C(R_b)(R_d), C(O), N(R_d), N(R_d)C(R_c)(R_d), oxígeno, OC(R_c)(R_d), S(O)_m, o S(O)_mC(R_c)(R_d);

R_a es un anillo de arilo o heteroarilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido;

65 R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, NR_c, hidroxi, tio, C₁₋₂ alcoxi, S(O)_malquilo C₁₋₂;

R_c es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

ES 2 291 630 T3

R_d es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2; y

5 R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} alquilo, arilo, aril alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril alquilo C_{1-10} , heterociclilo, o un resto heterocicliclalquilo C_{1-10} , estando dichos restos opcionalmente sustituidos;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2; y

10 R_g es un alquilo C_{1-4} .

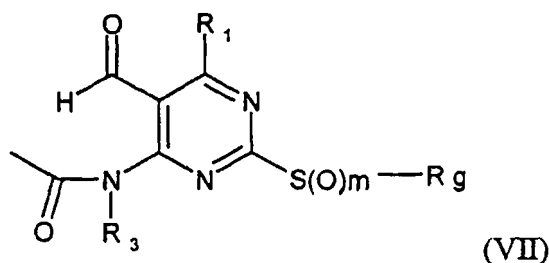
Preferiblemente, como se ha indicado anteriormente, los sustituyentes de los compuestos de Fórmula (VI) y (VIa) siguen los de los compuestos finales de Fórmula (I), y (II) en este documento.

15 Los compuestos de Fórmula (VI) ejemplares incluyen, aunque sin limitación, 4-(2-Cloro-fenilamino)-2-metilsulfanil-6-fenoxi-pirimidina-5-carbaldehído.

Otro aspecto de esta invención son nuevos intermedios de Fórmula (VII)

20

25



30

en la que

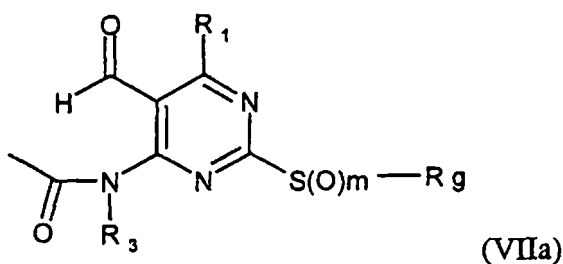
35

R_1 es como se ha definido anteriormente para compuestos de Fórmula (I), y R_3 , R_g , y m es un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, como se ha definido para los compuestos de Fórmula (III).

Otro aspecto de esta invención son nuevos intermedios de Fórmula (VIIa)

40

45



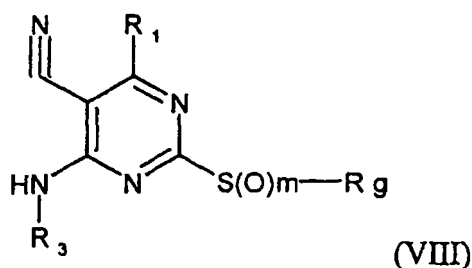
50 en la que

R_1 es como se ha definido anteriormente para los compuestos de Fórmula (II), y R_3 , R_g , y m es un arilo opcionalmente sustituido o resto heteroarilo, como se ha definido para los compuestos de Fórmula (IIIa).

55 Otro aspecto de la presente invención son los nuevos intermedios de fórmula

60

65



ES 2 291 630 T3

en la que

R₁ es un halógeno;

5 R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterociclilo, o un resto heterociclil alquilo C₁₋₁₀, estando dichos restos opcionalmente sustituidos; con la condición de que cuando R₃ es hidrógeno, entonces R₁ es distinto de cloro;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2; y

10

R_g es a alquilo C₁₋₄.

Preferiblemente R₁ es un halógeno, más preferiblemente cloro.

15 Adecuadamente, los sustituyentes R₃ son los mismos que los de los compuestos de Formulas (I) y (II) en este documento.

Son compuestos de Fórmula (I) y (Ia) representativos:

20 8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

4,8-Bis-(2,4-difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

25 8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona;

8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

4-(2-fluoro-fenil)-8-(2,4-difluoro-fenil)-2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

30

4-(2,4-Difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-fenil)-2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

4,8-Bis-(2,4-difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

35 8-(2,4-Difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; o

8-(2,3-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de Fórmula (I) y (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier patología en un ser humano, u otro mamífero, que exacerba o está provocada por una producción de citoquina excesiva o no regulada por las células de dicho mamífero, tales como, aunque sin limitación, monocitos y/o macrófagos.

45

Para los fines de este documento, todos los compuestos de Fórmula (I) y (Ia) se denominarán compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique otra cosa.

50 Los compuestos de Fórmula (I) son capaces de inhibir citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-8, y TNF y pueden usarse, por lo tanto, en terapia. IL-1, IL-6, IL-8 y TNF afectan a una gran diversidad de células y tejidos y estas citoquinas, así como otras citoquinas derivadas de leucocitos, son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una gran diversidad de patologías y afecciones. La inhibición de estas citoquinas pro-inflamatorias es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchas de estas patologías.

55

Los compuestos de Fórmula (I) son capaces de inhibir proteínas pro-inflamatorias inducibles, tales como COX-2, denominada también por otros muchos nombres tales como prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2) y, por lo tanto, pueden usarse en terapia. Estos mediadores lipídicos pro-inflamatorias de la ruta de la ciclooxigenasa (CO) son producidos por la enzima COX-2 inducible. La regulación, por lo tanto de COX-2 que es responsable de estos productos derivados de ácido araquidónico, tales como prostaglandinas afecta a una gran diversidad de células y tejidos que son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una gran diversidad de patologías y afecciones. La expresión de COX-1 no se efectúa por los compuestos de Fórmula (I). Esta inhibición selectiva de COX-2 puede aliviar o evitar la propensión ulcerogénica asociada con la inhibición de COX-1 inhibiendo así las prostaglandinas esenciales para efectos citoprotectores. De esta manera, la inhibición de estos mediadores pro-inflamatorios es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchas de estas patologías. Más particularmente estos mediadores inflamatorios, en particular prostaglandinas, se han visto implicados en el dolor, tal como en la sensibilización de receptores de dolor, o edema. Este aspecto de gestión del dolor, por lo tanto, incluye el tratamiento del dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer, y dolor por artritis. Los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

65

son de uso en la profilaxis o terapia en un ser humano, u otro mamífero, por inhibición de la síntesis de la enzima COX-2.

5 En particular, los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son de uso en la profilaxis o terapia de cualquier patología en un ser humano, u otro mamífero, se exagera o está provocada por una producción excesiva o no regulada de IL, 1, IL-6, IL-8 o TNF por las células de dichos mamíferos, tales como, aunque sin limitación, monocitos y/o macrófagos.

10 Hay muchas patologías en las que una producción excesiva o no regulada de IL-1 está implicada en el exacerbamiento y/o causa de la enfermedad. Estas incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, meningitis, apoplejía isquémica y hemorrágica, neurotraumatismo/lesión cerrada de la cabeza, apoplejía, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, otras patologías inflamatorias agudas o crónicas tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxina o enfermedad inflamatoria del intestino, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, esclerosis múltiple, caquexia, resorción ósea, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubéola y sinovitis aguda.
15 Evidencias recientes relacionan también la actividad de IL-1 con diabetes, enfermedades de células β pancreáticas y enfermedad de Alzheimer.

El uso de un compuesto inhibidor de CSAID para el tratamiento de patologías mediadas por CSBP, puede incluir, aunque sin limitación, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (como se ha
20 indicado anteriormente), enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple, etc.

La producción excesiva o no regulada de TNF se ha visto implicada en la mediación o exacerbamiento de numerosas enfermedades incluyendo artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis a bacterias gram negativas, síndrome de choque tóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis, lesión por reperfusión cardíaca, cerebral y renal, reacción de injerto frente a huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debido a infección, tales como influenza, infecciones cerebrales incluyendo encefalitis (incluyendo formas inducidas por VIH), malaria cerebral, meningitis, apoplejía isquémica y hemorrágica, caquexia secundaria a
30 infección o malignidad, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), formación de queloides, formación de cicatrices en el tejido, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y piresis.

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles también en el tratamiento de infecciones virales, en las que dichos virus
35 son sensibles a la regulación al alza por TNF o suscitarán la producción de TNF *in vivo*. Los virus contemplados para tratamiento en este documento son aquellos que producen TNF como resultado de una infección, o aquellos que son sensibles a inhibición, tales como disminución de la replicación, directamente o indirectamente, por compuestos inhibidores de TNF de Fórmula (1). Dichos virus incluyen, aunque sin limitación, VIH-1, VIH-2 y VIH-3. Citomegalovirus (CMV), Influenza, adenovirus y el grupo Herpes de virus, tales como, aunque sin limitación, Herpes Zoster y Herpes Simplex. Por consiguiente, en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un método para tratar un mamífero afligido por un virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar a dicho mamífero una
40 cantidad inhibidora de TNF eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se reconoce también que ambas IL-6 y IL-8 se producen durante infecciones por rinovirus (RVH) y contribuyen a la patogénesis del resfriado común y exacerbamiento de asma asociado con infección por RVH (Turner *et al.* (1998), Clin. Infec. Dis., Vol 26, p 840; Teren *et al.* (1997), Am J Respir Crit Care Med vol 155, p1362; Grunberg *et al.* (1997), Am J Respir Crit Care Med 156:609 y Zhu *et al.*, J Clin Invest (1996), 97:421). Se ha demostrado también *in vitro* que la infección de las células epiteliales pulmonares con RVH da como resultado la producción de IL-6 y IL-8 (Subauste
45 *et al.*, J. Clin. Invest. 1995, 96:549). Las células epiteliales representan el sitio primario de infección de RVH. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de tratamiento para reducir la inflamación asociada con una infección por rinovirus, no necesariamente un efecto directo sobre el propio virus.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden usarse también en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos,
55 distintos de seres humanos, en necesidad de inhibición de la producción de TNF. Las enfermedades mediadas por TNF para tratamiento, terapéutico o profiláctico, en animales incluyen patologías tales como las indicadas anteriormente, aunque en particular infecciones virales. Los ejemplos de dichos virus incluyen, aunque sin limitación, infecciones por lentivirus tales como, virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus visna, o virus maedi o infecciones por retrovirus, tales como, aunque sin limitación, virus de inmunodeficiencia felina (VIF), virus de inmunodeficiencia bovina, o virus de inmunodeficiencia canina u otras infecciones retrovirales.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden usarse también por vía tópica en el tratamiento o profilaxis de patologías
60 tópicas mediadas o exacerbadas por una producción excesiva de citoquina, tal como por IL-1 o TNF respectivamente, tales como articulaciones inflamadas, eccema, psoriasis y otras afecciones inflamatorias de la piel tales como quemaduras del sol; afecciones inflamatorias del ojo incluyendo conjuntivitis; pirexia, otras afecciones dolorosas asociadas con inflamación. Las enfermedades periodontales se han implementado también en la producción de citoquinas, por vía tópica y sistémica. Por lo tanto, el uso de compuestos de Fórmula (I) para controlar la inflamación asociada con la producción de citoquina en dichas enfermedades perorales tales como gingivitis y periodontitis es otro aspecto de la presente invención.

ES 2 291 630 T3

Se ha demostrado también que los compuestos de Fórmula (I) inhiben la producción de IL-8 (Interleuquina-8, NAP). Por consiguiente, en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un procedimiento de inhibición de la producción de IL-8 en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Hay muchas patologías en las que una producción excesiva o no regulada de IL-8 está implicada en exacerbar y/o provocar la enfermedad. Estas enfermedades se caracterizan por infiltración masiva de neutrófilos tales como, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, lesión por reperfusión cardíaca, cerebral y renal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trombosis y glomerulonefritis. Todas estas enfermedades están asociadas con el
10 aumento de la producción de IL-8 que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio. En contraste con otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF, y IL-6), IL-8 tiene la propiedad especial de promover la quimiotaxis y activación de neutrófilos. Por lo tanto, la inhibición de la producción de IL-8 conducirá a una reducción directa en la infiltración de neutrófilos.

15 Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la producción de citoquina, en particular IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, de manera que se regula a la baja a niveles normales, o en algún caso a niveles por debajo de los normales, para mejorar o evitar la patología. Los niveles anormales de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, por ejemplo en el contexto de la presente invención, constituyen: (i) niveles de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF libre (no unido a
20 célula) mayores de o iguales a 1 picogramo por ml; (ii) cualquier IL-1, IL-6, IL-8 o TNF asociado a una célula; o (iii) la presencia de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF ARNm por encima de los niveles basales en células o tejidos en los que se produce IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, respectivamente.

El descubrimiento de que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de citoquinas, específicamente IL-1, IL-6, IL-8 y TNF, se basa en los efectos de los compuestos de Formulas (I) sobre la producción de IL-1, IL-8 y TNF en
25 ensayos *in vitro* que se describen en este documento.

Como se usa en este documento, la expresión “inhibir la producción de IL-1 (IL-6, IL-8 o TNF)” se refiere a:

a) una disminución de los niveles excesivos *in vivo* de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano a
30 niveles normales o por debajo de los normales por inhibición de la liberación de la citoquina por todas las células, incluyendo, aunque sin limitación, monocitos o macrófagos;

b) una regulación a la baja, al nivel genómico, de niveles excesivos *in vivo* de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano a niveles normales o por debajo de los normales;

35 c) una regulación a la baja, por inhibición de la síntesis directa de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) como un suceso postraduccional; o

d) una regulación a la baja, al nivel traduccional, de niveles excesivos *in vivo* de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o
40 TNF) en un ser humano a niveles normales o por debajo de los normales.

Como se usa en este documento, el término “enfermedad o patología mediada por TNF” se refiere a todas y cada una de las patologías en las que TNF desempeña un papel, por la propia producción de TNF, o porque TNF provoca la liberación de otra monoquina, tales como, aunque sin limitación, IL-1, IL-6 o IL-8. Una patología en la que, por
45 ejemplo, IL-1 es un componente fundamental, y cuya producción o acción, exacerba o se secreta como respuesta a TNF, se consideraría por lo tanto una patología mediada por TNF.

Como se usa en este documento, el término “citoquina” se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmune,
50 inflamatoria o hematopoyética. Una citoquina incluye, aunque sin limitación, monoquinas y linfoquinas, independientemente de qué células las producen. Por ejemplo, una monoquina generalmente se menciona que está producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o monocito. Sin embargo, otras muchas células producen también monoquinas, tales como las células asesinas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrositos cerebrales, células estromales de médula ósea, queratinocitos epiderales y linfocitos B. Las
55 linfoquinas generalmente se menciona que son producidas por células linfocito. Los ejemplos de citoquinas incluyen, aunque sin limitación, Interleuquina-1 (IL-1), Interleuquina-6 (IL-6), Interleuquina-8 (IL-8), Factor-alfa de Necrosis Tumoral (TNF- α) y Factor-beta de Necrosis Tumoral (TNF- β).

Como se usa en este documento, el término “interferente con citoquina” o “cantidad supresora de citoquina” se refiere a una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) que provocará una disminución en los niveles *in vivo* de la
60 citoquina a niveles normales o por debajo de los normales, cuando se da a un paciente para la profilaxis o tratamiento de una patología que exacerba, o está provocada, por la producción excesiva o no regulada de citoquina.

Como se usa en este documento, la citoquina mencionada en la frase “inhibición de una citoquina, para usar en el tratamiento de un ser humano infectado con VIH” es una citoquina que está implicada en (a) el comienzo y/o
65 mantenimiento de activación de células T y/o expresión y/o replicación del gen de VIH mediada por célula T activada y/o (b) cualquier problema asociado con una enfermedad mediada por citoquina tal como caquexia o degeneración muscular.

Como TNF- β (conocido también como linfotóxina) tiene una homología estructural próxima con TNF- α (conocido también como cachectina) y como cada una de ellas induce respuestas biológicas similares y se une al mismo receptor celular, ambos TNF- α y TNF- β se inhiben por los compuestos de la presente invención y de esta manera en este documento se denominan colectivamente "TNF" a menos que específicamente se indique otra cosa.

Un miembro de la familia MAP quinasa, denominada alternativamente CSBP, p38, o RK, se ha identificado independientemente por diversos laboratorios. La activación de esta nueva proteína quinasa por doble fosforilación se ha observado en diferentes sistemas celulares tras estimulación por un amplio espectro de estímulos, tales como estrés fisicoquímico y tratamiento con lipopolisacárido o citoquinas proinflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de necrosis tumoral. Se ha determinado que los inhibidores de la biosíntesis de citoquina, de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores potentes y selectivos de la actividad quinasa CSBP/p38/RK. Estos inhibidores son de ayuda para determinar la implicación de las rutas de señalización en las respuestas inflamatorias. En particular, por primera vez puede prescribirse una ruta de transducción de señales definitiva para la acción de lipopolisacárido en la producción de citoquina en macrófagos. Además para aquellas enfermedades ya mencionadas, el tratamiento de apoplejía, neurotraumatismo, lesión por reperfusión cardíaca y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de derivación coronaria directa (CABG), insuficiencia renal crónica, angiogénesis y procedimientos relacionados, tales como cáncer, trombosis, glomerulonefritis, diabetes y células β pancreáticas, esclerosis múltiple, degeneración muscular, eccema, psoriasis, quemadura solar, y conjuntivitis se incluyen también.

Los inhibidores de CSBP se ensayaron posteriormente en numerosos modelos animales para actividad anti-inflamatoria. Los sistemas de modelo se eligieron de manera que eran relativamente insensibles a inhibidores de ciclooxigenasa para poner de manifiesto las actividades únicas de los agentes supresores de citoquina. Los inhibidores presentaban una actividad significativa en muchos estudios *in vivo*. Lo más notable es su eficacia en el modelo de artritis inducida por colágeno y el modelo de inhibición de la producción de TNF en el choque endotóxico. En el último estudio, la reducción en el nivel de TNF en plasma se correlacionó con la supervivencia y protección frente a la mortalidad relacionada con el choque endotóxico. También son de gran importancia los compuestos eficaces para inhibir la resorción ósea en un sistema de cultivo de órganos de hueso largo fetal de rata. Griswold *et al.*, (1988) *Arthritis Rheum.* 31:1406-1412; Badger, *et al.*, (1989) *Circ. Shock* 27, 51-61; Votta *et al.*, (1994) *in vitro*. *Bone* 15, 533-538; Lee *et al.*, (1993). *B Ann. N. Y. Acad. Sci.* 696,149-170.

Las enfermedades crónicas que tienen un componente angiogénico inapropiado son diversas neovascularizaciones oculares, tales como retinopatía diabética y degeneración macular. Otras enfermedades que tienen una proliferación de vasculatura excesiva o aumentada son crecimiento de tumores y metástasis, aterosclerosis, y ciertas afecciones artríticas. Por lo tanto, los inhibidores de quinasa CSBP serán útiles para bloquear el componente angiogénico de estas patologías.

El término "angiogénesis inapropiada por proliferación excesiva o aumentada de la vasculatura" como se usa en este documento incluye, aunque sin limitación, enfermedades que se caracterizan por hemangiomas y enfermedades oculares.

El término "angiogénesis inapropiada" como se usa en este documento incluye, aunque sin limitación, enfermedades que se caracterizan por proliferación de vesículas con la proliferación del tejido circundante, tal como ocurre en cáncer, metástasis, artritis y aterosclerosis.

Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por quinasa CSBP.

Para usar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Esta invención, por lo tanto, se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz, no tóxica de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que los incorporan pueden administrarse convenientemente por cualquiera de las rutas usadas convencionalmente para la administración de un fármaco, por ejemplo, por vía oral, tópica, parenteral o por inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos convencionales de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse también en dosificaciones convencionales junto con un segundo compuesto terapéuticamente activo conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada. Se entenderá que la forma y carácter de del vehículo o diluyente farmacéuticamente está distado por la cantidad de ingrediente activo con el que se va a combinar, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el destinatario de la misma.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Son ejemplares de vehículos sólidos lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, goma de agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Son ejemplares de vehículos líquidos jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y

ES 2 291 630 T3

similares. Análogamente, el vehículo o diluyente pueden incluir un material de retraso en el tiempo bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Puede emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas. De esta manera, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede formarse en comprimidos, ponerse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de gránulo o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente aunque preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía tópica, es decir, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto al oído, ojo y nariz, de manera que los compuestos no entran significativamente en torrente sanguíneo. En contraste, administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para penetración a través de la piel al sitio de inflamación tales como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuada para administración al ojo, oído o nariz. El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, del 0,001% al 10% p/p, por ejemplo del 1% al 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede comprender como mucho el 10% p/p aunque preferiblemente comprenderá menos del 5% p/p, más preferiblemente del 0,1% al 1% p/p de la formulación.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen aquellas adecuadas para aplicación a la piel o al ojo. Una loción para el ojo puede comprender una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y puede prepararse por procedimientos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación a la piel pueden incluir también un agente para acelerar el secado y refrescar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semi-sólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden prepararse mezclando el ingrediente activo en una forma finalmente dividida o en forma de polvo, solo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con ayuda de la maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abajos, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, de maíz, de cacahuete, de ricino o de oliva; lanolina o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitano o un derivado polioxietileno del mismo. Pueden incluirse también agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silicosas, y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuado de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, e incluyendo preferiblemente un agente tensioactivo. La solución resultante puede clarificarse después por filtración, transferirse a un recipiente adecuado que después se sella y se esteriliza en autoclave o se mantiene a 98-100°C durante media hora. Como alternativa, la solución puede esterilizarse por filtración y transferirse al recipiente mediante una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercuríco (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente se prefieren las formas de administración parenteral subcutánea e intramuscular. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración pueden prepararse por técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse también por inhalación, es decir, por administración por inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración, tales como formulación en aerosol o un inhalador de dosis medida, pueden prepararse por técnicas convencionales.

Para todos los procedimientos de uso descritos en este documento para los compuestos de Fórmula (I), el régimen diario de dosificación oral será preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 30 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg. El régimen diario de dosificación parenteral será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg/kg. El régimen diario de dosificación tópica será preferiblemente de 0,1 mg a 150 mg, administrado de una a cuatro, preferiblemente dos o tres veces al día. El régimen diario de dosificación de inhalación será preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día. Un especialista habitual en la técnica reconocerá también que la cantidad óptima y espaciado de las dosificaciones individuales de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo estarán determinadas por la naturaleza y

ES 2 291 630 T3

extensión de la afección a tratar, la forma, vía y sitio de administración, y el paciente particular que se está tratando, y que dichos óptimos pueden determinarse por técnicas convencionales. Un especialista habitual en la técnica entenderá también que el transcurso óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dadas por día durante un número definido de días, pueden determinarlos los especialistas en la técnica usando ensayos convencionales de determinación del transcurso del tratamiento.

Los nuevos compuestos de Fórmula (I) pueden usarse también en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, distintos de seres humanos, en necesidad de inhibición de CSBP/p38 o inhibición o producción de citoquina. En particular, las enfermedades mediadas por CSBP/p38 para tratamiento, terapéutica o profiláctico, en animales incluyen patologías tales como las indicadas en este documento en la sección de Procedimientos de Tratamiento, aunque son en particular infecciones virales. Los ejemplos de dichos virus incluyen, aunque sin limitación, infecciones por lentivirus tales como, virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus visna, o virus maedi o infecciones por retrovirus, tales como, aunque sin limitación, virus de inmunodeficiencia felina (VIF), virus de inmunodeficiencia bovina, o virus de inmunodeficiencia canina u otras infecciones retrovirales.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar el resfriado común o infección vírica respiratoria provocada por el rinovirus humano (RVH), otros enterovirus, coronavirus, virus influenza, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, o adenovirus en un ser humano en necesidad del mismo, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un inhibidor de CBSP/p38.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento de tratamiento, incluyendo profilaxis de neumonía inducida por influenza en un ser humano en necesidad del mismo, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un inhibidor de CBSP/p38.

La presente invención se refiere también al uso del inhibidor de quinasa CSBP/p38 para el tratamiento, incluyendo profilaxis, de inflamación asociada con una de infección viral de un rinovirus humano (RVH), otros enterovirus, corona-virus, virus influenza, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, o adenovirus.

En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección viral en un ser humano, que está provocada por el rinovirus humano (RVH), otros enterovirus, coronavirus, virus influenza, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, o un adenovirus. En particular la invención se refiere a infecciones respiratorias virales que exacerban el asma (inducido por dichas infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media, y sinusitis. Aunque la inhibición de IL-8 u otras citoquinas puede ser beneficioso para tratar un rinovirus puede ser conocida, el uso de un inhibidor de la quinasa p38 para tratar RVH u otras infecciones respiratorias virales que provocan el resfriado común se considera nuevo. Debe observarse que la infección vírica respiratoria tratada en este documento puede asociarse también con una infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis, o neumonía.

Para usar en este documento, el tratamiento pueden incluir profilaxis para usar en un grupo de tratamiento susceptible a dichas infecciones. Puede incluir también reducir los síntomas de, mejorar los síntomas de, reducir la gravedad de, reducir la incidencia de, o cualquier otro cambio en el estado del paciente, que mejore el resultado terapéutico.

Debe observarse que el tratamiento en este documento no se dirige a la eliminación o tratamiento del propio organismo viral si no que se refiere al tratamiento de la infección vírica respiratoria que exacerba otras enfermedades o síntomas de la enfermedad, tales como asma (inducido por dichas infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media, y sinusitis.

Un virus preferido para tratamiento en este documento es la infección por rinovirus humano (RVH) o virus sincitial respiratorio (VSR).

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos biológicos, que son simplemente ilustrativos y no deben considerarse como una limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplos biológicos

Los efectos de inhibición de citoquina de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante los siguientes ensayos *in vitro*: los ensayos para Interleuquina-1 (IL-1), Interleuquina-8 (IL-8), y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) se conocen bien en la técnica, y pueden encontrarse en numerosas publicaciones, y patentes. Los ensayos representativos adecuados para usar en este documento se describen en Adams *et al.*, US 5.593.992.

Interleuquina-1 (IL-1)

Monocitos de sangre periférica humana se aíslan y purifican de preparaciones de sangre reciente de donantes voluntarios, o de banco de sangre abrigos de ante, de acuerdo con el procedimiento de Colotta *et al.*, J Immunol, 132, 936 (1984). Estos monocitos (1×10^6) se colocan en placas de 24 pocillos a una concentración de 1-2 millones/ml por pocillo. Se permite a las células adherirse durante 2 horas, después de este tiempo las células no adherentes se retiran por lavado suave. Los compuestos de ensayo se añaden después a las células durante 1 h antes de la adición de lipopolisacárido (50 ng/ml), y los cultivos se incuban a 37°C durante 24 h más. Al final de este periodo, los sobrenadantes

ES 2 291 630 T3

del cultivo se retiran y se aclaran las células y todos los detritus. Los sobrenadantes del cultivo se ensayan después inmediatamente para actividad biológica de IL-1, por el procedimiento de Simon *et al.*, J. Immunol. Methods, 84, 85, (1985) (basado en la capacidad de IL-1 para estimular un línea celular (EL-4) que produce Interleuquina 2 para que secrete IL-2, en coordinación con el ionóforo A23187) o el procedimiento de Lee *et al.*, J. ImmunoTherapy, 6 (1), 1-12 (1990) (ensayo ELISA).

Ensayo de TNF *in vivo*

(1) **Griswold** *et al.*, *Drugs Under Exp. y Clinical Res.*, XIX (6), 243-248 (1993); o

(2) **Boehm**, *et al.*, *Journal Of Medicinal Chemistry* 39, 3929-3937 (1996)

Producción de TNF α inducida por LPS en Ratones y Ratas

Para evaluar la inhibición *in vivo* de la producción de TNF α inducida por LPS en roedores, a ambos ratones y ratas se les inyectó LPS.

Procedimiento con Ratón

Ratones Balb/c macho de Charles River Laboratories se pretratan (30 minutos) con compuesto o vehículo. Después de un tiempo de pretratamiento de 30 min., se da LPS a los ratones (lipopolisacárido de *Esheria coli* Serotipo 055-85, Sigma Chemical Co., St Louis, MO) 25 ug/ratón en 25 ul de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) por vía intraperitoneal. Dos horas después los ratones se sacrifican por inhalación de CO₂ y se recogen muestras de sangre por exanguinación en tubos de recogida de sangre heparinizada y se almacenan en hielo. Las muestras de sangre se centrifugan y el plasma se recoge y se almacena a -20°C hasta que se ensaya para TNF α por ELISA.

Procedimiento con rata

Ratas Lewis macho de Charles River Laboratories se pretratan en diversos momentos con compuesto o vehículo. Después de un tiempo de pretratamiento determinado, se da LPS a las ratas (lipopolisacárido de *Esheria coli* Serotipo 055-85, Sigma Chemical Co., St Louis, MO) 3,0 mg/kg por vía intraperitoneal. Las ratas se sacrifican por inhalación de CO₂ y se recoge sangre entera heparinizada de cada rata por punción cardíaca 90 minutos después de la inyección de LPS. Las muestras de sangre se centrifugan y el plasma se recoge para análisis por ELISA para los niveles de TNF α .

Procedimiento ELISA

Los niveles de TNF α se midieron usando un intercalado ELISA, como se describe en Olivera *et al.*, Circ. Shock, 37, 301-306, (1992), cuya descripción se incorpora por referencia en su totalidad en este documento, usando un TNF α antimurino monoclonal de hámster (Genzima, Boston, MA) como anticuerpo de captura y un TNF α antimurino policlonal de conejo (Genzima) como segundo anticuerpo. Para detección, se añadió un anticuerpo de cabra anticonejo conjugado con peroxidasa (Pierce, Rockford, IL), seguido de un sustrato para peroxidasa (1 mg/ml de ortofenilendiamina con peróxido de urea al 1%). Los niveles de TNF α en las muestras de plasma de cada animal se calcularon a partir de una curva patrón generada con TNF α murino recombinante (Genzima).

Producción de Citoquina Estimulada por LPS en Sangre Entera Humana

Ensayo: se prepararon concentraciones del compuesto de ensayo a concentraciones 10 X y LPS se preparó a 1 ug/ml (conc. final de 50 ng/ml de LPS) y se añadió en volúmenes de 50 ul a tubos eppendorf de 1,5 ml. la sangre entera humana heparinizada se obtuvo de voluntarios sanos y se dispuso en tubos eppendorf que contenían compuestos y LPS en volúmenes de 0,4 ml y los tubos se incubaron a 37°C. Después de 4 horas de incubación, los tubos se centrifugaron a 5000 rpm durante 5 minutos en una micrófuga TOMY, el plasma se extrajo y se congeló a -80°C.

Medida de citoquina: IL-1 y/o TNF se cuantificaron usando una tecnología ELISA estandarizada. Se usó un kit ELISA doméstico para detectar IL-1 y TNF humanos. Las concentraciones de IL-1 o TNF se determinaron a partir de curvas patrón de la citoquina apropiada y los valores de CI50 para el compuesto de ensayo (concentración que inhibía en un 50% la producción de de citoquina estimulada por LPS) se calcularon mediante análisis de regresión lineal.

Ensayo de Quinasa CSBP/p38

Este ensayo mide la transferencia de ³²P catalizada por CSBP/p38-desde [a-³²P]ATP a un resto treonina en un péptido (T669) derivado del receptor epidérmico del factor de crecimiento (EGFR) con la siguiente secuencia: KREL-VEPLTPSGEAP-NQALLR (restos 661-681). (Véase Gallagher *et al.*, "Regulation of Stress Induced Citoquina Production by Piridinil Imidazols: Inhibition of CSBP Kinase", BioOrganic & Medicinal Chemistry, 1997, 5, 49-64).

Las reacciones se realizaron en una placa de 96 pocillos de fondo redondo (de Corning) en un volumen de 30 ml. Las reacciones contenían (en concentración final): HEPES 25 mM, pH 7,5; MgCl₂ 8 mM; ATP 0,17 mM (la Km [A_{TP}] de p38 (véase Lee *et al.*, Nature 300, n72 pág. 639-746 (Dic. 1994)); 2,5 uCi de [g-³²P]ATP; ortovanadato

ES 2 291 630 T3

sódico 0,2 mM; DTT 1 mM; BSA al 0,1%; glicerol al 10%; péptido T669 0,67 mM; y 2-4 nM de p38 expresado en levadura, activado y purificado. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de [γ - 32 P]Mg/ATP, y se incubaron durante 25 min. a 37°C. Los inhibidores (disueltos en DMSO) se incubaron con la mezcla de reacción en hielo durante 30 minutos antes de añadir el 32 P-ATP. La concentración final de DMSO era del 0,16%. Las reacciones se terminaron añadiendo 10 μ l de ácido fosfórico 0,3 M, y el péptido fosforilado se aisló de las reacciones capturándolo en filtros de fosfocelulosa p81. Los filtros se lavaron con ácido fosfórico 75 mM, y el 32 P incorporado se cuantificó usando un contador de centelleo beta. En estas condiciones, la actividad específica de p38 era de 400-450 pmol/pool de enzima, y la actividad era lineal durante hasta 2 horas de incubación. Los valores de actividad quinasa se obtuvieron después de restar los valores generados en ausencia de sustrato que era un 10-15% de los valores totales.

Los compuestos finales de Fórmula (I) y (Ia) representativos que se han ensayado, Ejemplos 1 a 3, han demostrado todos ellos una actividad inhibidora positiva en este ensayo de unión, que tiene una CI_{50} de < 10 μ M.

15 *TNF- α en Ensayo de Lesión Cerebral Traumática*

Este ensayo permite examinar la expresión del ARNm del factor de necrosis tumoral en regiones específicas del cerebro después de una lesión cerebral traumática (TBI) con percusión de fluido lateral inducida experimentalmente en ratas. Como TNF- α puede inducir el factor de crecimiento nervioso (NGF) y estimular la liberación de otras citoquinas de astrocitos activados, esta alteración post-traumática en la expresión génica de TNF- α desempeña un papel importante en la respuesta aguda y regenerativa al traumatismo del SNC. Puede encontrarse un ensayo adecuado en el documento WO 97/35856.

25 *Modelo de lesión del SNC para ARNm de IL- β*

Este ensayo caracteriza la expresión regional del ARNm de interleuquina-1 ($IL-1\beta$) en regiones específicas del cerebro después de una lesión cerebral traumática (TBI) con percusión de fluido lateral inducida experimentalmente en ratas. Los resultados de estos ensayos indican que después de TBI, la expresión temporal del ARNm de $IL-1\beta$ está estimulada regionalmente en regiones específicas del cerebro. Estos cambios regionales en citoquinas, tales como $IL-1\beta$ desempeñan un papel en las secuelas post-traumáticas patológicas o regenerativas de una lesión cerebral. Puede encontrarse un ensayo adecuado en el documento WO 97/35856.

35 *Ensayo de Angiogénesis*

En el documento WO 97/32583, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia, se describe un ensayo para la determinación de angiogénesis inflamatoria que puede usarse para mostrar que la inhibición de citoquina detendría la destrucción de tejido de proliferación excesiva o inapropiada de vasos sanguíneos.

40 *Ensayo de Rhinovirus/Influenza*

Las líneas celulares, rhinovirus serotipo 39, y virus influenza A/PR/8/34 se adquirieron en American Type Culture Collection (ATCC). Las células BEAS-2B se cultivaron de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por la ATCC usando BEGM (medio de crecimiento epitelial bronquial) adquirido en Clonetics Corp. Los cultivos celulares HELA, usados para detección y valoración de virus, se mantuvieron en un medio esencial mínimo de Tagle que contenía suero de ternera fetal al 10%, 1-glutamina 2 mM, y tampón HEPES 10 mM (MEM).

En estos estudios se usó una modificación del procedimiento presentado por Subauste *et al.*, *Supra*, para infectar *in vitro* células epiteliales bronquiales humanas con rhinovirus. Las células BEAS-2B (2×10^5 /pocillo) se cultivaron en pocillos revestidos con colágeno durante 24 horas antes de la infección con rhinovirus. Se añadió rhinovirus serotipo 39 a los cultivos celulares durante una hora de incubación a 34°C después de lo cual el inóculo se sustituyó con medio reciente y los cultivos se incubaron durante 72 horas más a 34°C. Los sobrenadantes recogidos a las 72 horas después de la infección se ensayaron para concentración de proteína citoquina por ELISA usando kits disponibles en el mercado (R&D Systems). El rendimiento del virus se determinó también a partir de los sobrenadantes del cultivo usando un ensayo de microtitulación en cultivos celulares HELA (Subauste *et al.*, *supra* 1995). En los cultivos tratados con inhibidores de quinasa p38, el fármaco se añadió 30 minutos antes de la infección. Se prepararon reservas de compuestos en DMSO (fármaco 10 mM) y se almacenaron a -20°C.

Para la detección de quinasa p38, los cultivos se incubaron en medio basal sin factores de crecimiento y aditivos para reducir los niveles de quinasa p38 endógena activada. Las células se recuperaron en diversos momentos temporales después de la adición de rhinovirus. La detección de quinasa p38 fosforilada con tirosina por inmunotransferencia se analizó mediante un kit disponible en el mercado y se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Kit PhosphoPlus p38 MAPK Antibody: New England BioLabs Inc.).

En algunos experimentos, las células BEAS-2B se infectaron con virus influenza (cepa A/PR/8/34) en lugar de rhinovirus. El sobrenadante del cultivo se recuperó 48 y 72 horas después de la infección y se ensayó por ELISA para citoquina como se ha descrito anteriormente.

ES 2 291 630 T3

Células y Virus: Influenza A/PR/8/34 sub tipo H1N1 (VR-95 American Type Culture Collection, Rockville, MD) se desarrolló en la cavidad alantoica de huevos de pollo de 10 días de existencia. Después de la incubación a 37°C, y refrigeración durante 2 horas y media a 4°C, el fluido alantoico se recuperó, se combinó, y se centrifugó (1.000 rcf; 15 min; 4°C) para retirar las células. Se formaron alícuotas con el sobrenadante y se almacenaron a -70°C. El título de la reserva de cultivo de virus era de $1,0 \times 10^{10}$ Dosis Infecciosa de Cultivo Tisular/ml (TCID₅₀)

Procedimiento de inoculación: se obtuvieron ratones Balb/cAnNcrIbR hembra de cuatro a seis semanas de edad en Charles River, Raleigh, NC. Los animales se infectaron por vía intranasal. Los ratones se anestesiaron por inyección intraperitoneal de Ketamina (40 mg/kg; Fort Dodge Labs, Fort Dodge, Ia) y Xilazina (5 mg/kg; Miles, Shawnee Mission, Ks) y después se inocularon con 100 TCID₅₀ de PR₈ diluido en PBS en 20 ul. Los animales se observaron diariamente para detectar señales de infección. Todos los animales de estudio fueron autorizados por el comité SmithKline Beecham Pharmaceuticals Institucional Animal Care and Use Committee.

Titulación del virus: en diversos momentos después de la infección, los animales se sacrificaron y los pulmones se recuperaron de forma aséptica. Los tejidos se homogeneizaron, en viales que contenían perlas de vidrio de 1 micrómetro (Biospec Products, Bartlesville, OK) y 1 ml de medio esencial mínimo de Eagle. El detritus celular se aclaró por centrifugación a 1.000 rcf durante 15 minutos a 4°C, y los sobrenadantes se diluyeron en serie sobre células de riñón caninas Madin-Darby (MDCK). Después 5 días de incubación a 37°C (CO₂ al 5%) se añadieron 50 µl de glóbulos rojos de pollo al 0,5% por pocillo, y la aglutinación se leyó después de 1 hora a temperatura ambiente. La titulación del virus se expresa como 50% de la dosis infecciosa del cultivo tisular (TCID₅₀) calculada por regresión logística.

ELISA: Los niveles de citoquina se midieron por ELISA cuantitativa usando kits disponible en el mercado. Las muestras de oreja se homogeneizaron usando una picadora de tejido en PBS. El detritus celular se aclaró por centrifugación a 14,000 rpm durante 5 minutos. Las concentraciones y umbrales de citoquina se determinaron como describe el fabricante; IL-6, IFN-γ, y KC (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Ensayo de mieloperoxidasa: la actividad de mieloperoxidasa (MPO) se determinó cinéticamente como se describe en Bradley *et al.* (1982). Brevemente, se homogeneizaron córneas de conejo en bromuro de hexadecil trimetil-amonio (HTAB) (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo) que se disolvió en tampón fosfato potásico 0,5 M (J.T. Baker Científico, Phillipsburg, NJ). Después de la homogeneización, las muestras se sometieron a congelación-descongelación-sonicación (Cole-Parmer 8853, Cole-Parmer, Vernon Hills, Il) 3 veces. Las suspensiones se clarificaron después por centrifugación a 12.500 x g durante 15 minutos a 4°C. La actividad enzimática de MPO se determinó por el cambio colorimétrico en la absorbancia durante una reacción de diclorhidrato de O-dianisidina (ODI) 0,175 mg/ml (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo) con peróxido de hidrógeno al 0,0002% (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo). Las medidas se realizaron usando un Espectrofotómetro Beckman Du 640 (Fullerton, Ca.) equipado con un dispositivo de control de la temperatura. 50 ul de material a ensayar se añadieron a 950 ul de ODI y el cambio en la absorbancia se midió a una longitud de onda de 460 nm durante 2 minutos a 25°C.

Pletisomografía de Cuerpo Entero: ratones infectados con el virus influenza se pusieron en una caja de pletisomografía de cuerpo entero con un volumen interno de aproximadamente 350 ml. Un flujo de aire sesgado de un l/min se aplicó a la caja y los cambios de flujo se midieron y registraron con un sistema Buxco XA de toma de datos y análisis respiratorio (Buxco Electronics, Sharon, CT). Se permitió que los animales se aclimataran a la caja de pletisomografía durante 2 min. antes de registrar los datos del flujo de aire. Las medidas en las vías respiratorias se calcularon como Penh (pausa potenciada). Penh se ha mostrado anteriormente como un índice de obstrucción de las vías respiratorias y está correlacionado con el aumento de la presión intrapleurales. El algoritmo para el cálculo de Penh es el siguiente: $Penh = [(tiempo\ de\ espiración/tiempo\ de\ relajación) - 1] \times (pico\ de\ flujo\ espiratorio/pico\ de\ flujo\ inspiratorio)$ donde el tiempo de relajación es la cantidad de tiempo necesaria para expirar el 70% del volumen corriente.

Determinación de saturación arterial de oxígeno. Se usó un oxímetro de pulso manual veterinario Nonin 8500V con detector lingual (Nonin Medical, Inc., Plymouth MN) para determinar la saturación arterial de oxígeno diaria %SpO₂ como se ha descrito (Sidwell *et al.* 1992 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36:473-476).

Pueden encontrarse datos adicionales y modificaciones del ensayo en el documento PCT/USO0/25386, (WO 01/19322) presentado el 15 de septiembre de 2000, cuya descripción se incorpora a este documento como referencia en su totalidad.

Ensayo de unión de quinasa por anisotropía de fluorescencia

La enzima quinasa CSBP, un ligando fluorescente y una concentración variable del compuesto de ensayo se incuban juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico en condiciones tales que en ausencia de compuesto de ensayo el ligando fluorescente está unido significativamente (>50%) a la enzima y en presencia de una concentración suficiente (>10 x K_i) de un potente inhibidor la anisotropía del ligando fluorescente no unido es diferente en una cantidad medible respecto al valor unido.

La concentración de enzima quinasa debe ser 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.

ES 2 291 630 T3

Un protocolo típico es:

Disolver todos los componentes en Tampón de 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%.

Concentración de la enzima p38: 12 nM

Concentración del ligando fluorescente: 5 nM

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

Los componentes se incubaron en un volumen final de 30 ul en una placa de microtitulación negra NUNC de 384 pocillos hasta que se alcanzó el equilibrio (5-30 mins)

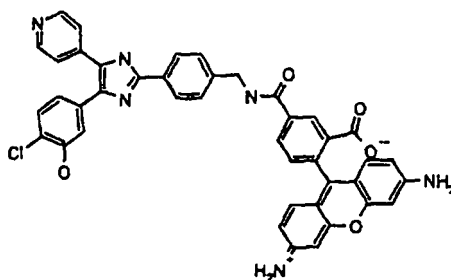
La anisotropía de fluorescencia se leyó en un LJL Acquest.

Definiciones:

K_i = constante de disociación para la unión del inhibidor

K_f = constante de disociación para 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.

Los compuestos finales de Fórmula (I) y (Ia) representativos que se han ensayado, Ejemplos 1 a 4, 6, 8 y 9, han demostrado todos ellos una actividad inhibidora positiva en este ensayo de unión, teniendo una CI50 de < 1 uM.

Ejemplos de síntesis

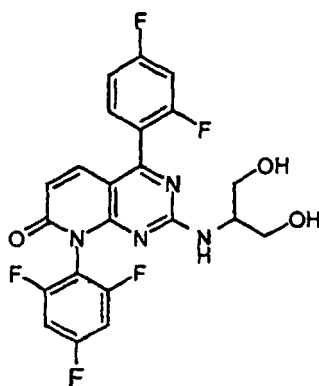
La invención se describirá ahora por referencia a los siguientes ejemplos que son simplemente ilustrativos y no deben considerarse como una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes son de la mayor pureza disponible y todas las reacciones se realizan en condiciones anhidras en una atmósfera de argón (Ar) cuando sea necesario.

Los espectros de masas se realizaron en un sistema CL-EM de acceso libre usando ionización por electronebulización. Condiciones de CL: 4,5% a 90% de CH₃CN (TFA al 0,02%) en 3,2 min manteniendo 0,4 min y 1,4 min de equilibrio; detección por EM, UV a 214 nm, y un detector de dispersión de luz (ELS). Columna: 1 X 40 mm Aquasil (C18). Los espectros ¹H RMN (posteriormente en este documento "RMN") se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AM 400 o Bruker AVANCE 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete y a indica una señal ancha. Para hplc preparativa (prep); aproximadamente 50 mg de los productos finales se inyectaron en 500 ul de DMSO sobre una columna de 50 X 20 mm de D. I. YMC CombiPrep ODS-A a 20 ml/min con un gradiente de 10 min de 10% de CH₃CN (TFA al 0,1%) hasta 90% de CH₃CN (TFA al 0,1%) en H₂O (TFA al 0,1%) y manteniendo 2 min (a menos que se indique otra cosa). La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice Merck 60 (malla 230 - 400) en mezclas disolventes que contenían concentraciones relativas variadas de diclorometano y metanol, o EtOAc, y hexano, a menos que se indique otra cosa. La cromatografía Chromatotron como se ha descrito anteriormente (Desai, HK; Joshi, BS; Panu, AM; Pelletier, SW J. Chromatogr. 1985 223-227), se realizó sobre placas chromatotron disponibles en Analtech, Wilmington DE, EE.UU. satd = saturado; ac = acuoso; NMP = 1-metil-2-pirrolidinona; soln = solución; otras abreviaturas son como se describen en la guía de etilo ACS (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

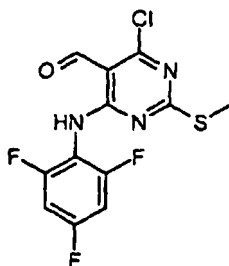
ES 2 291 630 T3

Ejemplo 1

8-(2,4,6-Trifluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



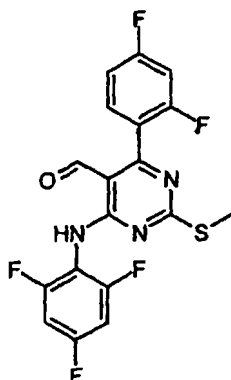
a) 4-Cloro-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído



A una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído [Santilli, *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 1971, 8, 445-45] (1,0 gramos (posteriormente en este documento “g”), 4,48 milimoles (posteriormente en este documento “mmol”) en CHCl_3 (20 mililitros (posteriormente en este documento “ml”)) se le añadió 2,4,6-trifluoroanilina (0,735 g, 5 mmol) seguido de Et_3N (0,94 ml, 6,72 mmol, 1,5 equivalentes (posteriormente en este documento “eq”)). La mezcla de reacción se volvió amarilla y se calentó a 50°C durante 8 horas (posteriormente en este documento “h”), se añadió una solución ac. 1 M de Na_2CO_3 (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 50 ml de solución acuosa saturada (posteriormente en este documento “ac sat”) de NaCl , se secó a través de MgSO_4 anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/AcOEt = 95/5) dando 1,3 g (87%) de 4-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído puro.

CL EM (m/e) = 334,0 (MH+).

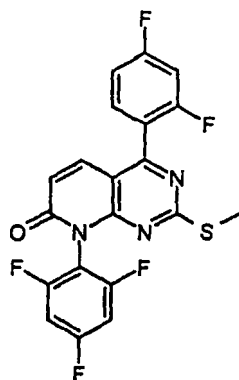
b) 4-(2,4,6-trifluorofenilamino)-6-(2,4-di-fluorofenil)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído



ES 2 291 630 T3

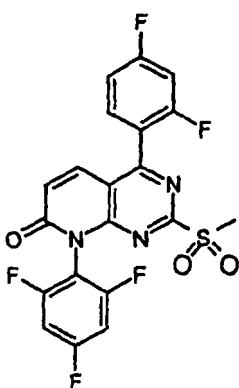
Al producto del ejemplo anterior, etapa (a) (1,3 g, 3,9 mmol) en dioxano (45 ml) y H₂O (15 ml) se le añadió K₂CO₃ anhidro (1,62 g, 11,7 mmol) seguido de ácido fenilbórico (0,93 g, 5,86 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando una corriente de Ar a través de la solución durante 10 min y después se añadió tetraquis (trifenilfosfina)-paladio (225,6 mg, 0,195 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h, se enfrió a 23°C, las fases se separaron. Se añadió EtOAc (100 ml), seguido de solución *ac sat* de NaCl (100 ml), la fase orgánica se separó y se secó (MgSO₄), se filtró y la solución amarilla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/AcOEt = 95/5) dando 1,1 g (rendimiento del 67%) del compuesto del título. CL EM (m/e) = 412,2 (MH⁺).

c) 8-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



A una solución del producto del ejemplo anterior, etapa (b) (1,1 g, 2,67 mmol) en piridina (10 ml) se le añadió Ac₂O (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 64 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac 1 M, y H₂O y NaCl *ac sat*, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/AcOEt = 90/10) dando 4,8-bis-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona pura (0,93 g, rendimiento del 80%). CL EM (m/e) = 436,2 (MH⁺).

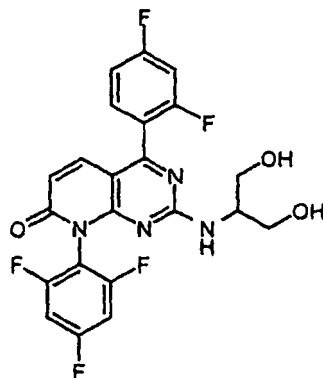
d) 8-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-metilsulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Al producto del ejemplo anterior, etapa (c) (0,93 g, 2,13 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió ácido 3-cloro-peroxibenzoico (0,96 g, 4,3 mmol, pureza del 77%) y la mezcla de reacción se agitó 1 h a 23°C, se añadieron 0,75 ml de Me₂S para interrumpir la reacción. Después se añadió Na₂CO₃ ac 1 M (20 ml), las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Hex/AcOEt = 60/40) dando 4,8-bis-(2-cloro-fenil)-2-metanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,95 g, rendimiento del 95%) dando el compuesto del título. CL EM (m/e) = 468,0 (MH⁺).

ES 2 291 630 T3

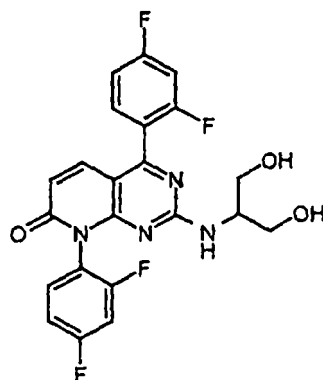
e) 8-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



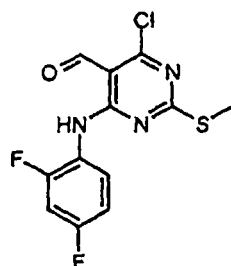
Al producto del ejemplo anterior (0,95 g, 2,03 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (15 ml) se le añadió serinol (0,925 g, 10,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C. Después de 14 h, se añadió H₂O (60 ml), seguido de EtOAc (60 ml). Las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con NaCl *ac sat*, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se purificó después por cromatografía ultrarrápida dando (0,93 g, rendimiento del 96%) del compuesto del título. CL EM (m/e) = 479 (MH⁺) 1,72 (Rt, min).

Ejemplo 2

8-(2,4-difluorofenil)-4-(2,4-di-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



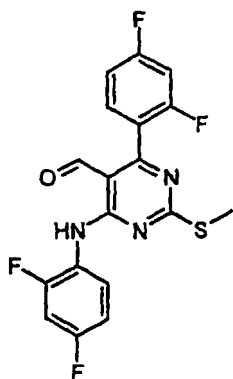
a) 4-Cloro-6-(2,4-difluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído



A una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído [Santilli, *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 1971, 8, 445-45] (4,0 g, 18,0 mmol) en CHCl₃ (50 ml) se le añadió 2,4-difluoroanilina (2,02 ml, 19,8 mmol) seguido de Et₃N (3,76 ml, 27 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se volvió amarilla y se calentó a reflujo durante 6 h, se añadió H₂O (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó dando 6,5 g (> 100%) del compuesto del título bruto que es suficientemente puro para usarlo en la siguiente etapa. CL EM (m/e) = 316 (MH⁺).

ES 2 291 630 T3

b) 4-(2,4-difluorofenilamino)-6-(2,4-difluorofenil)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído



5

10

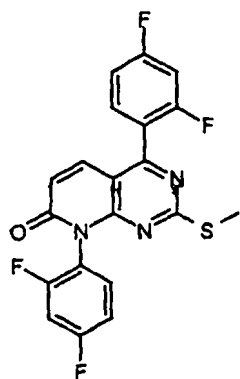
15

20

25

Al producto del ejemplo anterior, etapa (a) (5,67 g, 18 mmol) en dioxano (150 ml) y H₂O (50 ml) se le añadió K₂CO₃ anhidro (7,47 g, 54 mmol) seguido de ácido 2,4-difluorofenilbórico (3,41 g, 21,6 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando una corriente de Ar a través de la solución durante 10 min. y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (1,03 g, 0,90 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se enfrió a 23°C, los disolventes se retiraron, se añadió EtOAc (400 ml), seguido de H₂O (200 ml), la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con NaCl *ac sat*, se secó (MgSO₄), se filtró y la solución amarilla se concentró a presión reducida dando 7,75 g (>100% de rendimiento bruto) del compuesto del título que puede usarse directamente en la siguiente etapa. CL EM (m/e) = 394 (MH⁺).

c) 8-(2,4-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



30

35

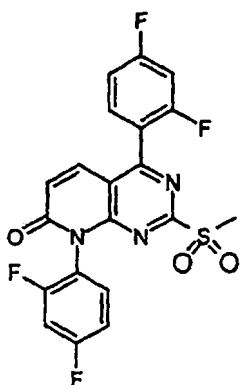
40

45

50

A una solución del producto del ejemplo anterior, etapa (b) (2,33 g, 5,9 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió Ac₂O (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac 1 M dos veces, y H₂O y NaCl *ac sat*, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 48% para las tres etapas). CL EM (m/e) = 418 (MH⁺).

d) 8-(2,4-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-metilsulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



55

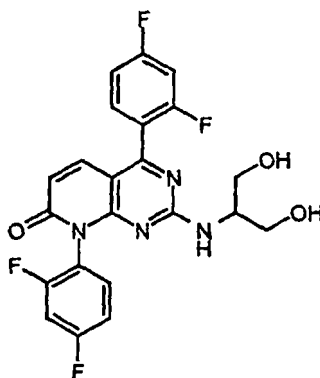
60

65

ES 2 291 630 T3

Al producto del ejemplo anterior, etapa (c) (2,0 g, 4,8 mmol) en CHCl_3 , (60 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,48 g, 14,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 5 h a 23°C , después se añadió Na_2CO_3 ac 1 M (100 ml), las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con H_2O , se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida dando (2,02 g, rendimiento del 94%) del compuesto del título. CL EM (m/e) = 450 (MH+).

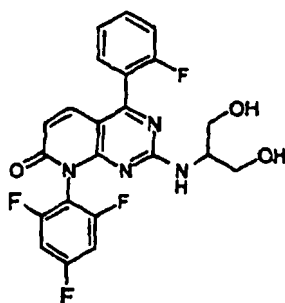
e) 8-(2,4-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



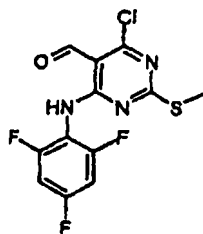
Al producto del ejemplo anterior, etapa (d) (1,90 g, 4,3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (60 ml) se le añadió serinol (1,97 g, 21,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C . Después de 1 h, se añadió H_2O (100 ml), seguido de Et_2O (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con NaCl *ac sat*, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando (1,22 g, rendimiento del 62%) del compuesto del título. CL EM (m/e) = 461 (MH+) 1,62 (Rt, min).

Ejemplo 3

8-(2,4,6-Trifluorofenil)-4-(2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



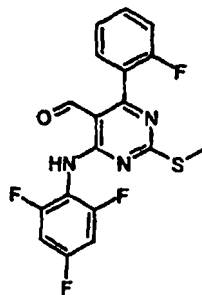
a) 4-Cloro-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído



A una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído [Santilli, *et al.*, J. Heterocycl. Chem. 1971, 8, 445-45] (1,0 g, 4,48 mmol) en CHCl_3 (20 ml) se le añadió 2,4,6-trifluoroanilina (0,735 mg, 5 mmol) seguido de Et_3N (0,94 ml, 6,72 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se volvió amarilla y se calentó a 50°C durante 8 h, se añadió Na_2CO_3 ac 1 M (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 50 ml de solución *ac sat* de NaCl , se secó a través de MgSO_4 anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 1,3 g (87%) de 4-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído puro. CL EM (m/e) = 334,0 (MH+).

ES 2 291 630 T3

b) 4-(2,4,6-Trifluoro-fenilamino)-6-(2-fluorofenil)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído



5

10

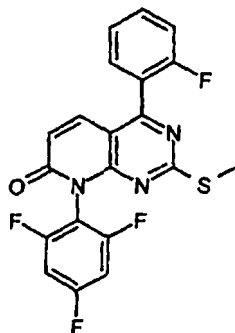
15

20

Al producto del ejemplo anterior, etapa (a) (0,89 g, 2,67 mmol) en dioxano (30 ml) y H₂O (10 ml) se le añadió K₂CO₃ anhidro (1,11 g, 8,03 mmol) seguido de ácido 2-fluorofenilbórico (0,56 g, 4,0 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando una corriente de Ar a través de la solución durante 10 min y después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (154 mg, 0,134 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h, se enfrió a 23°C, las fases se separaron, se añadió EtOAc (100 ml), seguido de solución *ac sat* de NaCl (100 ml), la fase orgánica se separó y se secó (MgSO₄), se filtró y la solución amarilla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 530 mg (rendimiento del 50%) del compuesto del título. CL EM (m/e) = 394,0 (MH⁺).

25

c) 8-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-4-(2-fluorofenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



30

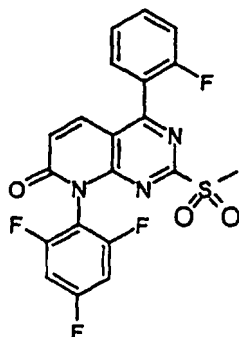
35

40

45

A una solución del producto del ejemplo anterior, etapa (b) (530 mg, 1,35 mmol) en piridina (6 ml) se le añadió Ac₂O (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 64 h, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac 1 M, y H₂O y NaCl *ac sat*, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 4,8-bis-(2-fluorofenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona pura (520 mg, rendimiento del 92%). CL EM (m/e) = 418,2 (MH⁺).

d) 8-(2,4,6-Trifluoro-fenil)-4-(2-fluorofenil)-2-metilsulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



50

55

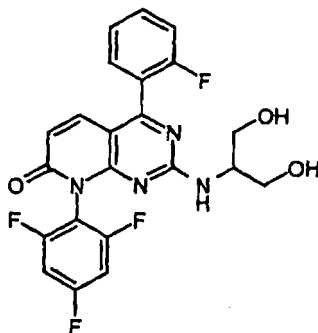
60

65

Al producto del ejemplo anterior, etapa (c) (520 mg, 1,24 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (555 mg, 2,48 mmol, pureza del 77%) y la mezcla de reacción se agitó 1 h a 23°C, se añadieron 0,5 ml de Me₂S para interrumpir la reacción. Después se añadió Na₂CO₃ ac 1 M (50 ml), las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida dando 4,8-bis-(2-cloro-fenil)-2-metanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (470 mg, rendimiento del 84%) dando el compuesto del título. CL EM (m/e) = 449,8 (MH⁺).

ES 2 291 630 T3

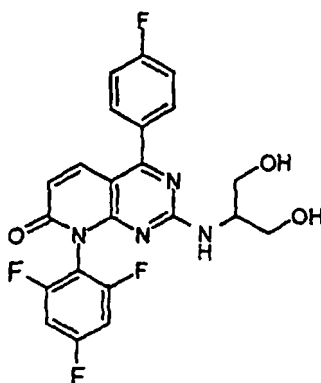
e) 8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Al producto del ejemplo anterior, etapa (d) (135 mg, 0,3 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se le añadió serinol (137 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 23°C. Después de 14 h, se añadió H₂O (30 ml), seguido de EtOAc (30 ml). Las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con NaCl *ac sat*, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se purificó después por cromatografía ultrarrápida dando (120 mg, rendimiento del 87%) del compuesto del título. CL EM (m/e) = 461 (MH⁺) 1,65 (Rt, min).

Ejemplo 4

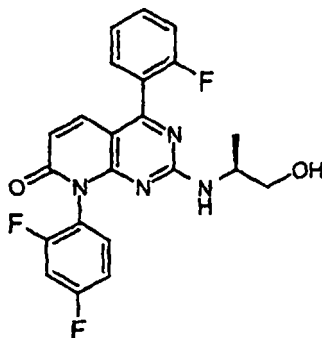
8-(2,4,6-Trifluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Este compuesto se preparó usando los procedimientos del ejemplo 1 en este documento, y sustituyendo el ácido 4-fluorofenil bórico en el procedimiento del ejemplo 1 (b) dando el compuesto del título. CL-EM: 461 (MH⁺, m/z), 1,69 (Rt, min).

Ejemplo 5

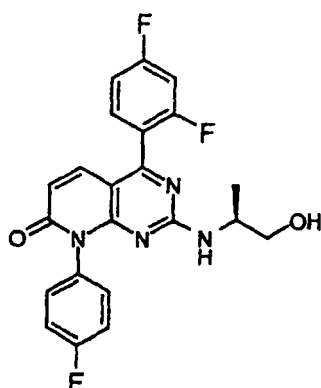
8-(2,4-difluorofenil)-4-(2-fluorofenil)-2-((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Este compuesto se preparó usando los procedimientos del ejemplo 2, y sustituyendo el ácido 2-fluorofenil bórico en el procedimiento del ejemplo 2(b) y (S)-(+)-2-amino-1-propanol en el procedimiento del ejemplo 2(e) dando el compuesto del título. CL-EM: 427 (MH⁺, m/z), 1,82 (Rt, min).

Ejemplo 6

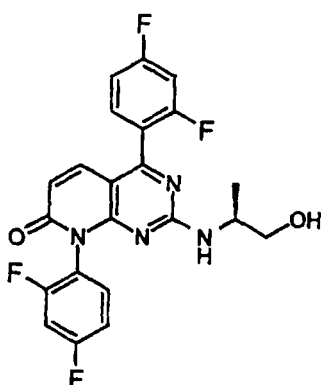
8-(4-fluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



20 Este compuesto se preparó usando los procedimientos del ejemplo 2, y sustituyendo 4-fluoroanilina en el procedimiento del ejemplo 2(a) y (S)-(+)-2-amino-1-propanol en el procedimiento del ejemplo 2(e) dando el compuesto del título. CL-EM: 427 (MH+, m/z), 1,87 (Rt, min).

Ejemplo 7

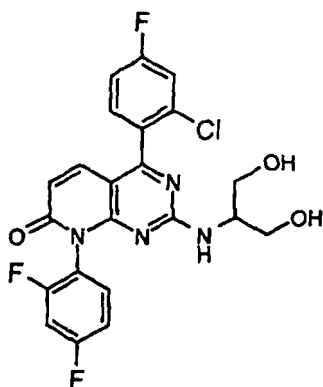
8-(2,4-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-((S)-2-hidroxi-1-metilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



45 Este compuesto se preparó usando los procedimientos del ejemplo 2, y sustituyendo 2,4-difluoroanilina en el procedimiento del ejemplo 2(a), y sustituyendo el ácido 2,4-difluorofenil bórico en el procedimiento del ejemplo 2 (b), y (S)-(+)-2-amino-1-propanol en el procedimiento del ejemplo 2(e) dando el compuesto del título. CL-EM: 445 (MH+, m/z), 1,95 (Rt, min).

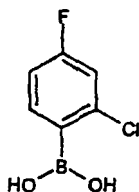
Ejemplo 8

8-(2,4-Difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroxi-metiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



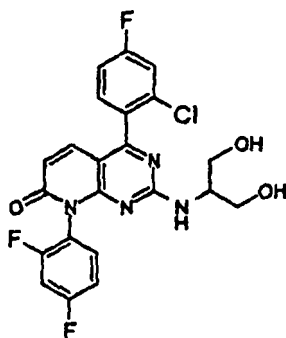
ES 2 291 630 T3

a) ácido 2-cloro-4-fluorofenilbórico



A 1,05 g de Mg en THF (20 ml) se le añadió I₂ catalítico y después se añadió una porción de 1 ml del 2-cloro-4-fluoro-yodobenceno (10 g total, 39 mmol). La mezcla se agitó, se calentó lentamente, y comenzó una reacción exotérmica. El resto del 2-cloro-4-fluoro-yodobenceno se añadió a una velocidad para mantener la exotermia y después la reacción se calentó a reflujo de THF durante 2,5 h, después se enfrió a 23°C. La mezcla resultante se añadió con agitación rápida a una solución a -70°C de borato de trimetilo (4,53 ml, 40 mmol) en THF (40 ml). La reacción se agitó a < 0°C durante 20 min y a 23°C durante 16 h, después se vertió en HCl 2 N (150 ml), se agitó 2 h, y el THF se retiró al vacío. La solución acuosa residual se extrajo con Et₂O (3 X 200 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron dando un sólido rojo. La trituración con hexano y secado dieron el compuesto del título en forma de un sólido tostado. (1,89 g, 28%). ¹H RMN CD₃OD δ 7,09 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,38 (m, 1H).

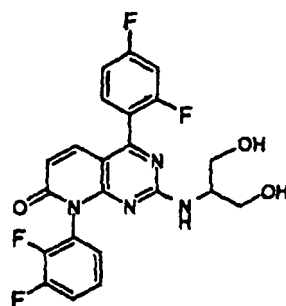
b) 8-(2,4-difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



El compuesto del título se preparó usando los procedimientos del ejemplo 2 y sustituyendo el producto del ejemplo anterior en el procedimiento del ejemplo 2(b), dando el compuesto del título. CL-EM: 477 (MH⁺, m/z), 1,75 (Rt, min).

Ejemplo 9

8-(2,3-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Este compuesto se preparó usando los procedimientos del ejemplo 2 y sustituyendo 2,3-difluoroanilina en el procedimiento del ejemplo 2(a), dando el compuesto del título. CL-EM: 461 (MH⁺, m/z), 1,67 (Rt, min).

La descripción anterior describe totalmente la invención incluyendo las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones descritas específicamente en este documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin más elaboración, se cree que un especialista en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Por lo tanto, los Ejemplos en este documento deben considerarse simplemente como ilustrativos y de ninguna manera como una limitación del alcance de la presente invención. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica un derecho de propiedad o privilegio exclusivo se definen de la siguiente manera.

ES 2 291 630 T3

REIVINDICACIONES

1. El compuesto que es:

8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

4,8-Bis-(2,4-difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

8-(2,4,6-trifluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona;

4-(2-fluoro-fenil)-8-(2,4-difluoro-fenil)-2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

4-(2,4-Difluoro-fenil)-8-(4-fluoro-fenil)-2-((S)-2-hidroxi-I-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

4,8-Bis-(2,4-difluoro-fenil)-2-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-8H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-7-ona;

8-(2,4-Difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; o

8-(2,3-difluorofenil)-4-(2,4-difluorofenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

3. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de una enfermedad mediada por CSBP/RK/quinasa p38.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la enfermedad mediada por CSBP/RK/quinasa p38 es artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubéola, sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis a bacterias gram negativas, síndrome de choque tóxico, malaria cerebral, meningitis, apoplejía isquémica y hemorrágica, neurotraumatismo/lesión cerrada de la cabeza, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, osteoporosis, reestenosis, lesión por reperfusión cardíaca, cerebral y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de derivación coronaria directa (CABG), trombosis, aterosclerosis, nefritis glomerular, insuficiencia renal crónica, diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, reacción de injerto frente a huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad neurodegenerativa, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, crecimiento de tumores y metástasis, enfermedad angiogénica, neumonía inducida por influenza, eccema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemadura solar, o conjuntivitis.

5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento del resfriado común o infección vírica respiratoria provocadas por rinovirus humano (RVH), otros enterovirus, coronavirus, virus influenza, virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, o adenovirus.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la infección vírica respiratoria exacerba el asma, exacerba la bronquitis crónica, exacerba la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerba la otitis media, exacerba la sinusitis, o en el que la infección vírica respiratoria está asociada con una infección bacteriana secundaria, otitis media, sinusitis, o neumonía.

7. El compuesto que es:

4-(2,4-difluoro-fenil)-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído;

4-(2,4-difluoro-fenil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído;

4-(2-fluorofenil)-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído;

4-(4-fluorofenil)-6-(2,4,6-trifluorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído;

4-(2-fluorofenil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído;

4-(2,4-difluorofenil)-6-(4-fluorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído;

ES 2 291 630 T3

4-(2,4-difluorofenil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído;

4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-(2,4-difluorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído; o

5 4-(2,4-difluorofenil)-6-(2,3-difluorofenilamino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldehído.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en terapia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ruta de Quinasa p38/CSBP

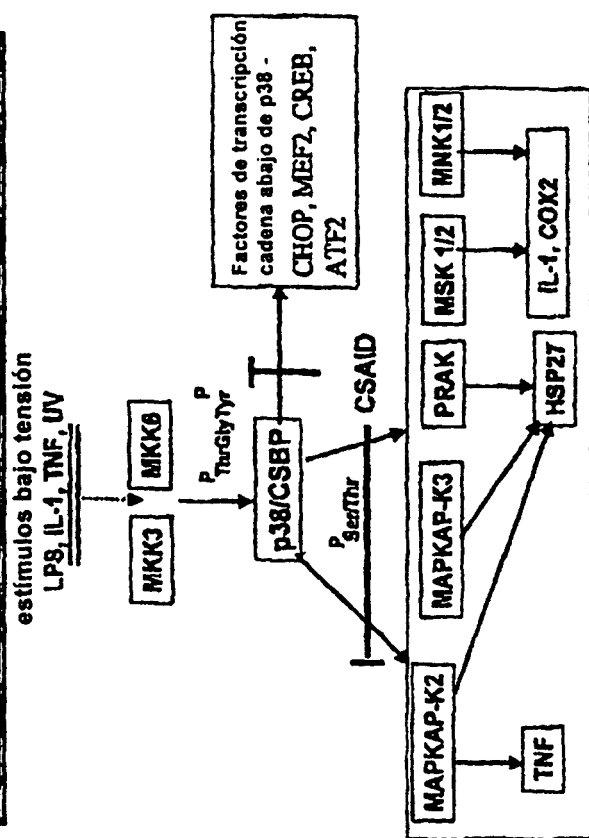


FIGURA 1