



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 670**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04815697 .0**

96 Fecha de presentación : **23.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1699800**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

54 Título: **Inhibidores heterocíclicos bicíclicos de la quinasa p-38.**

30 Prioridad: **23.12.2003 US 532529 P**
28.05.2004 US 575113 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2010

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Dong, Qing;**
Wang, Jianqiang;
Lan, Jiong y
Lang, Hengyuan

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 339 670 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

Inhibidores heterocíclicos bicíclicos de la quinasa p-38.

5 **Solicitudes relacionadas**

Se reivindica prioridad aquí de las Solicitudes Estadounidenses Provisionales de Patente Nos. 60/532.529, presentada el 23 de diciembre de 2003, y 60/575.113, presentada el 28 de mayo de 2004.

10 **Campo**

Se proporcionan aquí compuestos heterocíclicos bicíclicos que tienen actividad inhibidora de citoquina. También se proporcionan los usos de compuestos heterocíclicos bicíclicos para tratar condiciones asociadas con las quinasas p38 α y β y para tratar condiciones asociadas con la quinasa p38.

15 **Antecedentes**

Un gran número de citoquinas participa en la respuesta inflamatoria, incluidas IL-1, IL6, IL-8 y TNF- α . La superproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- α están implicadas en una gran variedad de enfermedades, incluidas enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque endotóxico, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, e insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras (Henry y colaboradores, *Drugs Fut.*, 24: 1345-1354 (1999); Salituro y colaboradores, *Curr. Med. Chem.*, 6: 807-823 (1999)). La evidencia en pacientes humanos indica que los antagonistas de proteína de las citoquinas son efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, el anticuerpo monoclonal para TNF- α (Remicade) (Rankin y colaboradores, *Br. J. Rheumatol.*, 34: 334-342 (1995)), y la proteína de fusión soluble Fc del receptor de TNF- α (Etanercept) (Moreland y colaboradores, *25 Ann. Intern. Med.*, 130: 478-486 (1999)).

La biosíntesis de TNF- α ocurre en muchos tipos de células como respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso, o trauma. Mediadores importantes de la producción de TNF- α son las proteína quinasas (MAP) activadas por mitógeno, y en particular, las quinasas p38. Estas quinasas son activadas en respuesta a diferentes estímulos de estrés, incluyendo pero sin limitarse a citoquinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y choque osmótico. La activación de p38 requiere de fosforilación dual por quinasas secuencia arriba de la quinasa MAP (MKK3 y MKK6) sobre treonina y tirosina dentro de un motivo de Thr-Gly-Tyr característico de isozimas p38.

Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir p38 α , p38 β , p38 γ y p38 δ . Los isómeros α y β se expresan en células inflamatorias y son moduladores claves de la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en células resulta en niveles reducidos de la expresión de TNF- α . También, la administración de los inhibidores de p38 α y β en modelos animales de una enfermedad inflamatoria ha probado que tales inhibidores son efectivos en el tratamiento de esas enfermedades. Por lo tanto, las enzimas p38 sirven un importante papel en procesos inflamatorios mediador por IL-1 y TNF- α . Los compuestos que según se dice inhiben a la quinasa p38 y citoquinas tales como IL-1 y TNF- α para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias están descritos en las patentes estadounidenses Nos. 6.277.989 y 6.130.235 de Scios, Inc.; las patentes estadounidenses Nos. 6.147.080 y 5.945.418 de Vertex Pharmaceuticals Inc.; las patentes estadounidenses Nos. 6.251.914, 5.977.103 y 5.658.903 de Smith-Kline Beecham Corp.; las patentes estadounidenses Nos. 5.932.576 y 6.087.496 de G. D. Searle & Co.; WO 00/56738 y WO 01/27089 de Astra Zeneca; WO 01/34605 de Johnson & Johnson; WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de la quinasa p38); WO 00/56738 (derivados de piridina y pirimidina para el mismo propósito); WO 00/12497 (discute la relación entre inhibidores de la quinasa p38); y WO 00/12074 (compuestos de piperazina y piperidina útiles como inhibidores de p38).

Los compuestos de pirrolotriazina útiles como inhibidores de tirosina quinasa son descritos en la solicitud de patente estadounidense con Serial No. 09/573.829 presentada el 18 de mayo de 2000, asignada a Bristol-Myers Squibb. Además, los inhibidores de pirrolotriazina quinasa son descritos en WO 02/40486, asignada a Bristol-Myers Squibb. Las solicitudes recientes: WO 03/032970, WO 03/033482, WO 03/032971, WO 03/032986, WO 03/032980, WO 03/032987, WO 03/033483, WO 03/033457 y WO 03/032972 se incorporan en esta solicitud. Una serie de heterociclos con anillo de 5 y 6 miembros aminoarilo sustituidos útiles como inhibidores de IMPH son descritos en WO 00/25780. Las patentes estadounidenses Nos. 6.005.109 y 6.103.900 describen pirazoles y pirazolpirimidinas que tienen actividad antagonística de CRF. WO 03/090912 y WO 03/091229 describen ciertas pirrolotriazinas útiles como inhibidores de quinasa.

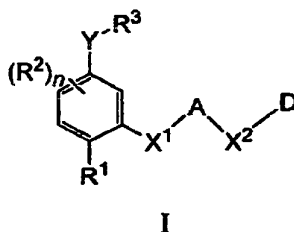
WO 03/097062 y WO 03/099820 describen compuestos que no son pirazolpirimidinas y muestran otras diferencias cuando se las compara con los compuestos de la presente invención.

65 **Resumen**

Se proporcionan compuestos para uso en composiciones y métodos para modular la actividad de citoquinas. En una modalidad, se utilizan los compuestos en composiciones y métodos para la modulación de quinasa p38, incluyendo, pero sin limitarse a la actividad de la quinasa p38 α y p38 β . En ciertas modalidades, los compuestos son compues-

tos heterocíclicos bicíclicos que están sustituidos con una fracción de cicloalquilamida. En ciertas modalidades, los compuestos suministrados aquí son purinas sustituidas, pirrolotriazinas, pirazolpirimidinas, imidazolpirimidinas, y compuestos relacionados. "Divulgado" significa que las características correspondientes van más allá de la invención reivindicada. La divulgación más allá de las reivindicaciones es incluida para propósitos de referencia.

En una modalidad, se suministran aquí compuestos de fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se define en la reivindicación 1 que se incorporan en la presente descripción como referencia. Se presentan modalidades adicionales de la invención en las reivindicaciones 2 a 11 que se incluyen también aquí como referencia.

Se divulgan compuestos adicionales de fórmula I o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

R^1 es hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo alquinilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, pseudohalo, $-NR^4R^5$ o $-OR^4$;

R^2 en cada caso es independientemente seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo inferior, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OR^4$, $-CN$, $-NR^4R^5$; $-S(=O)$ alquilo, $-S(=O)$ arilo, $-NHSO_2$ -arileno- R^4 , $-NHSO_2$ alquilo, $-CO_2R^4$, $-CONH_2$, $-SO_3H$, $-S(O)$ alquilo, $-S(O)$ arilo, $-SO_2NHR^4$, y $-NHC(=O)NHR^4$;

n es 0, 1 ó 2;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, $-OR^4$, alquilo sustituido, cicloalquilo, $-CR^4$ cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

Y es un enlace sencillo, $-C(=O)NH-$, $-NH(C=O)-$, $-NH(C=O)NH-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$ o $-C(=O)-$;

X^1 es un enlace sencillo, alquilenos, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-CO(O)-$ o $-C(O)NH-$;

A es un sistema de anillo heterocíclico bicíclico con al menos un heteroátomo en cada anillo, donde los heteroátomos se seleccionan cada uno independientemente entre N, O y S, y está opcionalmente sustituido con hasta dos R^{13} ;

X^2 es un enlace sencillo, alquilenos, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N$ (alquilo C_{1-4})-, $-NH$ -alquilenos C_{1-4} -, $-N$ (alquilo C_{1-4})-alquilenos C_{1-4} -, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-CO(O)-$ o $-C(O)NH-$;

D es un sistema de anillo no aromático o aromático monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y en donde un CH_2 adyacente a cualquiera de dichos heteroátomos N, O o S está opcionalmente sustituido con oxo ($=O$), o D es alquilo C_{1-6} , y en donde D está opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos $(CR^9R^{10})_wE$;

w es un entero entre 0-4;

R^{10} se selecciona entre H, alquilhidroxi C_1-C_4 , alquilarilo C_1-C_4 y alquilheteroarilo C_1-C_4 , en donde dicho grupo arilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados entre halo, NO_2 , alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{10} , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, OH, alcoxi C_1-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_4 , CN, NH_2 , NR^6R^7 , SR^6 , $S(O)R^6$, SO_2R^6 , SO_3R^6 , SO_2NR^6 , CO_2H , CO_2R^6 , y $CONR^6R^7$;

E se selecciona entre H, halógeno, NO_2 , alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{10} , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, OH, OR^6 , CN, CHO, CO_2R^6 , $CONR^6R^7$, $OCOR^6$, $OC(=O)OR^6$, $OC(=O)NR^6R^7$, $OCH_2CO_2R^6$, $C(=O)R^6$, NH_2 , NHR^6 , NR^6R^7 , $NR^7C(=O)R^6$, $NR^7C(=O)OR^6$, $NR^7C(=O)C(=O)OR^6$, $NR^7C(=O)C(=O)NR^6R^7$, $NR^7C(=O)C(=O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $NR^7C(=NCN)OR^6$, $NR^7C(=O)NR^6R^7$, $NR^7C(=NCN)NR^6R^7$, $NR^7C(=NR^6)NR^6R^7$, $NR^6SO_2NR^6R^7$, $NR^7SO_2R^6$, SR^6 , $S(=O)R^6$, SO_2R^6 , SO_3R^7 , $SO_3NR^6R^7$, $NHOH$, $NHOR^6$, $NR^6NR^7NR^8$, $N(COR^6)OH$, $N(CO_2R^6)OH$, $CONR^7(CR^9R^{10})_pR^6$, $CO(CR^9R^{10})_pO(CHR^9)_qCO_2R^6$, $CO(CR^9R^{10})_pR^6$, $CO(CR^9R^{10})_pO(CR^9R^{10})_pO(CHR^9)_qCO_2R^6$, $CO(CR^9R^{10})_pO(CR^9R^{10})_pO(CR^9R^{10})_qR^6$, $CO(CR^9R^{10})_pNR^6R^7$, $OC(O)O(CR^9R^{10})_mNR^6R^7$, $O(CO)_n(CR^9R^{10})R^6$, $O(CR^9R^{10})_mNR^6R^7$, $NR^7C(O)(CR^9R^{10})_rOR^6$, $NR^7C(=NC)(CR^9R^{10})_rR^6$, $NR^7CO(CR^9R^{10})_rNR^6R^7$, $NR^7(CR^9R^{10})_mOR^6$, $NR^7(CR^9R^{10})_mCO_2R^6$, $NR^7(CR^9R^{10})_mNR^6R^7$, NR^7 , $NR^3(CR^9R^{10})_nSO_2(CR^9R^{10})_rCO_2R^6$, $NR^7(CR^9R^{10})_mNR^6R^7$, $NR^7(CR^9R^{10})_nSO_2(CR^9R^{10})_qR^6$, $CONR^7(CR^9R^{10})_nSO_2(CR^9R^{10})_qR^6$, $SO_2NR^7(CR^9R^{10})_qR^6$, $SO_2NR^6(CR^9R^{10})_mOR^6$, alquilenilo C_2-C_6 , cicloalqui-

lo C₃-C₁₀, cicloalquilmetilo C₃-C₁₀, arilo, grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo y alquilarilo, en donde dichos grupos arilo están sustituidos o no sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre R¹², o dos grupos E, que sustituyen átomos adyacentes sobre D, juntos forman (alquilenodioxo, tioalquilenoxo o alquilenoditioxi;

m es un entero que tiene un valor de 2-6;

p es un entero que tiene un valor de 1-3;

q es un entero que tiene un valor de 0-3;

r es un entero que tiene un valor de 0-6;

R¹² en cada caso se selecciona independientemente entre halo, NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, oxo, alcoxi C₁-C₄, OR⁶, O(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁶, O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, O(CR⁹R¹⁰)_qCN, O(CR⁹R¹⁰)_qC(=O)NR⁶R⁷, alquilcarbonilo C₁-C₄, CN, NH₂, NHR⁶, NR⁶R⁷, NH⁷(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁶, NR⁷OR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷CH((CR⁹R¹⁰)_pOR⁶)₂, NR⁷C((CR⁹R¹⁰)_pOR⁶)₃, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁶, SO₃R⁷, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior;

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior y cicloalquilo inferior;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de la siguiente manera:

- i) R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇ (alquil C₀-C₅)carbonilo, alcocarbonilo C₁-C₆, aril(alquil C₀-C₅)carbonilo, aril(alcoxi C₁-C₅)carbonilo, (alquil C₀-C₅)carbonilo heterocíclico, (alcoxi C₁-C₅)carbonilo heterocíclico, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilarilo C₀-C₄, alquilo C₀-C₄ heterocíclico, en donde dichos grupos cicloalquilo, arilo, o heterocíclicos están sustituidos o no sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre los grupos que consisten de alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, F, Cl, Br, haloalquilo, NO₂ y CN; o,
- ii) R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, o R⁷ y R⁸, cuando ambos sustituyentes están sobre el mismo átomo de nitrógeno (como en (-NR⁶R⁷) o (-NR⁷R⁸)), pueden ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre 1-aziridinilo, 1-azetidino, 1-piperidinilo, 1-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, 1-piperazinilo, 1-imidazolilo, 3-azabicyclo(3,2,2)nonan-3-ilo, y 1-tetrazolilo, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre oxo, alquil C₀-C₄ OH, alquil C₀-C₄ O alquilo C₁-C₄, alquil C₀-C₄ CONH₂, alquil C₀-C₄ CO₂ alquilo C₀-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alquilcarbonilo C₀-C₆, cicloalquilcarbonilo C₃-C₇, alcocarbonilo C₁-C₆, cicloalcoxycarbonilo C₃-C₇, -NHCO alquilo, arilo, heteroarilo, arilalcocarbonilo, heteroarilalcocarbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

R¹³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, hidroxycarbonilo, alcocarbonilo, cicloalquil alquilamino carbonilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterociclilo, alquiltio, alquilaminocarbonilo o cicloalquilo inferior; donde los sustituyentes sobre el grupo alquilo se seleccionan entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo (=O), alcanilo, ariloxi, alcanilo, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, aminos disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo, arilo o aralquilo; alcaniloamino, aroilamino, aralcaniloamino, alcaniloamino sustituido, arilamino sustituido, aralcaniloamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltionio, ariltionio, aralquiltionio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, sulfonamido, por ejemplo SO₂NH₂, sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, por ejemplo CONH₂, carbamilo sustituido por ejemplo CONH alquilo, CONH arilo, CONH aralquilo o casos donde existen dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionado entre alquilo, arilo o aralquilo; alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos sustituidos o no sustituidos, tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares y los sustituyentes sobre el grupo arilo se seleccionan entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxi, alcanilo, alcanilo, amino, arilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcaniloamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, cianoalquilo, heterociclilo, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquiltionio, ariltionio, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxi y CONR^aR^b, donde R^a y R^b se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, alcocarbonilaminoalquilo y alquilamino; o R⁸ y R^b junto con el nitrógeno sobre el cual ellos están sustituidos, forman un anillo heteroarilo o heterocíclico de 3-6 miembros. El sustituyente puede estar además sustituido por hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido o aralquilo.

ES 2 339 670 T3

En una modalidad de la invención, los grupos A, Y, R¹, R², R³, X¹, X² y D se seleccionan de tal manera que el compuesto resultante tenga efecto sobre la actividad de la citoquina.

También se divulgan cualquiera de los derivados farmacéuticamente aceptables, incluidas sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres, hidratos y prodrogas de los compuestos descritos aquí. Las sales farmacéuticamente aceptables son una modalidad de la invención e incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como, pero sin limitarse a N,M-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaina, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metal alcalino, tales como, pero sin limitarse a litio, potasio y sodio; sales de metal alcalinotérreo, tales como, pero sin limitarse a bario, calcio y magnesio; sales de metal de transición, tales como, pero sin limitarse a cinc, aluminio, y otras sales metálicas, tales como, pero sin limitarse a fosfato ácido de sodio y fosfato disódico; e incluyendo también, pero sin limitarse a, sales de ácidos minerales, tales como, pero sin limitarse a clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitarse a acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos.

Las composiciones farmacéuticas formuladas para administración por una vía apropiada y los medios que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos suministrados aquí, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, que suministran cantidades efectivas para el tratamiento, prevención o la mejoría de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos que son modulados o bien afectados por la actividad de la citoquina, en una modalidad, la actividad de la quinasa p38, o en la cual la actividad de la citoquina, en una modalidad, la actividad de la quinasa p38 está implicada, también son divulgados. Aquellos de acuerdo a la reivindicación 4, que se incorporan aquí como referencia, forman una modalidad de la invención. Las cantidades efectivas y las concentraciones son efectivas para mejorar cualquiera de los síntomas de cualquiera de las enfermedades o trastornos.

Se divulgan los métodos para tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos mediados por, o en los cuales está implicada la actividad de la citoquina, en una modalidad, la actividad de la quinasa p38. Tales métodos incluyen a los métodos de tratamiento, prevención y mejoría de uno o más síntomas de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades virales, usando uno o más de los compuestos suministrados aquí, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se divulgan métodos de modulación de la actividad de citoquinas, en una modalidad, la actividad de las quinazas p38, utilizando los compuestos y composiciones suministrados aquí.

También se divulgan métodos para reducir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles, incluyendo, pero sin limitarse a la prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2), en un individuo que requiera de la misma por medio de la administración de uno o más compuestos o composiciones suministrados aquí.

En la práctica de los métodos, cantidades efectivas de los compuestos o composiciones que contienen concentraciones terapéuticamente efectivas de los compuestos, que se formulan para suministro sistémico, incluido suministro parenteral, oral o intravenoso, o para aplicación local o tópica, para el tratamiento de citoquina, en una modalidad, quinasa p38, enfermedades o trastornos mediados, o enfermedades o trastornos en los cuales la actividad de la citoquina, en una modalidad, está implicada la actividad de la quinasa p38, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades virales, se administran a un individuo que exhibe los síntomas de esas enfermedades o trastornos. Las cantidades son efectivas para mejorar o eliminar uno o más síntomas de las enfermedades o trastornos.

Se suministran artículos de fabricación contenidos en un material de embalaje, un compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, suministrado allí, que es efectivo para la modulación de la actividad de citoquinas, en una modalidad, quinazas p38, o para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de citoquina, en una modalidad, quinasa p38, enfermedades o trastornos mediados, o enfermedades o trastornos en los cuales la actividad de la citoquina, en una modalidad, está implicada actividad de la quinasa p38, dentro del material de embalaje, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, es utilizado para modular la actividad de citoquina, en una modalidad, la actividad de quinazas p38, o para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de citoquina, en una modalidad, la quinasa p38, enfermedades o trastornos mediados, o enfermedades o trastornos en los cuales está implicada la actividad de la citoquina, en una modalidad, está implicada la actividad de la quinasa p38.

Descripción detallada

A. Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado como es comúnmente entendido por alguien ordinariamente capacitado en el arte a la cual pertenece esta invención. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan como referencia

ES 2 339 670 T3

en su totalidad. En el evento de que exista aquí una pluralidad de definiciones para un término, aquellos en esta sección prevalecen a menos que se establezca otra cosa.

Como se lo utiliza aquí, p38 α se refiere a la enzima divulgada en Han J, Richter B, Li Z, Kravchenko V, Ulevitch R. J. Molecular cloning of human p38 MAP kinase. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1265 (2-3): 224-7. Como se lo utiliza aquí, p38 β se refiere a la enzima divulgada en Jiang Y, Chen C, Li Z, Guo W, Gegner J. A., Lin S, Han J. Characterization of the structure y function of a new mitogen-activated protein kinase (p38 beta). *J Biol Chem*. 1996 Jul 26; 271 (30): 17920-6. Como se lo utiliza aquí, p38 γ se refiere a la enzima divulgada en Li, Z.; Jiang, Y.; Ulevitch, R. J.; Han, J.: The primary structure of p38-gamma: a new member of p38 group of MAP kinases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 228: 334-340, 1996. Como se lo utiliza aquí, p38 δ se refiere a la enzima divulgada en *Molecular Cloning y Characterization of a Novel p38 Mitogenactivated Protein Kinase*, Xuhong Sunny Wang, Katrina Diener, Carl L. Manthey, Shen-wu Wang, Bradley Rosenzweig, Jeffrey Bray, John Delaney, Craig N. Cole, Po-Ying Chan-Hui, Nathan Mantlo, Henri S. Lichenstein, Mark Zukowski y Zhengbin Yao.

El término “condición asociada con p38”, como se lo utiliza aquí significa cualquier enfermedad o condición en la cual se sabe que p38 juega un papel. Esto incluye, condiciones que se sabe que son provocadas por la sobreproducción de IL-1, TNF, IL-6 o IL-8. Tales condiciones incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades virales, y enfermedades neurodegenerativas.

Como se lo utiliza aquí, inhibición de la quinasa p-38 α/β significa que se inhiben ya sea la quinasa p38 α y/o la p38 β . Por lo tanto, la referencia a un valor IC₅₀ para inhibir a la quinasa p-38 α/β significa que el compuesto tiene tal efectividad para inhibir al menos una, o ambas quinasas p-38 α y p38 β .

Como se lo utiliza aquí, derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o prodrogas de los mismos. Tales derivados pueden ser fácilmente preparados por aquellos capacitados en este arte utilizando métodos conocidos para tal derivatización. Los compuestos producidos pueden ser administrados a animales o a humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son o bien farmacéuticamente activos o son prodrogas. Las sales farmacéuticamente aceptables (una modalidad de la invención) incluyen, pero no se limitan a, sales de amina, tales como, pero sin limitarse a N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoníaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaina, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetil-bencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metal alcalino, tales como, pero sin limitarse a litio, potasio y sodio; sales de metal alcalinotérreo, tales como, pero sin limitarse a bario, calcio y magnesio; sales de metal de transición, tales como, pero sin limitarse a cinc; y otras sales metálicas, tales como, pero sin limitarse a fosfato ácido de sodio y fosfato disódico; e incluyendo también, pero sin limitarse a, nitratos, boratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, sales de ácidos minerales, tales como, pero sin limitarse a clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitarse a acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, oxalatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbates, succinatos, butiratos, valeratos y fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo y heterociclilo de grupos ácidos, incluyendo, pero sin limitarse a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Los enol éteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de fórmula C=C(OR) donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los enol ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de fórmula C=C(OC(O)R) donde R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los solvatos farmacéuticamente aceptables e hidratos son complejos de un compuesto con una o más moléculas de solvente o de agua, o 1 hasta aproximadamente 100, o 1 hasta aproximadamente 10, o uno hasta aproximadamente 2, 3 ó 4, moléculas de solvente o de agua.

Como se lo utiliza aquí, tratamiento significa cualquier forma en la cual uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno son mejorados o bien alterados en forma benéfica. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico aquí de las composiciones, tal como el uso para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, o de enfermedades o trastornos en los cuales está implicada la actividad de la quinasa p38, incluida la actividad de p38 α .

Como se lo utiliza aquí, la mejoría de los síntomas de un trastorno particular por medio de la administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, perdurable o transitoria que pueda ser atribuida a o asociada con la administración de la composición.

Como se lo utiliza aquí, IC₅₀ se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto particular para análisis que logre un 50% de inhibición de una respuesta máxima, tal como modulación de la actividad de la quinasa p38, en un ensayo que mide tal respuesta.

Como se lo utiliza aquí, EC₅₀ se refiere a una dosis, concentración o cantidad de un compuesto particular de prueba que provoca una respuesta que depende de la dosis de 50% de expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto particular de prueba.

Como se la utiliza aquí, una prodroga es un compuesto que, después de administración *in vivo*, es metabolizado por medio de una o más etapas o procesos o bien convertido a la forma activa biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir una prodroga, se modifica el compuesto farmacéuticamente activo de tal manera que se regenerará el compuesto activo por medio de procesos metabólicos. Se puede diseñar la prodroga para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un medicamento, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un medicamento o para alterar otras características o propiedades de un medicamento. Gracias al conocimiento de los procesos farmacodinámicos y del metabolismo del medicamento *in vivo*, aquellos capacitados en el arte, una vez se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar prodrogas del compuesto (ver, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, páginas 388-392).

Debe entenderse que los compuestos suministrados aquí pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden ser o bien la configuración (R) o la (S), o puede ser una mezcla de las dos. Por lo tanto, los compuestos suministrados aquí pueden ser enantioméricamente puros, o ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. En el caso de residuos aminoácidos, tales residuos pueden ser ya sea de forma L o D. La configuración para residuos aminoácidos de ocurrencia natural es generalmente L. Cuando no se especifica, el residuo es de la forma L. Como se utiliza aquí, el término “aminoácido” se refiere a aminoácidos α que son racémicos, o bien de la configuración D o la L. la designación “d” que precede la designación de un aminoácido (por ejemplo, dAla, dSer, dVal, etc.) se refiere al isómero D del aminoácido. La designación “dl” que precede la designación de un aminoácido (por ejemplo, dlPip) se refiere a una mezcla de los isómeros L y D del aminoácido. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos suministrados aquí pueden sufrir epimerización *in vivo*. Como tal, alguien capacitado en el arte reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que sufren epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

Como se lo utiliza aquí, sustancialmente puro significa suficientemente homogéneo para aparecer libre de impurezas fácilmente detectables como se determina por medio de métodos estándar de análisis, tales como cromatografía en capa delgada (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto de alto desempeño (HPLC) y espectrometría de masas (MS), usadas por aquellos capacitados en el arte para evaluar tal pureza, o suficientemente puro de tal que una purificación adicional no alteraría en forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como la actividad enzimática o y biológica, de la sustancia. Los métodos para purificación de los compuestos para producir compuestos químicamente sustancialmente puros son conocidos por aquellos capacitados en el arte. Un compuesto químicamente sustancialmente puro puede, sin embargo, ser una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, una purificación adicional puede incrementar la actividad específica del compuesto.

Como se lo utiliza aquí, las cadenas carbonadas de alquilo, alqueno y alquino, si no se especifica, contienen de 1 a 20 carbonos, ó 1 ó 2 hasta 16 carbonos, y son de cadena recta o ramificada. Las cadenas carbonadas de alqueno de 2 a 20 carbonos, en ciertas modalidades, contienen de 1 hasta 8 dobles enlaces y cadenas carbonadas de alquino de 2 hasta 16 carbonos, en ciertas modalidades, contienen de 1 hasta 5 dobles enlaces. Las cadenas carbonadas de alquino de 2 hasta 20 carbonos, en ciertas modalidades, contienen de 1 hasta 8 triples enlaces, y las cadenas carbonadas de alquino de 2 hasta 16 carbonos, en ciertas modalidades, contienen de 1 hasta 5 triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo, alqueno y alquino incluyen aquí, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, isopentilo, neopentilo, tert-pentilo, isohexilo, alilo (propenilo) y propargilo (propinilo). Como se lo utiliza aquí, alquilo inferior, alqueno inferior, y alquino inferior se refieren a cadenas carbonadas que tienen aproximadamente desde 1 o aproximadamente desde 2 carbonos hasta aproximadamente 6 carbonos. Como se lo utiliza aquí, “alqu(en)(in)ilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se lo utiliza aquí, “cicloalquilo” se refiere a un sistema saturado mono o multicíclico, en ciertas modalidades de 3 a 10 átomos de carbono, en otras modalidades de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalqueno y cicloalquino se refieren a sistemas de anillo mono o multicíclicos que incluyen respectivamente al menos un doble enlace y a menos un triple enlace. Los grupos cicloalqueno y cicloalquino pueden, en ciertas modalidades, contener de 3 a 10 átomos de carbono, con grupos cicloalqueno, en modalidades adicionales, que contienen de 4 a 7 átomos de carbono y grupos cicloalquino, en modalidades adicionales, que contienen de 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillo de los grupos cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino pueden estar compuestos de un anillo o dos o más anillos que pueden estar unidos juntos en una forma fusionada, a través de puente o conectados en espiral. “Cicloalqu(en)(in)ilo” se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se lo utiliza aquí, “arilo” se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o multicíclicos que contienen de 6 a 19 átomos de carbono. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a grupos tales como fluorenilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, y naftilo sustituido o no sustituido.

Como se lo utiliza aquí, “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico, en ciertas modalidades, aproximadamente de 5 hasta aproximadamente 15 miembros donde uno o más, en una modalidad 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, esto es, un elemento distinto al carbono, incluyendo, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

ES 2 339 670 T3

Como se lo utiliza aquí, un grupo “heteroarilo” es un grupo heteroarilo que está positivamente cargado sobre uno o más de los heteroátomos.

5 Como se lo utiliza aquí, “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico, en una modalidad de 3 a 10 miembros, en otra modalidad de 4 a 7 miembros, en una modalidad adicional de 5 a 6 miembros, donde uno o más, en ciertas modalidades, 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, que es, un elemento diferente a carbono, incluyendo pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno o azufre. En modalidades donde el(los) heteroátomo(s) es(son) nitrógeno, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, acilo, guanidinio, o el nitrógeno pueden volverse cuaternario para formar un grupo amonio donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

15 Como se lo utiliza aquí, “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del alquilo es reemplazado por un grupo arilo.

Como se lo utiliza aquí, “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo es reemplazado por un grupo heteroarilo.

20 Como se lo utiliza aquí, “halo”, “halógeno” o “haluro” se refiere a F, Cl, Br o I.

Como se lo utiliza aquí, grupos pseudohaluros o pseudohalo son grupos que se comportan en forma sustancialmente similar a los haluros. Tales compuestos pueden ser utilizados en la misma forma y tratados en la misma forma que los haluros. Los pseudohaluros incluyen, pero no se limitan a, cianuro, cianato, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi, y azida.

25 Como se lo utiliza aquí, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por halógeno. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fruoroetilo.

30 Como se lo utiliza aquí, “haloalcoxi” se refiere a RO- en el cual R es un grupo haloalquilo.

Como se lo utiliza aquí, “sulfinilo” o “tionilo” se refiere a -S(O)-. Como se lo utiliza aquí, “sulfonilo” o “sulfurilo” se refieren a -S(O)₂-. Como se lo utiliza aquí, “sulfo” se refiere a -S(O)₂O-.

35 Como se lo utiliza aquí, “carboxi” se refiere a un radical divalente, -C(O)O-.

Como se lo utiliza aquí, “aminocarbonilo” se refiere a -C(O)NH₂.

40 Como se lo utiliza aquí, “alquilaminocarbonilo” se refiere a -C(O)NHR en el cual R es alquilo, incluido alquilo inferior. Como se lo utiliza aquí, “dialquilaminocarbonilo” se refiere a -C(O)NR'R en el cual R' y R son independientemente alquilo, incluido alquilo inferior; “carboxamida” se refiere a grupos de fórmula -NR'COR en los cuales R' y R son independientemente alquilo, incluido alquilo inferior.

45 Como se lo utiliza aquí, “diarilaminocarbonilo” se refiere a -C(O)NRR' en el cual R y R' se seleccionan independientemente entre arilo, incluido arilo inferior, tal como fenilo.

Como se lo utiliza aquí, “arilalquilaminocarbonilo” se refiere a -C(O)NRR' en el cual uno entre R y R' es arilo, incluido arilo inferior, tal como fenilo, y el otro entre R y R' es alquilo, incluido alquilo inferior.

50 Como se lo utiliza aquí, “arilaminocarbonilo” se refiere a -C(O)NHR en el cual R es arilo, incluido arilo inferior, tal como fenilo.

Como se lo utiliza aquí, “hidroxicarbonilo” se refiere a -COOH.

55 Como se lo utiliza aquí, “alcoxycarbonilo” se refiere a -C(O)OR en el cual R es alquilo, incluido alquilo inferior

Como se lo utiliza aquí, “ariloxycarbonilo” se refiere a -C(O)OR en el cual R es arilo, incluido arilo inferior, tal como fenilo.

60 Como se lo utiliza aquí, “alcoxi” y “alquiltio” se refiere a RO- y RS-, en el cual R es alquilo, incluido alquilo inferior

Como se lo utiliza aquí, “ariloxi” y “ariltio” se refieren a RO- y RS-, en el cual R es arilo, incluido arilo inferior, tal como fenilo.

65 Como se lo utiliza aquí, “alquilenio” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente de cadena recta, ramificada o cíclica, en ciertas modalidades de cadena recta o ramificada, en una modalidad que tiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, en otra modalidad que tiene de 1 a 12 carbonos. En una modalidad adicional

alquilenos incluye alquilenos inferiores. Se puede insertar opcionalmente junto con el grupo alquilenos uno o más oxígenos, azufres, incluidos los grupos $S(-O)$ y $S(=O)_2$, o átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos $-NR-$ y $-N+RR-$, donde el(los) sustituyente(s) de nitrógeno es(son) alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o COR' , donde R' es alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-OY$ o $-NYY$, donde Y es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los grupos alquilenos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-(CH_2)_3-$), metilendioxo ($-O-CH_2-O-$) y etilendioxo ($-O-(CH_2)_2-O-$). El término “alquilenos inferiores” se refiere a grupos alquilenos que tienen de 1 a 6 carbonos. En ciertas modalidades, los grupos alquilenos son alquilenos inferiores, incluido alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono.

Como se lo utiliza aquí, “azaalquilenos” se refiere a $-(CRR)_n-NR-(CRR)_m-$, donde n y m son independientemente cada uno un entero de 0 a 4. Como se lo utiliza aquí, “oxaalquilenos” se refiere a $-(CRR)_n-O-(CRR)_m-$, donde n y m son independientemente cada uno un entero de 0 a 4. Como se lo utiliza aquí, “tioalquilenos” se refiere a $-(CRR)_n-S-(CRR)_m-$, $-(CRR)_n-S(=O)-(CRR)_m-$, y $-(CRR)_n-S(=O)_2-(CRR)_m-$, donde n y m son independientemente cada uno un entero de 0 a 4.

Como se lo utiliza aquí, “alquilenos” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente de cadena recta, ramificada o cíclica, en una modalidad de cadena recta o ramificada, en ciertas modalidades que tienen desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un doble enlace, en otras modalidades de 1 a 12 carbonos. En modalidades adicionales, los grupos alquilenos incluyen alquilenos inferiores. Se pueden insertar opcionalmente junto con el grupo alquilenos uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, donde el nitrógeno sustituido es alquilo. Los grupos alquilenos incluyen, pero no se limitan a, $-CH=CHCH=CH-$ y $-CH=CH-CH_2-$. El término “alquilenos inferiores” se refiere a grupos alquilenos que tienen de 2 a 6 carbonos. En ciertas modalidades, los grupos alquilenos son alquilenos inferiores, incluido alquilenos de 3 a 4 átomos de carbono.

Como se lo utiliza aquí, “alquilenos” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente de cadena recta, ramificada o cíclica, en ciertas modalidades de cadena recta o ramificada, en una modalidad que tiene desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace, en otras modalidades de 1 a 12 carbonos. En una modalidad adicional, alquilenos incluye alquilenos inferiores. Se puede insertar opcionalmente junto con el grupo alquilenos uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, donde el sustituyente del nitrógeno es alquilo. Los grupos alquilenos incluyen, pero no se limitan a, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C\equiv C-$ y $-C=C-CH_2-$. El término “alquilenos inferiores” se refiere a grupos alquilenos que tienen de 2 a 6 carbonos. En ciertas modalidades, los grupos alquilenos son alquilenos inferiores, incluido alquilenos de 3 a 4 átomos de carbono.

Como se lo utiliza aquí, “alqu(en)(in)ilenos” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente de cadena recta, ramificada o cíclica, en ciertas modalidades de cadena recta o ramificada, en una modalidad que tiene desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un triple enlace, y al menos un doble enlace; en otra modalidad de 1 a 12 carbonos. En modalidades adicionales, alqu(en)(in)ilenos incluye alqu(en)(in)ilenos inferiores. Se puede insertar opcionalmente junto con el grupo alquilenos uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido o no sustituido, donde el sustituyente del nitrógeno es alquilo. Los grupos alqu(en)(in)ilenos incluyen, pero no se limitan a, $-C=C-(CH_2)_n-C\equiv C-$, donde n es 1 ó 2. El término “alqu(en)(in)ilenos inferiores” se refiere a grupos alqu(en)(in)ilenos que tienen hasta 6 carbonos. En ciertas modalidades, los grupos alqu(en)(in)ilenos tienen aproximadamente 4 átomos de carbono.

Como se lo utiliza aquí, “cicloalquilenos” se refiere a un sistema de anillo mono o multicíclico divalente saturado, en ciertas modalidades de 3 a 10 átomos de carbono, en otras modalidades de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilenos y cicloalquilenos se refieren a sistemas de anillo divalentes mono o multicíclicos que incluyen respectivamente al menos un doble enlace y al menos un triple enlace. Los grupos cicloalquilenos y cicloalquilenos pueden, en ciertas modalidades, contener de 3 a 10 átomos de carbono, con grupos cicloalquilenos en ciertas modalidades que contienen de 4 a 7 átomos de carbono y grupos cicloalquilenos en ciertas modalidades que contienen de 8 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillo de los grupos cicloalquilenos, cicloalquilenos y cicloalquilenos pueden estar compuestos de un anillo o dos o más anillos que pueden estar unidos juntos en una forma fusionada, formando puente o conectados en espiral. “Cicloalqu(en)(in)ilenos” se refiere a un grupo cicloalquilenos que contiene al menos un doble enlace y al menos un triple enlace.

Como se lo utiliza aquí, “arilenos” se refiere a grupo aromático divalente monocíclico o policíclico, en ciertas modalidades monocíclico, en una modalidad que tiene desde 5 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono y al menos un anillo aromático, en otra modalidad de 5 a 12 carbonos. En modalidades adicionales, arilenos incluye arilenos inferiores. Los grupos arilenos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-, 1,3- y 1,4-fenilenos. El término “arilenos inferiores” se refiere a grupos arilenos que tienen 6 carbonos.

Como se lo utiliza aquí, “heteroarilenos” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico divalente, en una modalidad de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 15 átomos en el(los) anillo(s), donde uno o más, en ciertas modalidades 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, esto es, un elemento diferente al carbono, incluyendo pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno o azufre. El término “heteroarilenos inferiores” se refiere a grupos heteroarilenos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo.

Como se lo utiliza aquí, “heterociclilenos” se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico divalente, en ciertas modalidades de 3 a 10 miembros, en una modalidad de 4 a 7 miembros, en otra modalidad de

ES 2 339 670 T3

5 a 6 miembros, donde uno o más, incluido 1 a 3, de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo, esto es, un elemento diferente al carbono, incluyendo pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se lo utiliza aquí, “alquilo sustituido”, “alquenilo sustituido”, “alquinilo sustituido” “cicloalquilo sustituido”, “cicloalquenilo sustituido”, “cicloalquinilo sustituido”, “arilo sustituido”, “heteroarilo sustituido”, “heterociclico sustituido”, “alquileno sustituido”, “alquenileno sustituido”, “alquinileno sustituido”, “cicloalquileno sustituido”, “cicloalquenileno sustituido”, “cicloalquinileno sustituido”, “arileno sustituido”, “heteroarileno sustituido” y “heterociclileno sustituido” se refieren a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, cicloalquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, respectivamente, que están sustituidos con uno o más sustituyentes, en ciertas modalidades uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, donde los sustituyentes están como se definió aquí, en una modalidad seleccionada de Q¹.

Como se lo utiliza aquí, “alquilideno” se refiere a un grupo divalente, tal como =CR'R”, que está unido a un átomo de otro grupo, formando un doble enlace. Los grupos alquilideno incluyen, pero no se limitan a, metilideno (=CH₂) y etilideno (=CHCH₃). Como se lo utiliza aquí, “arilalquilideno” se refiere a un grupo alquilideno en el cual o bien R' o R” es un grupo arilo. Los grupos “cicloalquilideno” son aquellos en donde R' y R” están enlazados para formar un anillo carbocíclico. Los grupos “heterociclilideno” son aquellos en donde al menos un entre R' y R” contiene un heteroátomo en la cadena, y R' y R” están enlazados para formar un anillo heterocíclico.

Como se lo utiliza aquí, “amido” se refiere al grupo divalente -C(O)NH-. “Tioamido” se refiere al grupo divalente-C(S)NH-. “Oxiamido” se refiere al grupo divalente -OC(O)NH-. “Tioamido” se refiere al grupo divalente -SC(O)NH-. “Ditioamido” se refiere al grupo divalente -C(S)NH-. “Ureido” se refiere al grupo divalente -HNC(O)NH-. “Tioureido” se refiere al grupo divalente -HNC(S)NH-.

Como se lo utiliza aquí, “semicarbazida” se refiere a -NHC(O)NHNH-. “Carbazato” se refiere al grupo divalente-OC(O)NHNH-. “Isotiocarbazato” se refiere al grupo divalente -SC(O)NHNH-. “Tiocarbazato” se refiere al grupo divalente -OC(S)NHNH-. “Sulfonilhidrazida” se refiere al grupo divalente -SO₂NHNH-. “Hidrazida” se refiere al grupo divalente -C(O)NHNH-. “Azo” se refiere al grupo divalente -N=N-. “Hidrazinilo” se refiere al grupo divalente -NH-NH-.

En donde no se especifique el número de cualquier sustituyente dado (por ejemplo, haloalquilo), pueden haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más del mismo o de diferentes halógenos. Como otro ejemplo, “alcoxifenilo C₁₋₃” puede incluir uno o más del mismo o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres carbonos.

Como se lo utiliza aquí, las abreviaturas para cualquiera de los grupos de protección, aminoácidos y otros compuestos, están, a menos que se indique otra cosa, de acuerdo con su uso común, abreviaturas conocidas, o la Comisión sobre Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB (ver, (1972) Biochem. 11: 942-944). Algunas de las abreviaturas utilizadas aquí se enlistan a continuación:

Ph = fenilo

Bz = bencilo

t-Bu = butilo terciario

Me = metilo

Et = etilo

Pr = propilo

Iso-P o iPr = isopropilo

MeOH = metanol

EtOH = etanol

EtOAC = acetato de etilo

Boc = tert-butiloxycarbonilo

CBZ = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxycarbonilo

DCM o CH₂Cl₂ = diclorometano

DCE = 1,2-dicloroetano

ES 2 339 670 T3

DMF = dimetil formamida

DMSO = dimetil sulfóxido

5 TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

10 HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato

KOH = hidróxido de potasio

K₂CO₃ = carbonato de potasio

15 POCL₃ = oxiclورو de fósforo

KOtBu = t-butóxido de potasio

20 EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

DIPEA = diisopropiletilamina

HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

25 m-CPBA = ácido m-cloroperbenzóico

NaH = hidruro de sodio

NaOH = hidróxido de sodio

30 Na₂SO₄ = sulfato de sodio

Na₂S₂O₃ = tiosulfato de sodio

35 Pd = paladio

Pd/C = paladio sobre carbono

min = minuto(s)

40 L = litro

mL = mililitro

45 mL = microlitro

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

50 mol = moles

mmol = milimol(es)

55 meq = miliequivalente

RT o rt = temperatura ambiente

60 tr = tiempo de retención por HPLC (minutos)

sat o sat'd = saturado

B. Compuestos

65 En una modalidad, los compuestos suministrados aquí para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula I, donde las variables son como se describe más abajo. Todas las combinaciones de tales modalidades están dentro del alcance de la presente descripción.

ES 2 339 670 T3

En una modalidad, R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alqueno o alquino. En otra modalidad, R¹ es metilo, halo, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquino inferior, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, -NH₂ o -NR⁴R⁵. En otra modalidad, R¹ es metilo, halo, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquino inferior, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, -NH₂, -NR⁴R⁵ o -OR⁴. En otra modalidad, R¹ es metilo, hidroxilo, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquino inferior, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, ciano, -NH₂, -NR⁴R⁵ o -OR⁴. En una modalidad, R¹ es hidrógeno o alquilo inferior. En otra modalidad, R¹ es hidrógeno o metilo. En una modalidad de acuerdo con la invención, R¹ es metilo.

En otra modalidad, R² es alquilo o cicloalquilo. En una modalidad, R² es hidrógeno o alquilo. En una modalidad de acuerdo con la invención, R² es hidrógeno o alquilo inferior. En una modalidad, R² es hidrógeno.

En otra modalidad, R³ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo. En otra modalidad, R³ se selecciona entre alquilo, -OR⁴, alquilo sustituido, cicloalquilo-CR⁴ cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido. En una modalidad, R³ es cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo o heteroarilo. En una modalidad, R³ es metilo, isopropilo, etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoximetilo, oxazolilo o tiazolilo. En una modalidad de acuerdo con la invención, R³ es ciclopropilo.

En otra modalidad, Y es -C(=O)NH-, -NH(C=O)-, -NH(C=O)NH-, -SO₂NH-, NHSO₂- o -C(=O)-. En otra modalidad, Y es un enlace sencillo, -C(=O)NH- o -SO₂NH-. En una modalidad de acuerdo con la invención, Y es -C(=O)NH-.

En otra modalidad de acuerdo con la invención, X¹ es un enlace sencillo o alqueno. En otra modalidad de acuerdo con la invención, X¹ es un enlace sencillo o -CH₂-. En otra modalidad de acuerdo con la invención, X¹ es un enlace sencillo.

En otra modalidad, A es un sistema de anillo heterocíclico bicíclico, donde cada anillo contiene al menos un átomo de N, y está opcionalmente sustituido con hasta dos R¹³. En otra modalidad, A es un sistema de anillo heteroarilo bicíclico, donde cada anillo contiene al menos un átomo de N, y está opcionalmente sustituido con hasta dos R¹³. En otra modalidad, A es un sistema de anillo heteroarilo bicíclico, donde cada anillo contiene dos átomos de N, y está opcionalmente sustituido con hasta dos R³. En otra modalidad, A es un grupo imidazolpirimidina, pirazolpirimidina, imidazolpirimidinona o pirazolpirimidinona. En una modalidad de acuerdo con la invención, A es un grupo imidazolpirimidina.

En otra modalidad de acuerdo con la invención, X² es un enlace sencillo, alqueno o -NH-. En otra modalidad de acuerdo con la invención, X² es un enlace sencillo, -CH₂- o -NH-. En otra modalidad de acuerdo con la invención, X² es un enlace sencillo.

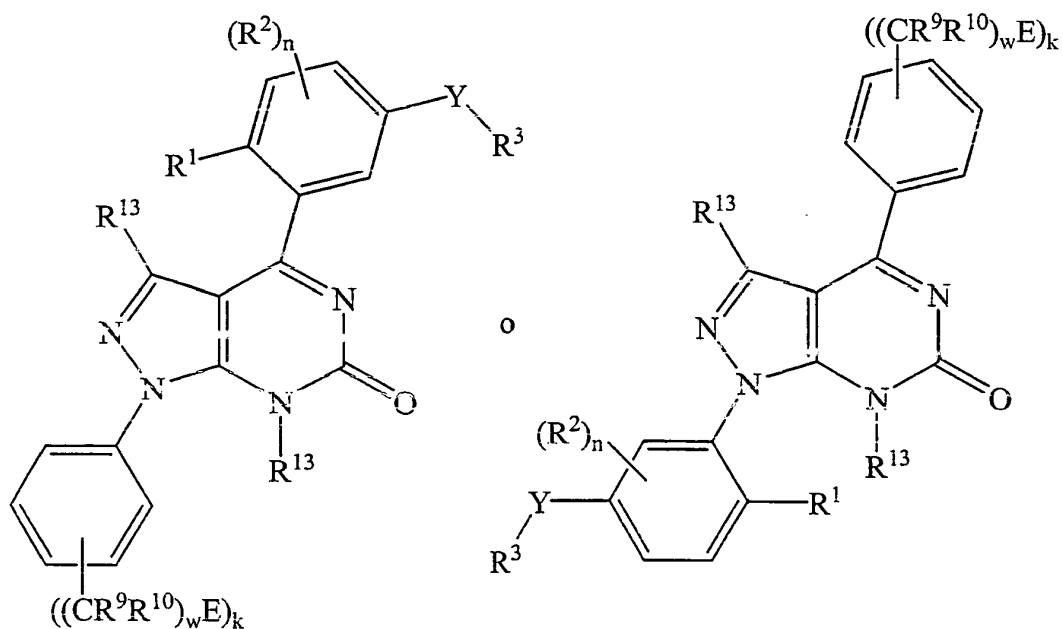
En otra modalidad, D es heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo, y está opcionalmente sustituido por uno a cuatro, en una modalidad uno o dos, grupos (CR⁹R¹⁰)_wE. En una modalidad de acuerdo con la invención, D es ciclohexilo, ciclopentilo, piridilo, pirimidinilo o fenilo, y está opcionalmente sustituido por uno a cuatro, en una modalidad uno o dos, grupos (CR⁹R¹⁰)_wE. En otra modalidad de acuerdo con la invención, D es fenilo y está opcionalmente sustituido por uno a cuatro, en una modalidad uno o dos, grupos (CR⁹R¹⁰)_wE.

En otra modalidad, A está opcionalmente sustituido con un grupo R¹³. En una modalidad de acuerdo con la invención, R¹³ es alquilo, OH o NH₂. En otra modalidad de acuerdo con la invención, R¹³ es metilo, OH o NH₂.

En otra modalidad, (CR⁹R¹⁰)_wE es alquilo, alcoxi, halo, -CH₂-heterociclilo, -CONH-cicloalquilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquilsulfonilamino, haloalquilo, aminocarbonilo, pseudohalo o heterociclilo, o dos grupos (CR⁷R¹⁰)_wE, que sustituyen átomos adyacentes sobre D, forman juntos alquilenodioxi. En una modalidad de acuerdo con la invención, (CR⁹R¹⁰)_wE es metoxi, metilo, 1,2,4-triazolilo, metilsulfonilo, etoxi, 4-metil-1-piperazinilmetil, flúor, cloro, ciclohexilaminocarbonilo, metanosulfonilamino, metiltio, 4-morfolinilo, trifluorometilo, aminocarbonilo, yodo, ciano o ciclopropilaminocarbonilo, o dos grupos (CR⁹R¹⁰)_wE, que sustituyen átomos adyacentes sobre D, forman juntos metilendioxi o etilendioxi.

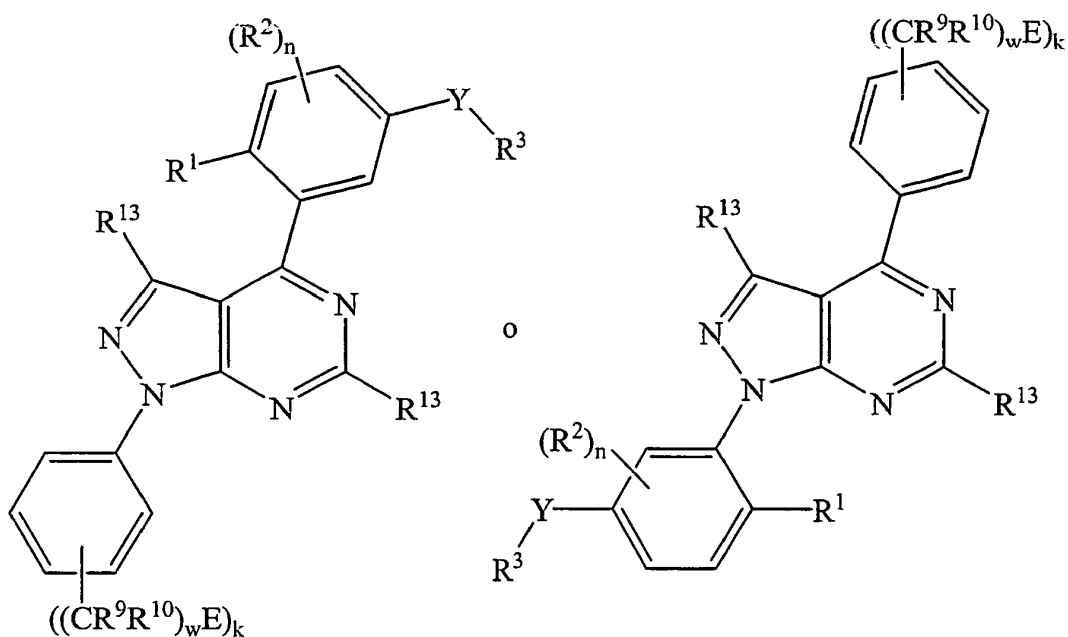
En otra modalidad, R¹ es halo, alquilo, cicloalquilo, alquino, haloalquilo alcoxi, haloalcoxi, pseudohalo, -NR⁴R⁵ o -OR⁴; y Y es -C(=O)NH-, -NH(C=O)-, -NH(C=O)NH-, -SO₂NH-, -NHSO₂- o -C(=O)-.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen las fórmulas II:



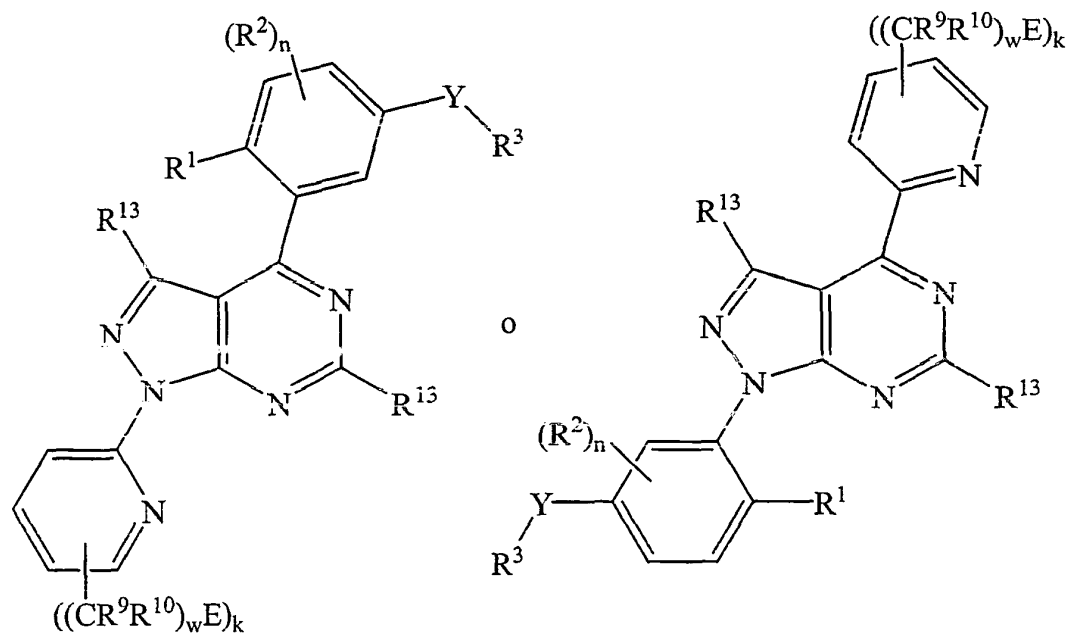
donde k es un entero de 1 a 4; y las otras variables son como se definió anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula III:



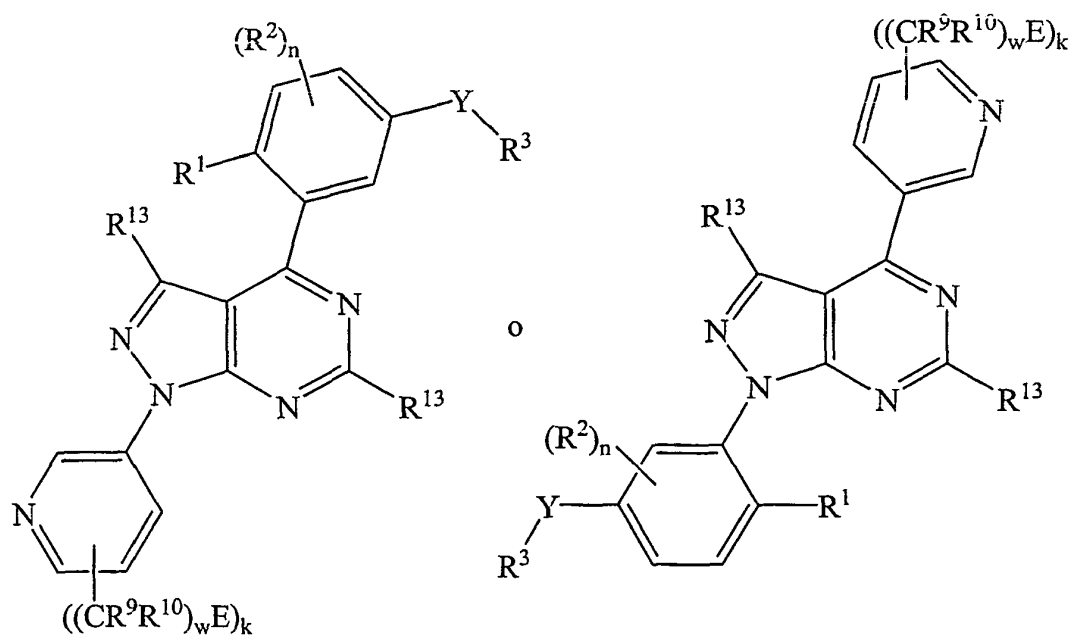
en donde las variables son como se definió anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula IV:



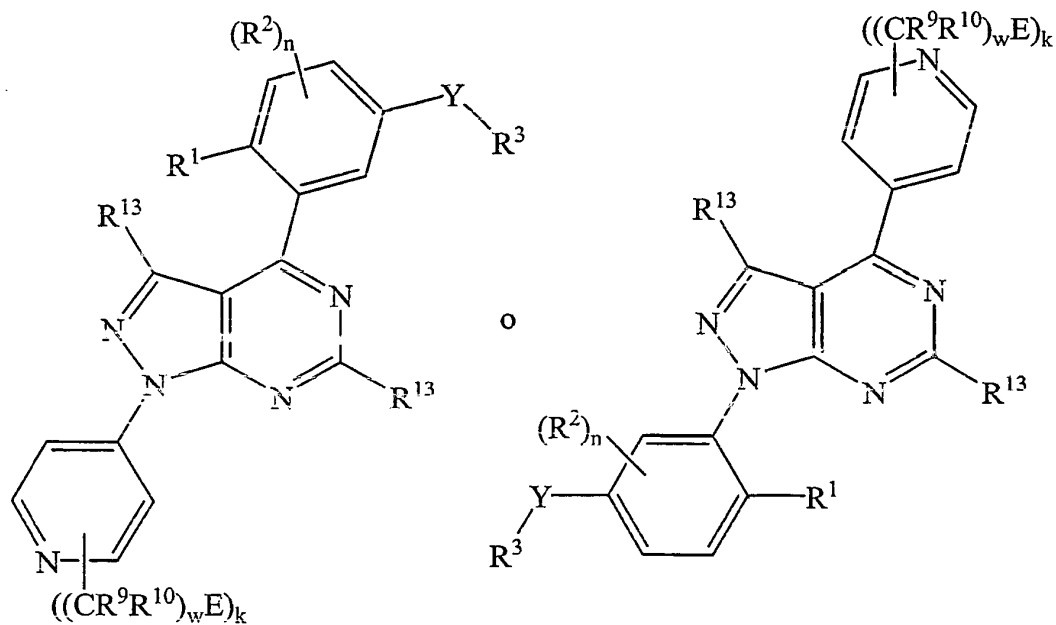
en donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula V:



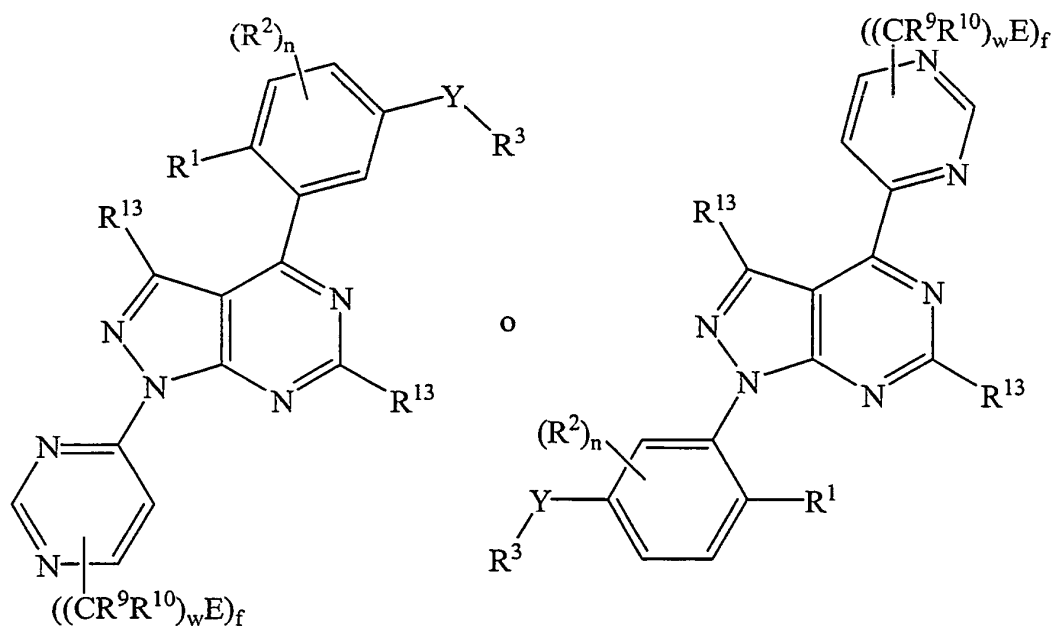
en donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula VI:



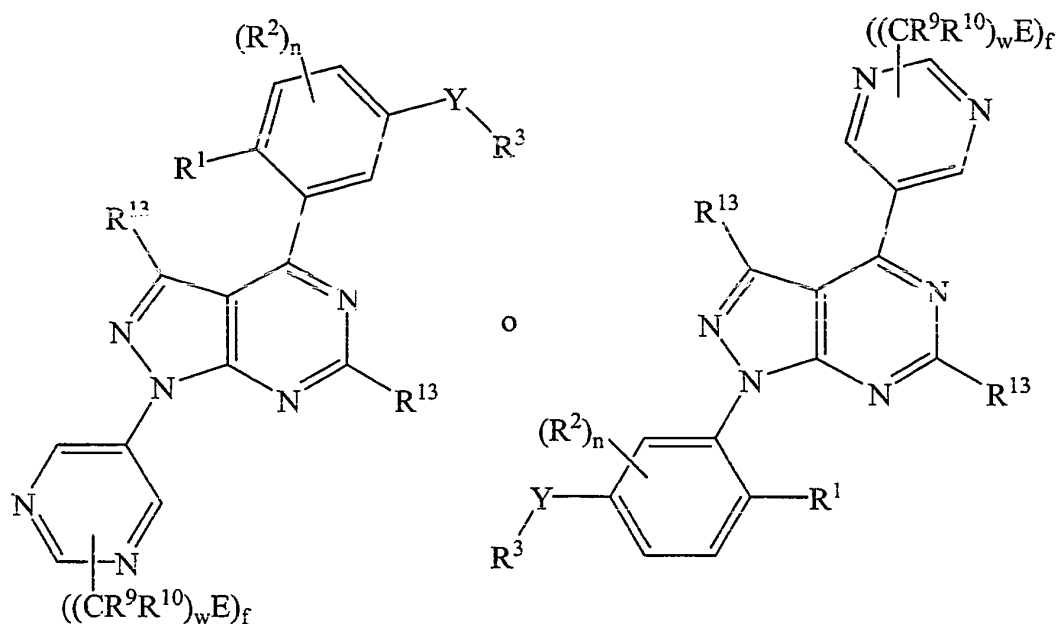
en donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula VII:



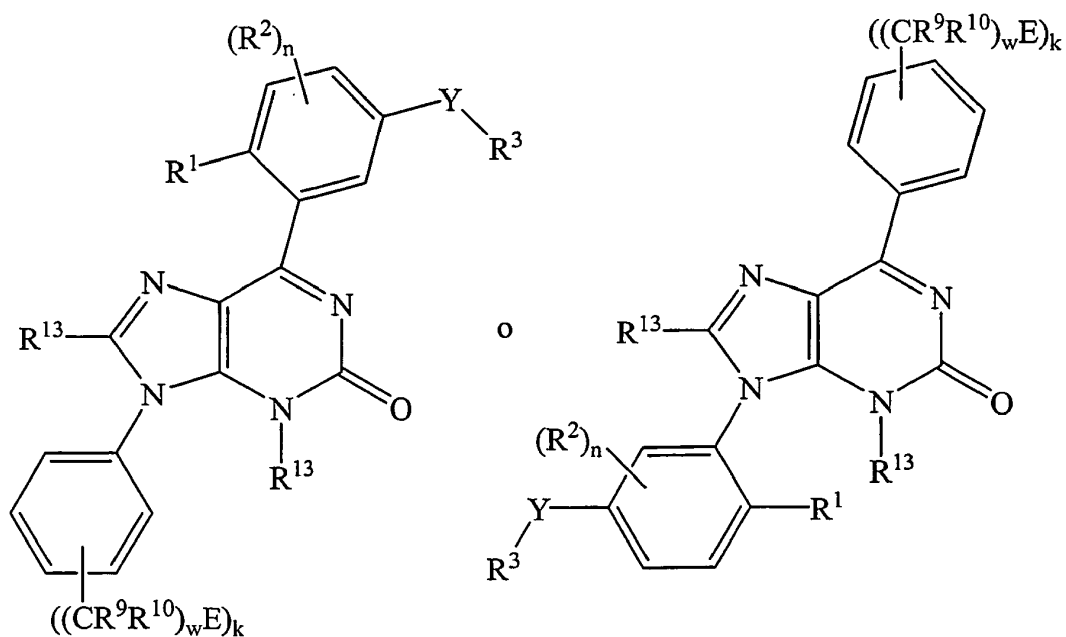
en donde f es un entero de 0 a 3; y las variables restantes se seleccionan como anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula VIII:



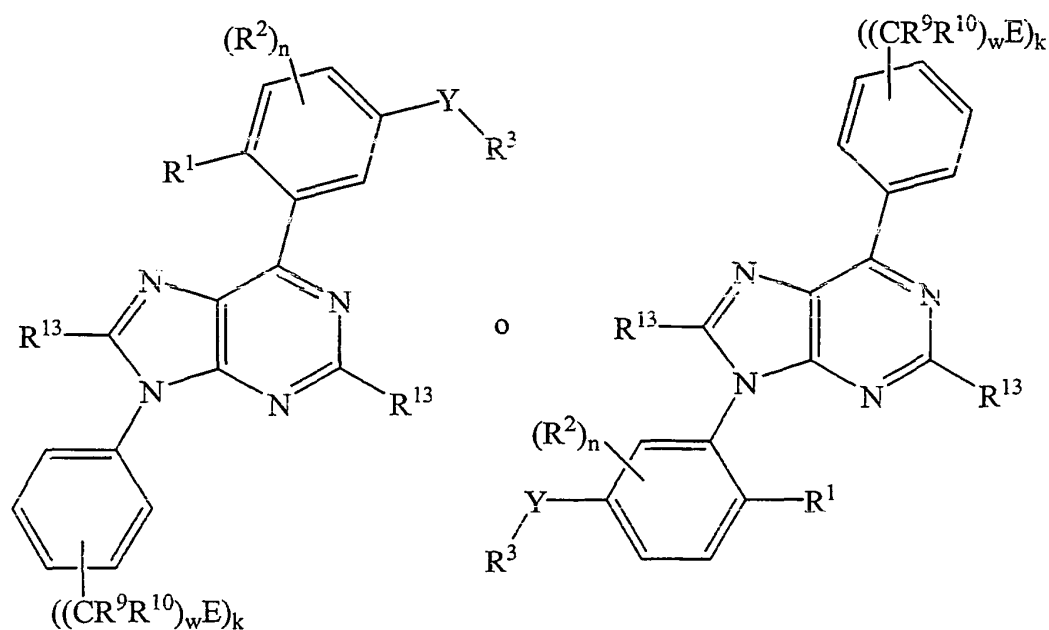
en donde las variables son como se definió anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen las fórmulas IX:



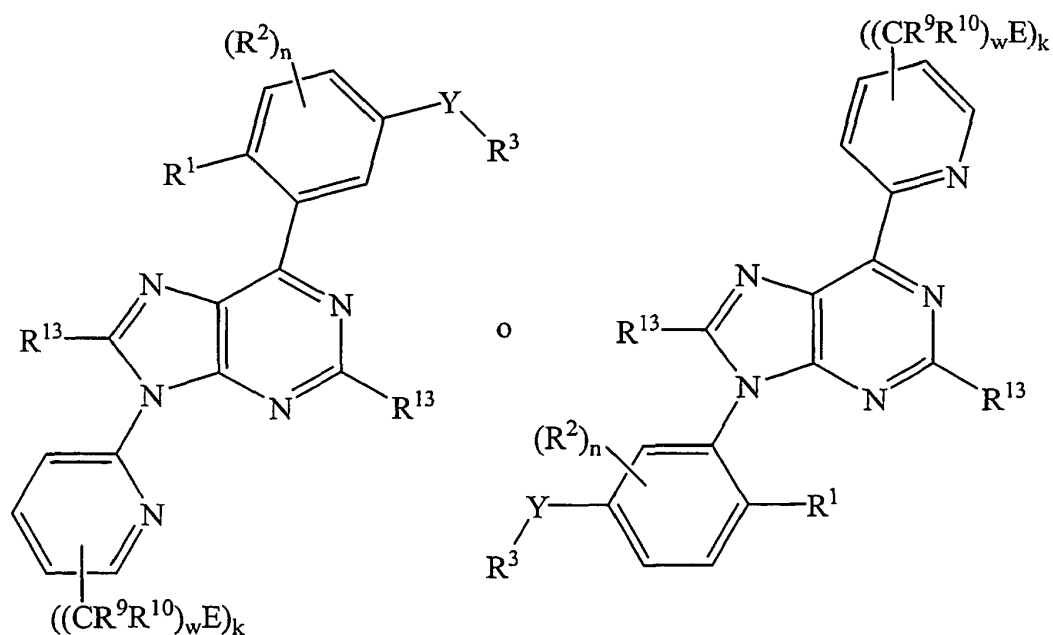
en donde k es un entero de 0 a 4; y las otras variables son como se definió anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula X:



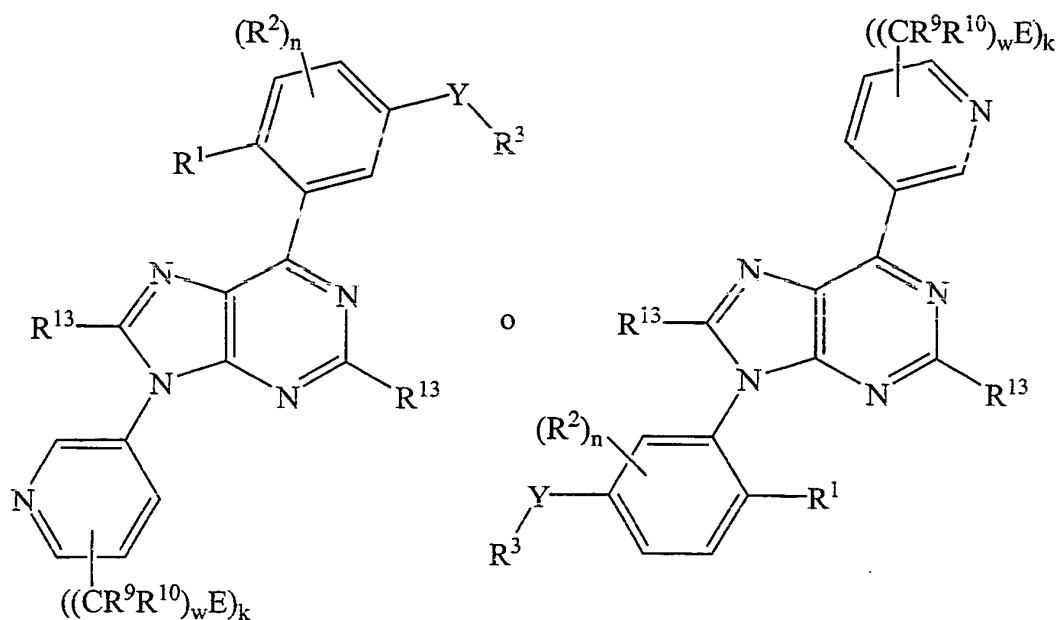
en donde las variables son como se definió anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen las fórmulas XI:



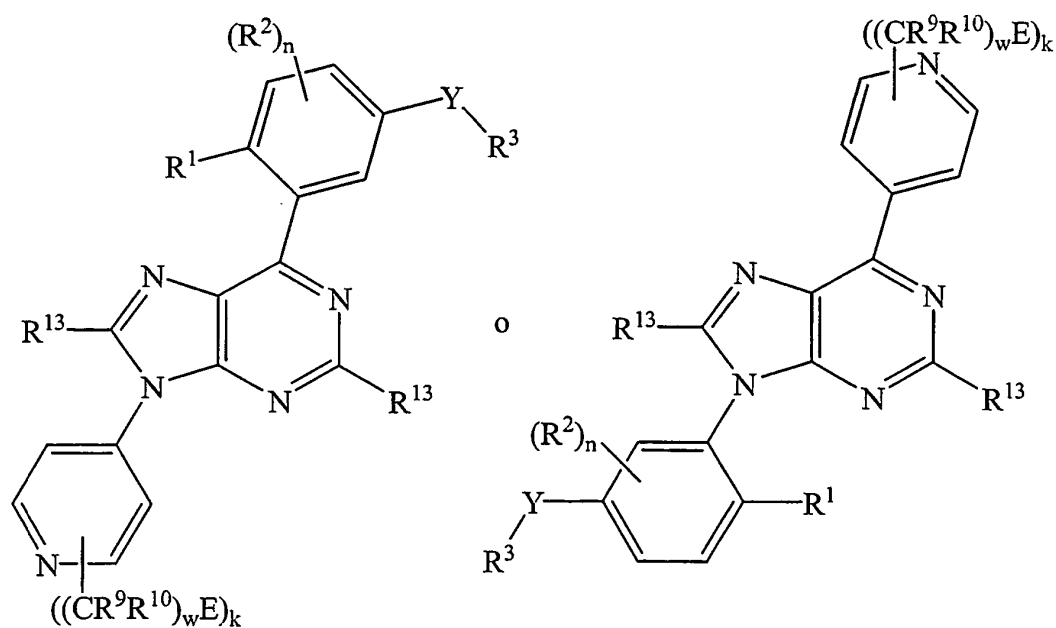
en donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula XII:



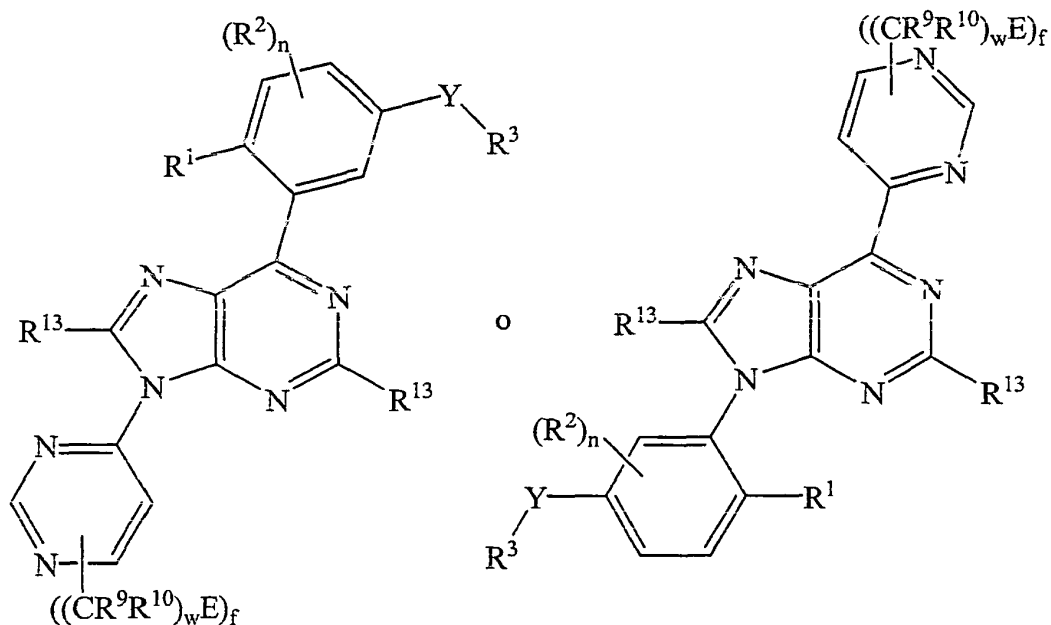
en donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula XIII:



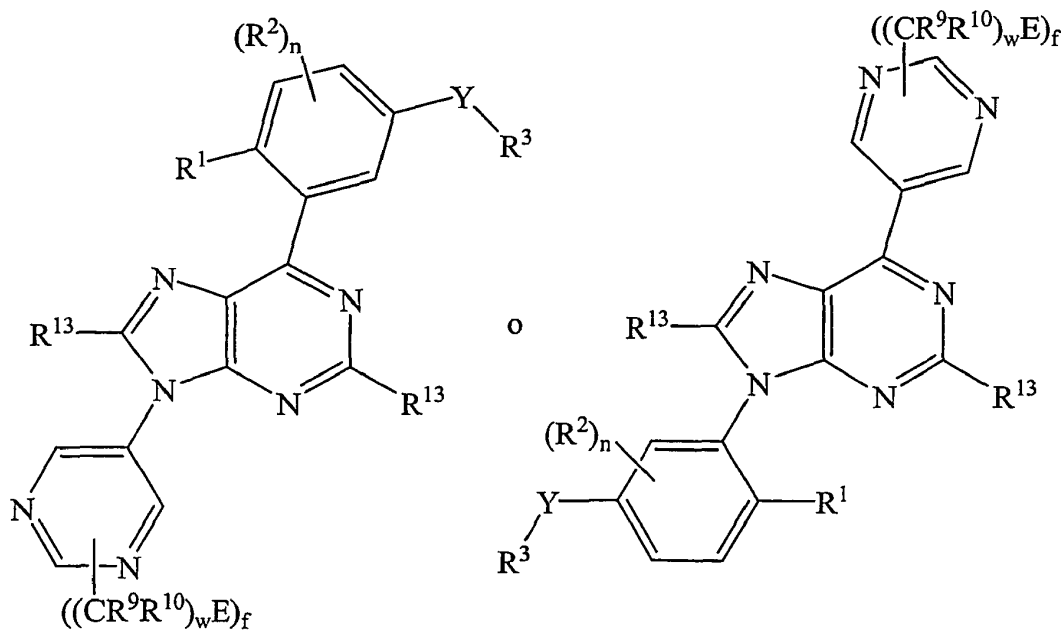
en donde los sustituyentes se seleccionan como anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula XIV:



en donde f es un entero de 0 a 3; y las variables restantes se seleccionan como anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos para uso en las composiciones y métodos suministrados aquí tienen la fórmula XV:



en donde las variables son como se definió anteriormente.

En otra modalidad, los compuestos se seleccionan a partir de aquellos mostrados en los

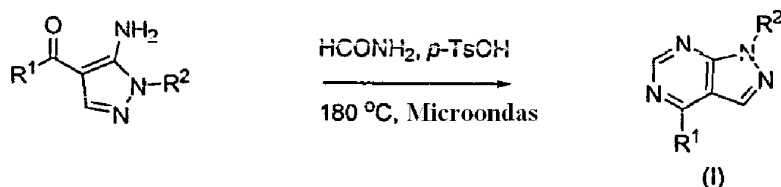
Ejemplos

C. Preparación de los Compuestos

Los compuestos suministrados aquí pueden ser generalmente preparados de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de alguien capacitada en el arte. Además de los documentos incorporados como referencia divulgados lo siguiente. Los ejemplos de métodos útiles para la producción de los compuestos suministrados aquí se ilustran en los esquemas 1-5.

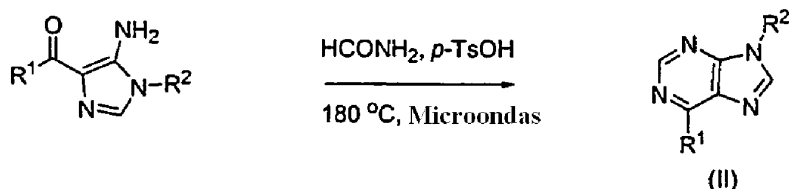
Las 1H-pirazol[3,4-d]pirimidinas de tipo (I) apropiadamente sustituidas, que son útiles aquí, se pueden elaborar por diferentes medios, por ejemplo como se muestra en el esquema 1, la ciclización catalizada con ácido de (5-amino-1H-pirazol-4-il)-cetonas con formamida.

Esquema 1



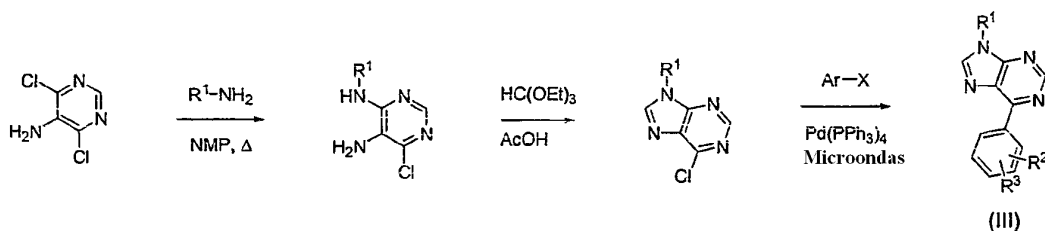
Las 9H-purinas de tipo (II) apropiadamente sustituidas, que son útiles aquí, se pueden elaborar por diferentes medios, por ejemplo como se muestra en el esquema 2, la ciclización catalizada con ácido de (5-amino-1H-imidazol-4-il)-cetonas con formamida.

Esquema 2

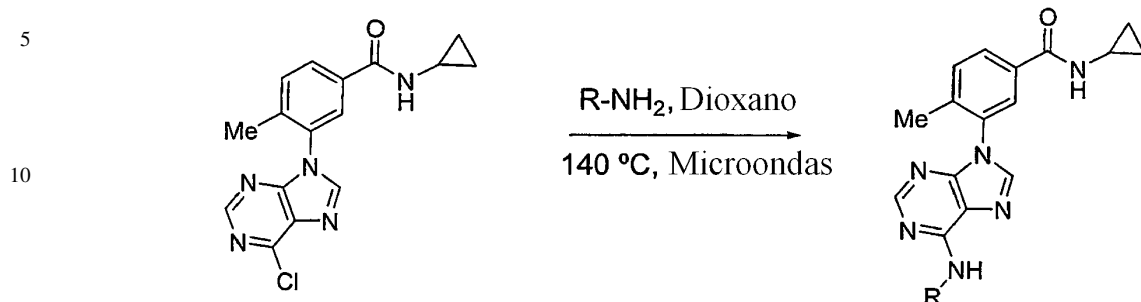


Alternativamente, las 9H-purinas de tipo (III) que soportan un sustituyente 6-arilo se pueden preparar por diferentes medios, por ejemplo como se muestra en el Esquema 3. La reacción mediada por microondas entre 4,6-dicloropirimin-5-ilamina y una amina apropiadamente sustituida en un solvente tal como NMP en presencia de una base tal como DIEA, a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 250°C, produce la pirimidina monosustituida. Este intermediario es tratado con trietil ortoformato y un ácido catalítico tal como ácido actico para suministrar la 6-cloro-purina intermedia. La 6-cloro-purina así obtenida puede ser tratada en el microondas con un reactivo organometálico apropiadamente sustituido tal como un tributil estanano o un ácido borónico apropiadamente sustituido bajo un catalizador de paladio (0) en un solvente tal como DMF o dioxano a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 150°C para suministrar la purina deseada sustituida.

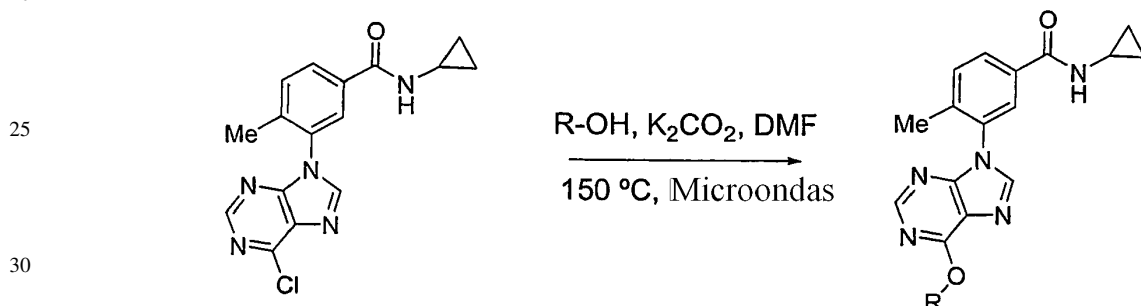
Esquema 3



Alternativamente, las 9H-purinas de tipo (III) que soportan un sustituyente 6-arilo se pueden preparar por diferentes medios, por ejemplo como se muestra en el Esquema 4.

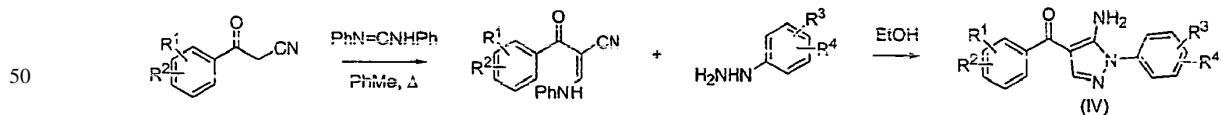


Alternativamente, las 9H-purinas de tipo (III) que soportan un sustituyente 6-arilo se pueden preparar por diferentes medios, por ejemplo como se muestra en el Esquema 5.



Los 5-amino-4-acil-pirazoles de tipo (IV) apropiadamente sustituidos, que son útiles aquí como intermediarios para la preparación de 1H-pirazol[3,4-d]pirimidinas de tipo (I) se pueden elaborar por diferentes medios, por ejemplo como se muestra en el esquema 4. Un 3-oxo-propionitrilo apropiadamente sustituido es tratado con difenilformamidi-na en un solvente tal como tolueno o xileno a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 150°C. El intermediario así obtenido se puede tratar con una hidrazina apropiadamente sustituida en un solvente tal como etanol a una temperatura preferiblemente entre 50°C y 100°C para producir 4-acil-5-aminopirazol. Se puede añadir una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina a la mezcla de reacción para neutralizar *in situ* cualquier hidrazina obtenida como un clorhidrato o una sal de trifluoroacetato. Los 3-oxo-propionitrilos útiles aquí se pueden adquirir comercialmente o preparar por diferentes medios, por ejemplo a partir de ésteres por medio de la reacción con la sal de litio de acetonitrilo como se divulga en WHO 99/57101 y se muestra en el Esquema 4a.

Esquema 4

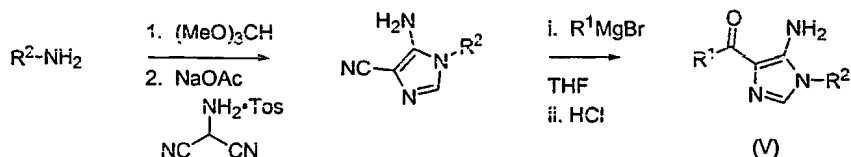


Esquema 4a



Los 5-amino-4-acil-imidazoles de tipo (V) apropiadamente sustituidos, útiles como intermediarios para la preparación de 9H-purinas de tipo (II), se pueden elaborar por diferentes medios, por ejemplo como se muestra en el esquema 5. Se pueden tratar aminas apropiadamente sustituidas con trietil ortoformato en el microondas a una temperatura preferiblemente entre 60°C y 150°C. El intermediario así obtenido se puede tratar con tosiloato de aminomalonitrilo y un catalizador tal como ácido p-toluenosulfónico en un solvente tal como ácido acético para suministrar el 5-amino-1H-imidazol-4-carbonitrilo. La reacción del carbonitrilo con un reactivo organometálico tal como un reactivo de Grignard en un solvente tal como THF seguido por hidrólisis ácida produce el 4-acil-5-aminoimidazol.

Esquema 5



D. Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas suministradas aquí contienen cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más de los compuestos suministrados aquí que son útiles para la prevención, el tratamiento, o la mejoría de uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la quinasa p38, incluida la actividad de la quinasa p38 α , o en los cuales esté implicada la quinasa p38, en un portador farmacéuticamente aceptable. Las enfermedades o trastornos asociados con la quinasa p38 incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades virales. Los portadores farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos suministrados aquí incluyen a cualquiera de tales portadores conocidos por aquellos capacitados en el arte por ser adecuados para el modo particular de administración.

Además, los compuestos se pueden formular como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o se pueden combinar con otros ingredientes activos.

Las composiciones contienen uno o más compuestos suministrados aquí. Los compuestos son, en una modalidad, formulados en preparaciones farmacéuticas adecuadas tal como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones o elixires de liberación prolongada, para administración oral o en soluciones estériles o suspensiones para administración parenteral, así como preparaciones de parches transdérmicos e inhaladores en polvo seco. En una modalidad, los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas y procedimientos conocidos en el arte (ver, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition 1985, 126).

En las composiciones, se mezclan concentraciones efectivas de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos con un portador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos se pueden derivatizar como las correspondientes sales, ésteres, enol éteres o ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o prodrogas antes de la formulación, como se describió anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son efectivas para el suministro de una cantidad, por administración, que trata, previene, o mejora uno o más de los síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la quinasa p38 o en los cuales está implicada la actividad de la quinasa p38.

En una modalidad, se formulan las composiciones para administración de dosis únicas. Para formular una composición, se disuelve, suspende, dispersa, o bien se mezcla la fracción en peso del compuesto en un portador seleccionado en una concentración efectiva de tal manera que se alivie, o evite la condición tratada, o se mejoren uno o más de los síntomas.

El compuesto activo se incluye en el portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseados sobre el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva se puede determinar empíricamente ensayando los compuestos en los sistemas *in vitro* e *in vivo* descritos aquí (ver, por ejemplo, el Ejemplo 15) y luego extrapolada de allí para dosis en humanos.

La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las tasas de absorción, de inactivación y de excreción del compuesto activo, de las características fisicoquímicas del compuesto, de la posología y de la cantidad administrada así como de otros factores conocidos por aquellos capacitados en el arte. Por ejemplo, la cantidad que se suministra es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas de enfermedades o de trastornos asociados con la actividad de la quinasa p38 o en los cuales está implicada actividad de la quinasa p38, como se describe aquí.

En una modalidad, una dosis terapéuticamente efectiva debe producir una concentración en suero de ingrediente activo aproximadamente de 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 50-100 $\mu\text{g/ml}$. La composición farmacéutica, en otra modalidad, debe suministrar una dosis aproximadamente de 0,001 mg hasta aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Las formas unitarias de dosis farmacéuticas se preparan para suministrar aproximadamente desde 0,01 mg, 0,1 mg ó 1 mg hasta aproximadamente 500 mg, 1000 mg ó 2000 mg, y en una modalidad, aproximadamente desde 10 mg hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o una combinación de ingredientes esenciales por forma unitaria de dosis.

El ingrediente activo se puede suministrar de una vez, o se puede dividir en una cantidad de pequeñas dosis para ser administradas en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento es una función de

la enfermedad que está siendo tratada y se puede determinar empíricamente utilizando protocolos de ensayo conocidos o por medio de extrapolación a partir de datos de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que los valores de las concentraciones y de las dosis pueden variar también con la severidad de la condición que debe ser aliviada. Se debe entender también que para cualquier individuo particular, los regímenes específicos de dosis se deben ajustar con el tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración expuestos aquí son únicamente ejemplos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

En casos en los cuales los compuestos exhiban una solubilidad insuficiente, se pueden utilizar métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos son conocidos por aquellos capacitados en el arte, e incluyen, pero no se limitan a, el uso de cosolventes, tales como dimetil sulfóxido (DMSO), utilizando tensoactivos, tales como TWEEN®, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. Se pueden utilizar también los derivados de los compuestos, tales como prodrogas de los compuestos en la formulación de composiciones farmacéuticas efectivas.

Después de la mezcla o adición del(de los) compuesto(s), la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de un sinnúmero de factores, incluida la forma pretendida de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o condición tratada y se puede determinar empíricamente.

Las composiciones farmacéuticas se suministran para su administración a humanos y animales en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, y en soluciones orales o suspensiones, y emulsiones aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos farmacéuticos y terapéuticamente activos y derivados de los mismos son, en una modalidad, formulados y administrados en formas unitarias de dosificación o en formas de dosis múltiples. Las formas unitarias de dosificación como se utiliza aquí se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para individuos humanos y animales y se empaquetan individualmente como se conoce en el arte. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, junto con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas unitarias de dosis incluyen ampollas y jeringas y comprimidos o cápsulas empaquetadas individualmente. Las formas unitarias de dosis se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas unitarias de dosis idénticas empaquetadas en un contenedor individual para ser administradas en formas unitarias de dosis separadas. Los ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o botellas de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están separadas en un empaque.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden ser, por ejemplo, preparadas por disolución, dispersión, o bien mezcla de un compuesto activo como se definió anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tal como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, y similares, para formar así una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a ser administrada puede contener también cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes solubilizantes, agentes amortiguadores de pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitan, acetato de trietanolamina sódica, oleato de trietanolamina, y otros de tales agentes.

Los métodos actuales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes para aquellos capacitados en este arte; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975.

Se pueden preparar las formas de dosificación o las composiciones que contienen ingrediente activo en el rango de 0,005% hasta 100% con el resto formado por un portador no tóxico. Los métodos para preparación de estas composiciones son conocidos por aquellos capacitados en el arte. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001%-100% de ingrediente activo, en una modalidad 0,1-95%, en otra modalidad 75-85%.

1. Composiciones para administración oral

Las formas de dosificación farmacéutica oral son ya sea sólidas, en gel o líquidas. Las formas de dosificación sólidas son comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen grageas masticables comprimidas y comprimidos que pueden tener recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar o recubrimiento de una película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden ser suministrados en forma efervescente o no efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por aquellos capacitados en el arte.

a. Composiciones sólidas para administración oral

En ciertas modalidades, las formulaciones son formas de dosificación sólida, en una modalidad, cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglomerante; un lubricante; un diluyente; un deslizante; un

agente desintegrante; un agente colorante; un agente edulcorante; un agente saborizante; un agente humectante; un recubrimiento emético; y una película de recubrimiento. Los ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, molasas, polivinilpirrolidona, povidona, crospovidonas, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o de calcio, lycopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los deslizantes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal. Los agentes desintegrantes incluyen croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, ácido alginico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes de coloración incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD y C certificados aprobados solubles en agua, mezclas de los mismos y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos sobre hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina, y cualquier cantidad de sabores secados por atomización. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tal como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera, tales como, pero sin limitarse a menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilén glicol, sorbitan monooleato, monolaurato de dietilén glicol y polioxietilén laural éter. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos de acetato de celulosa. Las películas de recubrimiento incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilén glicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

El compuesto, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, podrían ser suministrados en una composición que lo proteja del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición se puede formular en un recubrimiento entérico que mantenga su integridad en el estómago y libere al compuesto activo en el intestino. La composición puede ser formulada también en combinación con un antiácido u otro de tales ingredientes.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosis pueden contener diferentes otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos se pueden suministrar también como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, rocío, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos preservantes, tintes y colorantes y saborizantes.

Los materiales activos se pueden mezclar también con otros materiales activos que no desmejoran la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, tal como antiácidos, bloqueadores H₂, y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí. Se pueden incluir concentraciones superiores, aproximadamente hasta del 98% en peso del ingrediente activo.

En todas las modalidades, se pueden recubrir las formulaciones de comprimidos y cápsulas como lo saben todos aquellos capacitados en el arte con el propósito de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. De este modo, por ejemplo, se puede recubrir con un recubrimiento convencional entéricamente digerible, tal como fenilsalicilato, ceras y ftalato de acetato de celulosa.

b. Composiciones líquidas para administración oral

Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son o bien de agua en aceite o de aceite en agua.

Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas claras endulzadas. Los portadores farmacéuticamente aceptables usados en elixires incluyen solventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y muchos contienen un preservante. Una emulsión en un sistema de dos fases en el cual se dispersa un líquido en la forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulgentes y preservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión farmacéuticamente adecuados y preservantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no efervescentes, para ser reconstituidas en una forma líquida de dosificación oral, incluyen agentes diluyentes, edulcorantes y de humectación. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos efervescentes, para ser reconstituidas en una forma líquida de dosificación oral, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los agentes colorantes y saborizantes se utilizan en todas las formas de dosificación anteriores.

Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de preservantes incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulgentes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensoactivos tales como polioxietilén sorbitan monooleato. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de polietilén glicol, sorbitan monooleato, dietilén glicol, monolaurato y polioxietilén lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C certificados

aprobados solubles en agua, y mezclas de los mismos. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera al gusto.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, está en una modalidad encapsulada en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, están descritas en las patentes estadounidenses Nos. 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, esto es, por ejemplo, en un polietilén glicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para ser medida fácilmente para su administración.

Alternativamente, las formulaciones orales líquidas o semisólidas se pueden preparar por disolución o dispersión del compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilén glicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros de tales portadores y encapsulando estas soluciones o suspensiones en revestimientos de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen a aquellas expuestas en las patentes estadounidenses Nos. RE28.819 y 4.358.603. En resumen, Tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contienen un compuesto suministrado aquí, un mono o polialquilén glicol dialquilado, incluyendo, pero sin limitarse a, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilén glicol-350-dimetil éter, polietilén glicol-550-dimetil éter, polietilén glicol-750-dimetil éter en donde 350, 550 y 750 se refiere al peso molecular promedio aproximado del polietilén glicol y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), propil galato, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, pero no se limitan a, soluciones alcohólicas acuosas incluyendo un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes utilizados en estas formulaciones son cualquiera de los solventes farmacéuticamente aceptables miscibles en agua que tienen uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, pero sin limitarse a, propilén glicol y etanol. Los acetales incluyen, pero no se limitan a, di(alquilo inferior) acetales de aldehídos de alquilo inferior tales como acetaldehído dietil acetal.

2. Soluciones y emulsiones inyectables

La administración parenteral, en una modalidad caracterizada por una inyección, ya sea subcutánea, intramuscular o intravenosa, también es contemplada aquí. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los inyectables, soluciones y emulsiones también contienen uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas que van a ser administradas pueden contener también cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulgentes, agentes amortiguadores del pH, estabilizantes, reforzadores de la solubilidad, y otros agentes tales como por ejemplo, acetato de sodio, sorbitan monolaurato, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas.

La implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de tal manera que se mantenga un nivel constante de dosis (ver, por ejemplo, la patente estadounidense No. 3.710.795) también está contemplada aquí. En resumen, se dispersa un compuesto suministrado aquí en una matriz inerte sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, pilón plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, polivinilalcohol entrecruzado y acetato de polivinilo entrecruzado parcialmente hidrolizado, que está rodeado por una membrana polimérica exterior, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, caucho de butilo, cauchos de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. Los compuestos se difunden a través de la membrana polimérica exterior en una etapa que controla la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del individuo.

La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, producto solubles estériles secos, tales como polvos liofilizados, listos para ser combinados con un solvente justo antes de utilizarlos, incluidos comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles estériles secos listos para ser combinados con un vehículo justo antes de utilizarlos y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se administran en forma intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina amortiguada de fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilén glicol, y polipropilén glicol y mezclas de los mismos.

ES 2 339 670 T3

Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes dispersantes y de suspensión, agente emulgentes, agentes secuestrantes o de quelación y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos incluyen Inyección de Cloruro de Sodio. Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Ringers Lactada y Dextrosa. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de ajonjolí y aceite de maní. Se deben añadir agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales empacadas en contenedores para dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres de ácido metil y propil p-hidroxibenzóico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los amortiguadores incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaina. Los agentes dispersantes y de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulgentes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o de quelación de iones metálicos incluye EDTA. Los portadores farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilén glicol y propilén glicol para vehículos miscibles en agua; e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajuste del pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de tal manera que una inyección proporcione una cantidad efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y la condición del paciente o animal como se conoce en el arte.

Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se empaquetan en una ampolleta, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y se practica en el arte.

En forma ilustrativa, infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es una forma activa de administración. Otra modalidad es una solución acuosa o aceitosa estéril o suspensión que contiene un material activo inyectado según se requiera para producir el efecto farmacológico deseado.

Los inyectables se diseñan para administración sistémica y local. En una modalidad, una dosis terapéuticamente efectiva se formula para contener una concentración al menos aproximadamente de 0,1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, en ciertas modalidades más del 1% p/p del compuesto activo para el(los) tejido(s) tratado(s).

El compuesto se puede suspender en forma micronizada u otra forma adecuada o se puede derivatizar para producir un producto activo más soluble o para producir una prodroga. La forma de la mezcla resultante depende de una cantidad de factores incluida la forma pretendida de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas de la condición y se puede determinar empíricamente.

3. Polvos liofilizados

De interés aquí son también los polvos liofilizados, que pueden ser reconstituidos para administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Ellos pueden ser reconstituidos y formulados como sólidos o como geles.

El polvo estéril liofilizado se prepara por disolución de un compuesto suministrado aquí o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en un solvente adecuado. El solvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que pueden ser utilizados incluyen, pero no se limitan a, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El solvente puede contener también un amortiguador, tal como citrato, fosfato de sodio o de potasio u otro de tales amortiguadores conocido por aquellos capacitados en el arte, en una modalidad, aproximadamente de pH neutro. La filtración estéril posterior de la solución seguida de liofilización bajo condiciones estándar conocidas por aquellos capacitados en el arte, proporciona la formulación deseada. En una modalidad, la solución resultante será repartida en viales para liofilización. Cada vial contendrá una dosis única o dosis múltiples del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar bajo condiciones apropiadas, tales como aproximadamente desde 4°C hasta temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para uso en administración parenteral. Para la reconstitución, se añade el polvo liofilizado a agua estéril o a otro portador adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Tal cantidad puede ser determinada empíricamente.

4. Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se describió para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, atomizadores, supositorios, vendas, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

ES 2 339 670 T3

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como aerosoles para aplicación tópica, tal como por medio de inhalación (ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para el suministro de un esteroide útil para tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente de asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, sólo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, Las partículas de la formulación tendrán, en una modalidad, diámetros menores a 50 micras, en una modalidad menores a 10 micras.

Los compuestos se pueden formular para aplicación tópica o local, tal como para aplicación tópica a la piel y a membranas mucosas, tal como en el ojo, en la forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica está contemplada para suministro transdérmico y también para administración a los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, particularmente aquellas pretendidas para uso oftálmico, se pueden formular como soluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH aproximadamente de 5-7, con sales apropiadas.

5. Composiciones para otras vías de administración

Otras vías de administración, tales como parches transdérmicos, incluidos dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, y administración rectal, también están contempladas aquí.

Los parches transdérmicos, incluidos los dispositivos iontoforéticos y electroforéticos, son bien conocidos por aquellos capacitados en el arte. Por ejemplo, tales parches están divulgados en las patentes estadounidenses Nos. 6.267.983, 6.261.595, 6.256.533, 6.167.301, 6.024.975, 6.010.715, 5.985.317, 5.983.134, 5.948.433 y 5.860.957.

Por ejemplo, las formas de dosis farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales que se utilizan aquí son cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o reblandecen a la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilén glicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos). Se pueden utilizar combinaciones de las diferentes bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar ya sea por medio de un método de compresión o por moldeo. El peso de un supositorio rectal, en una modalidad, es aproximadamente de 2 a 3 gm.

Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican utilizando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por medio de los mismos métodos que para las formulaciones para administración oral.

6. Formulaciones Dirigidas

Los compuestos suministrados aquí, o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden formular también para ser destinados a un tejido particular, receptor, o a otras áreas del cuerpo del individuo que va a ser tratado. Muchos de tales métodos dirigidos son bien conocidos por aquellos capacitados en el arte. Todos esos métodos dirigidos son contemplados aquí para uso en las presentes composiciones. Para los ejemplos no limitantes de métodos dirigidos, ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872, 6.139.865, 6.131.570, 6.120.751, 6.071.495, 6.060.082, 6.048.736, 6.039.975, 6.004.534, 5.985.307, 5.972.366, 5.900.252, 5.840.674, 5.759.542 y 5.709.874.

En una modalidad, las suspensiones liposomales, incluidos los liposomas destinados al tejido, tal como los liposomas destinados a un tumor, pueden ser también adecuadas como portadores farmacéuticamente aceptables. Estas se pueden preparar de acuerdo a métodos conocidos por aquellos capacitados en el arte. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar como se describe en la patente estadounidense No. 4.522.811. En resumen los liposomas tal como las vesículas multilamelares (MLV) se pueden formar por secado de la fosfatidilcolina de óvulo y fosfatidilserina de cerebro (proporción molar 7:3) en el interior de un recipiente agitado hasta que se dispersa la película de lípido. Se lavan las vesículas resultantes para remover el compuesto no encapsulado, se precipitan por centrifugación, y luego se resuspenden en PBS.

7. Artículos de fabricación

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables se pueden empacar como artículos de fabricación que contienen material de empaque, un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo suministrado aquí, que es efectivo para modular la actividad de la quinasa p38, o para el tratamiento, prevención o alivio de uno o más de los síntomas de las enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, o enfermedades o trastornos en los cuales está implicada la actividad de la quinasa p38, dentro de un material de empaque, y una etiqueta que indica que el compuesto o la composición, o el derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, es utilizado para modular la actividad de la quinasa p38, o para tratamiento, la prevención o el alivio de uno o más de los síntomas de

ES 2 339 670 T3

las enfermedades o trastornos mediados por la quinasa p38, o enfermedades o trastornos en los cuales está implicada la quinasa p38.

Los artículos de fabricación suministrados aquí contienen materiales de empaque. Los materiales de empaque para uso en productos farmacéuticos empacados son bien conocidos por aquellos capacitados en el arte. Ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales para empaque de productos farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, empaques blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, contenedores jeringas, botellas y cualquier material de empaque adecuado para una formulación seleccionada y el modo pretendido de administración y tratamiento. Se contemplan un amplio rango de formulaciones de los compuestos y composiciones suministrados aquí ya que son una gran variedad de tratamientos para cualquier enfermedad o trastorno en el cual esté implicada la quinasa p38 como mediadora o contribuyente a los síntomas o la causa.

E. Evaluación de la actividad de los compuestos

Se encuentran disponibles los procedimientos fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos estándar para analizar los compuestos para identificar aquellos que poseen actividad biológica que module la actividad de las citoquinas, incluida la actividad de la quinasa p38.

La actividad inhibitoria del compuesto que fue medida es un ensayo con enzima radioactiva. Se adoptó la composición amortiguadora de Lisnock y colaboradores (Biochemistry, 1998, vol. 37, páginas 16573-16581). Se seleccionó el sustrato del péptido de Chen y colaboradores (Biochemistry, 2000, vol. 39, 2079-2087). Las concentraciones de p38 α , [$\gamma^{33}\text{P}$ -ATP] y del péptido eran iguales a 1 nM, 85 μM y 250 μM , respectivamente. Se midió la incorporación de ^{33}P en el péptido utilizando absorción sobre esterillas filtrantes con lavado posterior con ácido fosfórico 100 mM seguido por etanol.

Se describieron también en la literatura otras condiciones para el ensayo enzimático de p38 α . Ellas se diferencian también del ensayo descrito ya sea en la composición amortiguadora (Biochemistry, 2000, vol. 39, 2079-2087)), o en el sustrato (Biochemistry, 1998, vol. 37, páginas 16573-16581), o en ambos (Protein Sci., 1998, vol. 7, páginas 2249-2255).

F. Métodos de uso de los compuestos y composiciones

En ciertas modalidades, los compuestos suministrados aquí son inhibidores selectivos de la actividad de la quinasa p38, y en una modalidad, los compuestos son inhibidores de isoformas de la quinasa p38, incluyendo, pero sin limitarse a las quinasas p38 α y p38 β . Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la quinasa p38. Tales condiciones incluyen enfermedades en las cuales los niveles de citoquina son modulados como consecuencia de la señalización intracelular a través de p38, y en particular, enfermedades que están asociadas con la sobreproducción de citoquinas IL-1, IL-4, IL-8 y TNF- α .

En vista de su actividad como inhibidores de la quinasa p38 α/β , los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con p38 incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades virales.

Las enfermedades inflamatorias relacionadas con condiciones asociadas a p38 incluyen, pero no se limitan a pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, asma, alergias y síndrome de angustia respiratoria en adultos.

Las enfermedades autoinmunes relacionadas con una condición asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus tipo I dependiente de insulina, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, soriasis, o enfermedad injerto versus huésped.

Los trastornos óseos destructivos relacionados con la condición asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteoartritis y trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple.

Las enfermedades proliferativas que están relacionadas con la condición asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, y mieloma múltiple.

Las enfermedades infecciosas relacionadas con una condición asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, sepsis, choque séptico, y Shigelosis.

Las enfermedades virales relacionadas con una condición asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, infección de hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección del VIH y retinitis por CMV.

Las enfermedades degenerativas relacionadas con la condición asociada a p38 incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, y otras enfermedades neurodegenerativas.

Las “condiciones asociadas con p38” también incluyen isquemia/reperfusión en un ataque fulminante, ataques cardíacos, isquemia del miocardio, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, hipertrofia cardíaca, y agregación plaquetaria inducida por trombina.

Además, los inhibidores de p38 mencionados aquí son también capaces de inhibir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por lo tanto, otras “condiciones mediadas por p38” son edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor canceroso, dolor dental y dolor por artritis.

Las enfermedades que pueden ser tratadas o prevenidas por los inhibidores de p38 mencionados aquí, pueden ser también convenientemente agrupadas por la citoquina (IL-1, TNF, IL-6, IL-8) que se cree que es responsable por la enfermedad.

Por lo tanto, una enfermedad o condición mediada por IL-1 incluye artritis reumatoide, osteoartritis, ataque fulminante, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, enfermedad inflamatoria del intestino, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis causada por rubeola, sinovitis aguda, diabetes, enfermedad de células beta pancreáticas y enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad o condición mediada por TNF incluye, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de angustia respiratoria en adultos, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de reabsorción ósea, lesiones por reperfusión, reacción injerto versus huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a una infección, SIDA, ARC o malignidad, formación queloide, formación de tejido cicatricial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o pirosis. Las enfermedades mediadas por TNF también incluyen infecciones virales, tales como VIH, CMV, influenza y herpes; e infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitarse a virus de anemia infecciosa equina, virus de artritis caprina, virus Visna o virus Maedi; o infecciones por retrovirus, incluido el virus de inmunodeficiencia felina, el virus de inmunodeficiencia bovina o el virus de inmunodeficiencia canina.

Las enfermedades o condiciones mediadas por IL-8 incluyen a las enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, tal como la psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, lesión por reperfusión renal y cardíaca, síndrome de angustia respiratoria en adultos, trombosis y glomerulonefritis.

Además, los compuestos mencionados aquí pueden ser utilizados en forma tópica para tratar o evitar condiciones causadas o exacerbadas por IL-1 o TNF. Tales condiciones incluyen articulaciones inflamadas, eczema, psoriasis, condiciones inflamatorias de la piel tales como quemaduras de sol, condiciones inflamatorias de los ojos tales como conjuntivitis, pirosis, dolor y otras condiciones asociadas con inflamación.

En una modalidad, las condiciones específicas o enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos mencionados aquí incluyen, pero no se limitan a, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de angustia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad injerto versus huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad por reabsorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a una infección, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerativa, pirosis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastático, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas; trastornos angiogénicos incluidos tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluidas infección por hepatitis aguda (incluidas hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, SARS, ARC o malignidad, y herpes; ataque fulminante, isquemia del miocardio, isquemia en ataques fulminantes del corazón, hipoxia de los órganos, hiperplasia vascular, lesiones por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y condiciones asociadas con prostaglandina endoperoxido sintasa-2.

Además, los inhibidores de p38 mencionados aquí inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2), también denominada como ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por lo tanto, las condiciones adicionales asociadas con p38 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tales como

dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos mencionados aquí también se pueden utilizar para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitarse a, virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo virus de inmunodeficiencia felina, virus de inmunodeficiencia bovina y virus de inmunodeficiencia canina.

G. Terapia de Combinación

También se divulgan aquí métodos para el tratamiento de condiciones asociadas con la quinasa p38 por medio de la administración a un individuo que requiera de tales tratamientos de una cantidad efectiva de compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación con cada uno de los otros y/o de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales condiciones. Los ejemplos de esos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, CRAWs, imidazo (1,2-A) quinoxalinas sustituidas en posición 4 como se divulga en la patente estadounidense No. 4.200.750 y en S. Ceccarelli y colaboradores, "Imidazo(1,2-a)quinoxalin-4-aminas: A Novel Class of Nonxanthine A1 Adenosine Receptor Antagonists," European Journal of Medicinal Chemistry Vol. 33, (1998), en las páginas 943-955; Interleuquina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o el receptor soluble de TNF, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos.

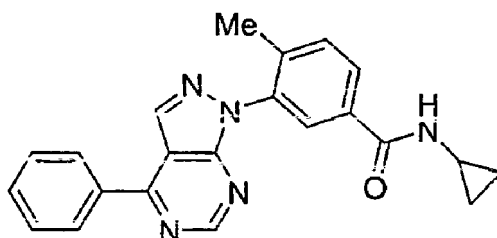
Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos mencionados aquí, pueden ser utilizados, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o bien como los determinados por alguien ordinariamente capacitado en el arte. En los métodos mencionados aquí, tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) se puede(n) administrar antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos mencionados aquí.

Se suministran los siguientes ejemplos para propósitos ilustrativos únicamente y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas empleadas en los Ejemplos están definidas aquí. Los compuestos de los ejemplos se identifican por medio del ejemplo y la etapa en la cual se preparan ellos (por ejemplo, "1A" denota el compuesto del título de la etapa A del Ejemplo 1), o por medio del ejemplo únicamente donde el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "2" denota el compuesto del título del Ejemplo 2).

Métodos Generales. Los datos espectrales de masa se obtuvieron sobre un espectrómetro de masas de trampa iónica doble LCQ de Thermo Finnigan. Los datos de HPLC fueron obtenidos sobre una columna Betasil C₁₈ (2,1 x 50 mm) utilizando gradiente de elución 10-90% (solvente A, acetonitrilo + TFA al 0,025% en volumen; solvente B, agua + TFA al 0,025% en volumen) durante 4 minutos (velocidad de flujo 0,50 mL/min). Purificación por medio de HPLC preparativa sobre una columna Betasil C18 Thermo Hypersil-Keystone 250 x 21,2 mm, tamaño de partícula 5 μ m; fase móvil A, agua + TFA al 0,025%; B, acetonitrilo + TFA al 0,025%; gradiente de 40 a 70% de B; velocidad de flujo 15 mL/min.

Ejemplo 1

Preparación de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(4-fenil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-benzamida



A. 3-Amino-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

A una mezcla de ácido 3-amino-4-metil-benzóico (10,2 g, 67,5 mmol) y ciclopropil amina (9,33 mL, 135,0 mmol, 2 eq) en DMF (150 mL) se le añadió EDCI (15,5 g, 81 mmol, 1,2 eq) seguido por DMAP (cat.) a RT. Se agitó la reacción durante la noche a RT, luego se la concentró. Se redisolvió el residuo en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. Se purificó el producto crudo por cromatografía flash sobre gel de sílice (gradiente de elución: 1:1 EtOAc/hexanos luego 100% EtOAc) para producir 1A como un sólido (9,5 g, 72%).

B. *N-Ciclopropil-3-hidrazino-4-metil-benzamida*

A una solución agitada de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (52 mg, 0,27 mmol) en agua (3 ml) a 0°C se le añadió HCl concentrado (3 mL) seguido por la adición de nitrito de sodio (20 mg, 0,30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 40 min luego se añadió una solución de cloruro de estaño (II) (114 mg, 0,61 mmol) en HCl concentrado (1 mL) y se agitó la mezcla durante 1 h, luego se le permitió permanecer a -20°C durante 20 h antes de ser calentada hasta RT. Se neutralizó con solución de Na₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ seis veces. Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se concentró, y se utilizó el sólido resultante sin purificación adicional. HPLC *t*_R 1,06 min; MS *m/z* 205,9 [M+H]⁺.

C. *3-(5-Amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamina*

A una solución agitada de hidrazina 1B en EtOH (10 ml) se le añadió 2-bencil-3-fenilaminoacrilonitrilo (676 mg, 0,27 mmol, preparación: Grothaus, J. Am. Chem. Soc. 58, 1334 (1936)) y se calentó la mezcla (temperatura del baño = 65-70°C) durante 16 h. Se enfrió la mezcla hasta RT, se la concentró y purificó por medio de cromatografía flash, eluyendo con 1:1 EtOAc/hexanos para remover las impurezas, luego 8:2 EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillento (18 mg, 0,05 mmol, 19%).

HPLC *t*_R 2,11 min; MS *m/z* 361,1 [M+H]⁺; RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.92 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.8 (m, 4 H), 7.54 (m, 4 H), 2.85 (m, 1H), 2.22 (s, 3 H), 0.80 (d, *J* = 5.7, 2 H), 0.63 (s, 2H) ppm; RMN de ¹³C (CD₃OD, 75MHz) δ 191.2, 170.1, 153.8, 143.3, 142.0, 141.1, 136.9, 134.8, 132.9, 132.7, 130.1, 129.7, 129.2, 128.1, 104.8, 24.1, 17.7, 6.6 ppm.

D. *N-Ciclopropil-4-metil-3-(4-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-benzamida*

Se calentó la mezcla de 3-(5-amino-4-benzoil-pirazol-1-il)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (72 mg, 0,20 mmol), formamida (1,0 mL, exceso), y ácido acético (0,2 mL) en el microondas a 160°C durante 20 min. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ y agua, y se separó la capa de CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo por medio de HPLC preparatoria para producir el compuesto del título (46 mg, 62%) como un sólido de color blanco. HPLC *t*_R = 2,3 min; MS *m/z* 370,3 [M+H]⁺.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 339 670 T3

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir de los materiales de partida apropiadamente sustituidos:

TABLA 1

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
1D-2		<i>N</i> -Ciclopropil 3-[4-(2-metoxi-fenil) pirazol [3,4-d]pirimidin-1-il]-4 metil-benzamida	400,3	2,2
1D-3		<i>N</i> -Ciclopropil-3-[4-(4-metanosulfoni 1-fenil)-pirazol[3,4-d]pirimidin -1-il]-4-metilbenzamida	448,2	2,03
1D-4		<i>N</i> -Ciclopropil-3-[4-(3,4-dimetoxifenol)-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metilbenzamida	430,3	2,16
1D-5		<i>N</i> -Ciclopropil-3-[4-(4-metoxi-fenil)-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida	496,2	
1D-6		<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il}-benzamida	482,3	1,87
1D-7		<i>N</i> -Ciclopropil-3-[4-(3-etoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida	414,3	2,51
1D-8		<i>N</i> -Ciclopropil-3-[4-(3-Iodofenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metilbenzamida		2,71

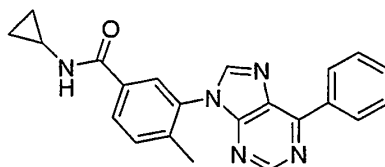
ES 2 339 670 T3

TABLA 1 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
1D-9		<i>N</i> -Ciclopropil-3-[4-(3-metoxi-fenil)-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida	400,2	2,28
1D-10		<i>N</i> -Ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-fenil-pirazolo [3,4-d] pirimidin-1-il)-4-metil-benzamida		
1D-11		<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-{4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il}-benzamida	437,2	1,83
1D-12		1,4-Difenil-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina	273,26	3,08

Ejemplo 2

Preparación de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenil-purin-9-il)-benzamida



A. 3-(5-Amino-4-ciano-imidazol-1-il)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

Se agitó una mezcla de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (380 mg, 2,0 mmol, ver el Ejemplo 1A) en 2,0 mL de trietil ortoformato a 120°C en microondas durante 20 minutos. Se removió el solvente a presión reducida. Se redisolvió el residuo en 5 mL de ácido acético y luego se añadieron aminomalononitrilo *p*-toluenosulfonato (506 mg, 2,0 mmol) y acetato de sodio (164 mg, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con 20 mL de agua y se ajustó el pH hasta 8,0 con NaOH acuoso. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, (3 x 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (10/1, cloruro de metileno/metanol) para producir 2A como un sólido incoloro (170 mg, 30%). HPLC t_R = 1,39 min; MS m/z 282 [M+H]⁺.

B. 3-(5-Amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

A una solución de 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (56,4 mg, 0,2 mmol) en THF seco (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (1 mL, en exceso) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución 3 N de HCl (10 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se neutralizó la solución con NaOH acuoso diluido. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 mL), se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. Se purificó el producto crudo por medio de HPLC para producir 3B como un sólido de color blanco (56 mg, 78%). HPLC t_R = 2,07 min; MS m/z 361,17 [M + H]⁺.

C. N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenil-purin-9-il)-benzamida

Se calentó la mezcla de 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (33 mg, 0,09 mmol), formamida (0,5 mL, en exceso), y ácido acético (0,1 mL) en el microondas a 200°C durante 20 min. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ y agua, y se separó la capa de CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. Se purificó el producto crudo por medio de HPLC preparatoria para producir el compuesto del título (20 mg, 59%) como un sólido de color blanco: HPLC t_R = 2,20 min; MS m/z 370,3 [M+H]⁺.

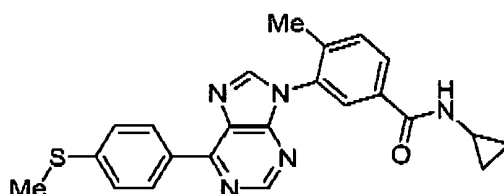
Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir de los materiales de partida apropiadamente sustituidos:

TABLA 2

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t_R (min)
2C-2		N-Ciclopropil-3-[6-(3-fluorofenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	388,2	2,47
2C-3		3-[6-(3-Clorofenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	404,40	2,68
2C-4		N-Ciclopropil-4-metil-3-(R-metil-6-fenil-purin-9-il)-benzamida	384	2,17

Ejemplo 3

Preparación de N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilsulfanil-fenil)-purin-9-il]-benzamida



A. 3-(5-Amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

Se agitó una mezcla de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (380 mg, 2,0 mmol) en 2,0 mL de trietil ortoformato a 120°C en microondas durante 20 minutos. Se removió el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en 5 mL de ácido acético y luego se añadió aminomalononitrilo *p*-toluenosulfonato (506 mg, 2,0 mmol) y acetato de sodio (164 mg, 2,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con 20 mL de agua y se filtró el precipitado resultante para producir 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida 3A como un sólido incoloro (170 mg, 30%). HPLC t_R = 1,39 min; MS m/z 282 $[M+H]^+$.

B. 3-(5-Amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

A una solución de 3-(5-amino-4-ciano imidazol-1-il) N-ciclopropil-4-metil-benzamida (100 mg, 0,36 mmol) en THF seco (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de 4-mercaptofenilmagnesio en THF (5 mL, en exceso) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución 3 N de HCl (10 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se neutralizó la solución con NaOH acuoso diluido. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 mL), se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. Se purificó el producto crudo por medio de HPLC para producir 3B como un sólido de color blanco.

C. N-Ciclopropil-3-[6-(4-mercaptofenil)-purin-9-il]-benzamida

Se calentó la mezcla de 3-[5-amino-4-(4-mercapto-benzoil)-imidazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (33 mg, 0,09 mmol), formamida (0,5 mL, en exceso), y ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg) en el microondas a 180°C durante 30 min. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con EtOAc y agua, y se separó la capa de EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto crudo por medio de HPLC preparatoria para producir el compuesto del título (20 mg, 59%) como un sólido de color blanco: HPLC t_R = 2,47 min; MS m/z 416,27 $[M+H]^+$.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir de los materiales de partida apropiadamente sustituidos:

TABLA 3

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS $[M+H]^+$	HPLC t_R (min)
3C-2		3-(6-Bencil-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	384,29	2,40
3C-3		3-[6-(3-Ciclopentil carbamoil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	481,23	2,08
3C-4		N-Ciclopropil-3-[6-(3-ciclopropil carbamoil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	453,19	1,90

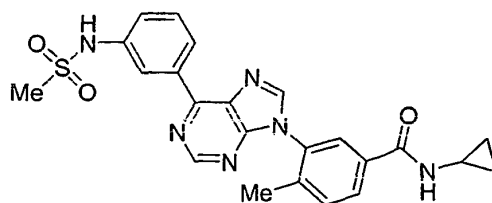
ES 2 339 670 T3

TABLA 3 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
3C-5		3-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-purin-9-yl)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	414,23	2,22
3C-6		N-Ciclopropil-3-[9-(3-ciclopropil carbamoil-fenil)-9H-purin-6-il]-4-metil-benzamida	453,18	1,80
3C-7		N-Ciclopropil-4-metil-3-(9-fenil-9H-purin-6-il)-benzamida	370,12	2,06
3C-8		3-(6-Ciclohexil-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	376,36	2,19
3C-9		3-(6-Ciclopentil-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	362,31	2,07

Ejemplo 4

Preparación de *N*-Ciclopropil-3-[6-(3-metanosulfonilamino-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida



A. 3-(5-Amino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

A una mezcla de 4,6-dicloro-pirimidin-5-ilamina (328 mg, 2,0 mmol) y 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metilbenzamida (760 mg, 4,0 mmol) en NMP (1,5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropil-etil amina (348 ml, 2,0 mmol). Se calentó la mezcla de reacción con microondas a 220°C durante 30 minutos. Se enfrió luego hasta RT y se purificó por medio de cromatografía flash, eluyendo con 3: EtOAc/hexanos para producir el compuesto 4A como un sólido de color blancuzco (267 mg, 0,84 mmol, 42%). HPLC t_R = 1,59 min; MS m/z 318 [M+H]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0.64-0.68 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.83-2.87 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.80 (m, 2H) ppm.

ES 2 339 670 T3

B. 3-(6-Chloro-purin-9-yl)-N-cyclopropyl-4-methyl-benzamide

Se calentó la mezcla de 3-(5-amino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (420 mg, 1,32 mmol) en trietil ortoformato (1 ml) y ácido acético (3 gotas) con un microondas a 120°C durante 15 minutos. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por medio de cromatografía en columna eluyendo con 1:1 EtOAc/hexanos para producir el compuesto 4B como un sólido de color blanco (350 mg, 1,07 mmol, 81%). HPLC t_R = 2,07 min; MS m/z 328 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0.58-0.59 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.77-2.82 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.69 (s, 1H) ppm.

C. N-Ciclopropil-3-[6-(3-metanosulfonilamino-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida

A una mezcla del compuesto 4B (16 mg, 0,046 mmol), ácido 3-metanesulfonilamino-borónico y $Pd(Ph_3P)_4$ (5,5 mg, 0,0048 mmol) se le añadió 1,4-dioxano (0,2 ml) y K_2CO_3 saturado (0,1 ml). Se calentó luego la suspensión resultante con microondas a 120°C durante 10 minutos. Se enfrió luego hasta RT y se purificó por medio de HPLC para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (7,6 mg, 0,016 mmol, 33%). HPLC t_R = 1,96 min; MS m/z 463 $[M+H]^+$; RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0.64 (m, 2H), 0.79-0.82 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.84-2.88 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.89-7.98 (m, 2H), 8.57-8.68 (m, 3H), 8.95 (s, 1H) ppm.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir de ácido borónico apropiadamente sustituido:

TABLA 4

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS $[M+H]^+$	HPLC t_R (min)
4C-2		N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-metil-6-fenilpurin-9-il)-benzamida	384	2,39
4C-3		N-Ciclopropil-3-[6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	418	2,04
4C-4		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-trifluorometil-fenil)-purin-9-il]-benzamida	438	2,17
4C-5		N-Ciclopropil-3-[6-(4-metoxi-fenil)-purin-9-yl]-4-metilbenzamida	400,3	2,30

ES 2 339 670 T3

TABLA 4 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
4C-6		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-m-tolil-purin-9-il)-benzamida	384,28	2,45
4C-7		N-Ciclopropil-3-[6-(3-metoxi-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	400,24	2,33
4C-8		3-[6-(3-Carbamoil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	413,13	1,71
4C-9		3-[6-(4-Cianofenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	395,2	2,29
4C-10		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-o-tolil-purin-9-il)-benzamida	384,3	2,16
4C-11		3-[6-(2-Carbamoil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	413,13	1,53
4C-12		3-16-(4-Carbamoil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	413,27	1,66
4C-13		N-Ciclopropil-3-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	401,00	2,26

ES 2 339 670 T3

TABLA 4 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
4C-14		N-Ciclopropil-3-[6-(4-fluoro-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	463,00	1,96
4C-15		N-Ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	388,00	2,26
4C-16		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-pirimidin-5-il-purin-9-il)-benzamida	400,21	1,88
4C-17		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-p-tolil-purin-9-il)-benzamida	372,00	1,66
4C-18		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-piridin-3-il-purin-9-il)-benzamida	384,25	2,47
4C-19		N-Ciclopropil-3-[6-(2-fluoro-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	371,00	1,56
4C-20		N-Ciclopropil-3-[6-(3-ciclopropilcarbamoil-6-metil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	388,23	2,05

ES 2 339 670 T3

TABLA 4 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
4C-21		3-[6-(3-Ciano-fenil)-Purin-9-il-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	467,00	1,82
4C-22		3-(8-Amino-6-fenilpurin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	395,2	2,30
4C-23		3-[6-(2-ciano-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida		
4C-24		N-Ciclopropil-3-[6-(2,4-difluoro-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	395,16	2,04
4C-25		N-Ciclopropil-3-[6-{3-[4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-purin-9-il}-benzamida	406,00	2,26
4C-26		N-Ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-purin-9-yl]-4-metil-benzamida	437,23	1,81
4C-27		3-[6-(2-Clorofenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	428,25	2,25

ES 2 339 670 T3

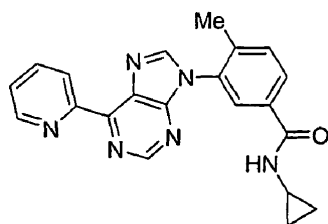
TABLA 4 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
4C-28		N-Ciclopropil-3-[6-(2-morfolin-4-ilfenil)-purin-9-il]-benzamida	404,00	2,20
4C-29		Éster metílico del ácido 4-[9-(5-Ciclopropil carbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-benzoico	428	2,20
4C-30		Éster metílico del ácido 3-[9-(5-Ciclopropil carbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-benzoico	428	2,38
4C-31		N-Ciclopropil-3-[6-(4-hidroximetil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	400	2,07
4C-32		N-Ciclopropil-3-[6-(4-Metanosulfonilamino fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	463	2,14
4C-33		N-Ciclopropil-3-[6-(2,3-difluoro-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	406	2,31
4C-34		N-Ciclopropil-3-[6-(3-metanosulfonil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	448	2,19
4C-35		N-Ciclopropil-3-[6-(4-metanosulfonil- fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	448	1,79
4C-36		N-Ciclopropil-3-[6-(3-hidroximetil- fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	400	1,95

ES 2 339 670 T3

Ejemplo 5

Preparación de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(6-piridin-2-il-purin-9-il)-benzamida



Una mezcla de 3-(6-cloro-purin-9-il)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (16 mg, 0,049 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5,7 mg, 0,0049 mmol) y la 2-tributylestananilpiridina (36 mg, 0,098 mmol) fue suspendida en DMF (0,25 ml). Se calentó una mezcla con microondas a 160°C durante 10 minutos. Se purificó la mezcla por medio de HPLC para rendir el producto deseado como un sólido de color blanco (16 mg, 0,043 mmol, 88%). HPLC t_R = 1,59 min; MS m/z 371 [M+H]⁺.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir del organoestano apropiadamente sustituido:

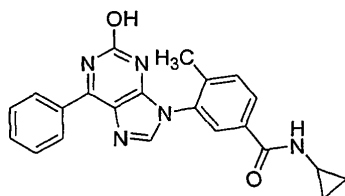
Ejemplo 5-2, *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(6-pirimidin-2-il-purin-9-il)-benzamida, HPLC t_R = 1,40 min; MS m/z 371,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 5-3, *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(6-pirimidin-2-il-purin-9-il)-benzamida, HPLC t_R = 1,40 min; MS m/z 372 [M+H]⁺.

Ejemplo 5-4, *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(6-tiazol-2-il-purin-9-il)-benzamida, HPLC t_R = 1,85 min; MS m/z 377 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

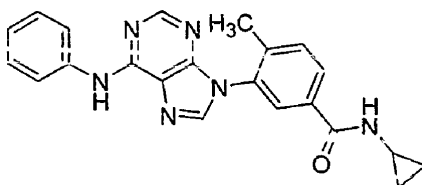
Preparación de *N*-Ciclopropil-3-(2-hidrox-6-fenil-purin-9-il)-4-metil-benzamida



A una solución agitada de 3-(5-amino-4-benzoil-imidazol-1-il)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (9,2 mg, 0,026 mmol) en 0,3 mL de ácido acético se le añadió urea (20 mg) y se calentó la mezcla a 180°C durante 20 min en el microondas. Se purificó el producto crudo por medio de HPLC para producir un sólido incoloro (2,4 mg, 24%). HPLC t_R = 1,63 min; MS m/z 386 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

Preparación de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenilamino-purin-9-il)-benzamida



La mezcla de 3-(6-cloro-purin-9-il)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (10 mg, 0,029 mmol) y anilina (14 mg, 0,15 mmol) en 0,2 mL de dioxano fue calentada con microondas a 140°C durante 20 minutos. Fue enfriada luego hasta RT y purificada por medio de HPLC para producir el compuesto del título como un sólido de color blancuzco (5,2 mg, 46%). HPLC t_R = 2,09 min; MS m/z 385 [M+H]⁺.

ES 2 339 670 T3

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir de la amina apropiadamente sustituida:

TABLA 5

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
7-2		3-(6Ciclohexilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	391	2,04
7-3		3-[6(Ciclohexil-metil-amino)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	405	2,35
7-4		3-[6-(Ciclohexil-metil-amino)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	405	2,25
7-5		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-benzamida	391	2,32
7-6		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(5-metil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-benzamida	391	2,31
7-7		3-(6-Azocan-1-il-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	405	2,20
7-8		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-pirrolidin-1-il-purin-9-il)-benzamida	363	1,52
7-9		3-(6-Azepan-1-il-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	391	2,06

ES 2 339 670 T3

TABLA 5 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
7-10		3-(6-Ciclopentilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	377	1,83
7-11		N-Ciclopropil-3-[6-(2,2-dimetil-propilamino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	379	2,01
7-12		3-(6-Cicloheptilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	405	2,21
7-13		3-[6-(Biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	403	2,09
7-14		Éster etílico del ácido 1-[9-(5-Ciclopropil carbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperidin-4- carboxílico	449	2,31
7-15		Éster etílico del ácido 1-[9-(5-Ciclopropil carbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperidin-3- carboxílico	449	2,36
7-16		Amida del ácido 1-[9-(5-Ciclopropil carbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperidin-4-carboxílico	420	1,29
7-17		Amida del ácido 1-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperidin-3-carboxílico	420	1,36

ES 2 339 670 T3

TABLA 5 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
7-18		N-Ciclopropil-3-[6-(1,3-dimetil-butilamino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	393	2,19
7-19		N-Ciclopropil-3-[6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	379	1,92
7-20		N-Ciclopropil-3-[6-(2-etil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	405	2,45
7-21		N-Ciclopropil-3-(6-ciclopropilamino-purin-9-il)-4-metilbenzamida	349	1,46
7-22		3-(6-Ciclobutilamino - purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	363	1,75
7-23		3-(6-Ciclopentiloxi-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	378	2,4
7-24		3-(6-Ciclohexiloxi-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	392	2,59
7-25		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-benzamida	377	2,33

ES 2 339 670 T3

TABLA 5 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
7-26		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-[1,4]oxazepan-4-il-purin-9-il)-benzamida	393	2,44
7-27		N-Ciclopropil-3-[6-(ciclopropilmetil-propil-amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	405	2,50
7-28		N-Ciclopropil-3-{6-[(3-dimetilamino-propil)-metilamino]-purin-9-il}-4-metil-benzamida	408	1,47
7-29		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-1,4)diazepam-1-il]-purin-9-il]-benzamida	406	1,59
7-30		N-Ciclopropil-3-{6-[(2-dimetilaminoetil)-etil-amino]-purin-9-il}-4-metil-benzamida	408	1,65
7-31		N-Ciclopropil-3-{6-[(2-dietilamino-etil)-metil-amino]-purin-9-il}-4-metil-benzamida	422	1,64
7-32		N-Ciclopropil-3-[6-(3-fluoro-piperidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	395	2,12
7-33		N-Ciclopropil-3-[6-(etil-propilamino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	379	2,16

ES 2 339 670 T3

TABLA 5 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
7-34		N-Ciclopropil-3-[6-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	407	1,96
7-35		N-Ciclopropil-3-{6-[isopropil-(2-metoxietil)-amino]-purin-9-il}-4-metil-benzamida	409	2,16
7-36		3-[6-(3-Acetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	420	1,49
7-37		3-[6-(sec-Butil-metil amino)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	379	2,16
7-38		Dimetilamida del ácido 1-[9-(5-Ciclopropil carbamoyl-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-pirrolidina-2-carboxílico	434	1,71
7-39		3-[6-(7-Aza-biciclo [2.2.1] hept-7-il)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	389	1,95
7-40		N-Ciclopropil-3-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	391	1,93
7-41		3-(6-Bencilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	399	1,96

ES 2 339 670 T3

TABLA 5 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
7-42		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-piperidin-1-il-purin-9-il)-benzamida	377	2,07
7-43		N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-purin-9-il)-benzamida	379	1,83
7-44		N-Ciclopropil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	406	1,44
7-45		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-metil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-benzamida	391	2,22
7-46		N-Ciclopropil-3-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	407	1,48
7-47		3-[6-(4-Acetil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil benzamida	420	1,48
7-48		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-benzamida	392	1,37
7-49		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilciclohexil amino)-purin-9-il]-benzamida	405	2,06
7-50		N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-metilciclohexil amino)-purin-9-il]-benzamida	405	2,11

ES 2 339 670 T3

TABLA 5 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
7-51		N-Ciclopropil-3-[6-(ciclopropilmetil amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	363	1,50
7-52		3-(6-tert-Butilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	365	2,18
7-53		N-Ciclopropil-3-[6-(etil-isopropil-amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	379	2,05
7-54		N-Ciclopropil-4-metil-3-{6-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-purin-9-il}-benzamida	393	1,66
7-55		N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-metil-6-piperidin-1-il-purin-9-il)-benzamida	391	1,75
7-56		3-{6-[(2-Cianoetil)-etil-amino]-purin-9-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	390	2,10
7-57		N-Ciclopropil-3-[6-(etil-isopropil-amino)-2-metil-purin-9-il]-4-metil-benzamida	393	2,07
7-58		N-Ciclopropil-3-[6-(isopropil-propil-amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	393	2,35

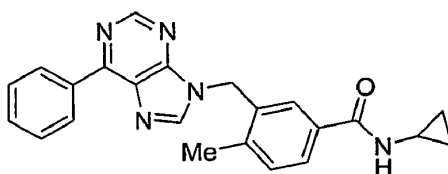
ES 2 339 670 T3

TABLA 5 (continuación)

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	MS [M+H] ⁺	HPLC t _R (min)
7-59		N-Ciclopropil-3-[6-(2-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida	434 4,34	1,66
7-60		Amida del ácido 1-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-pirrolidin-2-carboxílico	406	1,53
7-61		3-{6-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida	434	1,58

Ejemplo 8

Preparación de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenil-purin-9-ilmetil)-benzamida



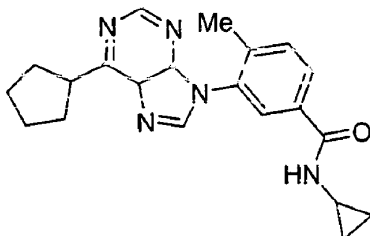
A. 3-[(5-Amino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil]-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida

A una mezcla de bencilamina (41 mg, 0,2 mmol) y 4,6-dicloro-pirimidin-5-ilamina (99 mg, 0,6 mmol) en 0,5 mL de 1-butanol se le añadió trietil amina (28 μ l, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 6 horas. Se enfrió luego hasta RT. Se removió el solvente a presión reducida. Se purificó el producto crudo por medio de cromatografía flash, eluyendo con 3:1 EtOAc/hexanos para producir el cloruro como un sólido de color blancuzco (32 mg, 48%). HPLC t_R = 1,97 min; MS m/z 332 [M+H]⁺.

B. *N*-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenil-purin-9-ilmetil)-benzamida

El compuesto del título fue preparado utilizando el método descrito en el Ejemplo 4C. HPLC t_R = 1,86 min; MS m/z 342 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

Preparación de 3-(6-Ciclopentil-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

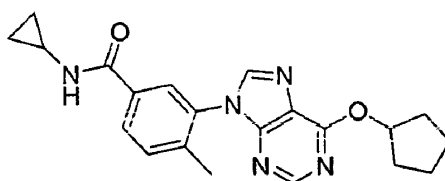
A una solución agitada de 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (140 mg) en THF (25 mL, seco) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (2,5 mL, 2 M en éter biológico). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h antes de remover el solvente. Se redisolvió el residuo en EtOAc, se lo lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. Se redisolvió el residuo en MeOH (2,0 mL), y se añadieron HC(OMe)₃ (2,0 mL) y TsOH (cantidad catalítica). Se irradió la mezcla a 120°C utilizando microondas durante 20 min. Se removió el solvente y se purificó el producto crudo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con EtOAc, seguido por purificación adicional por medio de HPLC preparatoria para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (41,2 mg, 23%). HPLC t_R = 2,07 min; MS m/z 362,31 [M + H]⁺.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir del reactivo de Grignard apropiadamente sustituido:

Ejemplo 9-2, N-Ciclopropil-3-(6-ciclopropil-purin-9-il)-4-metil-benzamida, HPLC t_R = 1,78 min; MS m/z 334,28 [M+H]⁺.

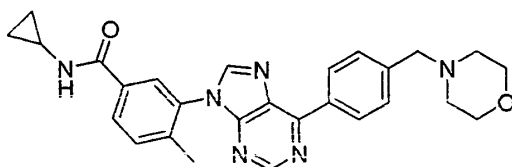
Ejemplo 9-3, N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-purin-9-il]-benzamida, HPLC t_R = 1,78 min; MS m/z 378,23 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

Preparación de N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenoxi-purin-9-il)-benzamida

A una solución de 3-(6-Cloro-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (Ejemplo 4B) (21 mg, 0,064 mmol) en DMF (0,2 mL) se le añadió ciclopentanol (59 µl, 0,64 mmol). Se calentó la mezcla con microondas a 150°C durante 30 minutos. Se enfrió hasta RT y luego se purificó por medio de PTLC o HPLC para producir el compuesto deseado como un sólido de color blanco (10 mg, 0,027 mmol, 41%). HPLC t_R = 2,09 min; MS m/z 386 [M+ H]⁺.

Ejemplo 11

Preparación de N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-purin-9-il]-benzamida

ES 2 339 670 T3

A. Preparación de 3-[6-(4-Bromometil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida

5 A una mezcla de N-ciclopropil-3-[6-(4-hidroximetil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida (58 mg, 0,145 mmol, ver el ejemplo 4C-31) en diclorometano (0,5 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (58 mg, 0,175 mmol) luego trifenilfosfina (47 mg, 0,179 mmol). Se agitó la mezcla a RT durante una hora, luego se purificó por medio de una columna eluyendo con EtOAc/Hex. (1:1) para producir el producto deseado en forma cruda (88 mg, 0,19 mmol, 63%).

B. Preparación de N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-purin-9-il]-benzamida

10 A una mezcla del compuesto 11A (10 mg, 0,022 mmol) en diclorometano (0,2 ml) se le añadió morfina (19 μ l, 0,21 mmol). Se agitó la mezcla a RT durante 10 minutos, y luego se purificó por medio de TLC preparativa con 10% de Me-OH/CH₂Cl₂ para producir los compuestos deseados como un sólido de color blanco (4,8 mg, 0,01 mmol, 47%). HPLC t_R = 1,65 min; MS m/z 469 [M + H]⁺.

15 Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir de la amina apropiadamente sustituida:

20 Ejemplo 11B-2, N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-purin-9-il]-benzamida, HPLC t_R = 1,65 min; MS m/z 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 11B-3, N'-Ciclopropil-3-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida, HPLC t_R = 1,66 min; MS m/z 427 [M+H]⁺.

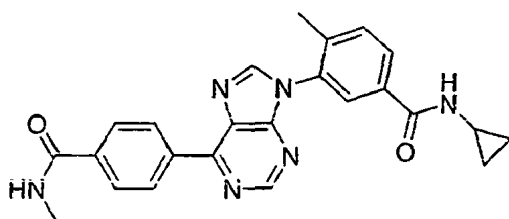
25 Ejemplo 12

Preparación de N-Cicopropil-4-metil-3-[6-(4-metilcarbamoil-fenil)-purin-9-il]-benzamida

30

35

40



45 A. Ácido 4-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-benzónico

A una solución del éster metílico del ácido 4-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-benzónico (65 mg, 0,87 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano, 2 mL de metanol y 1 mL de agua se le añadió hidróxido de sodio (2 M, 0,15 mL, 0,3 mmol) a 20°C. Se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante 5 horas y luego se neutralizó la solución clara por medio de adición gota a gota de ácido clorhídrico acuoso 2 N para producir un sólido. Se recogió el producto por filtración para producir un sólido incoloro (50 mg, 80%). HPLC t_R = 2,01 min; MS m/z 414 [M+H]⁺.

B. N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilcarbamoil-fenil)-purin-9-il]-benzamida

55 A una solución del ácido 4-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-benzónico (10 mg, 0,024 mmol) y la metil amina (3,0 mg, 0,097 mmol) en 0,5 mL de DMF seco se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (7,4 mg, 0,048 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (9,2 mg, 0,045 mmol) a 20°C. Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 4 horas. Y luego se añadieron 2 mL de agua. Se recolectó el producto por filtración para producir un sólido incoloro (8,2 mg, 80%). HPLC t_R = 1,99 min; MS m/z 427 [M+H]⁺.

60

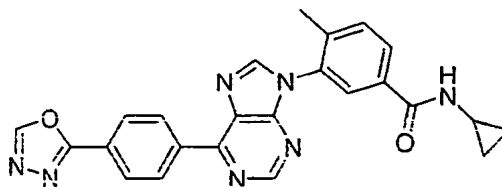
Se preparó el siguiente compuesto en forma análoga a partir del ortoformato apropiadamente sustituido:

65 Ejemplo 12B-2, N-Ciclopropil-3-[6-(4-ciclopropilcarbamoil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida, HPLC t_R = 2,12 min; MS m/z 453 [M+H]⁺.

ES 2 339 670 T3

Ejemplo 13

Preparación de *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[1,3,4]adiazol-2-il-fenil)-purin-9-il]-benzamida



A. *N*-Ciclopropil-3-[6-(4-hidrazinocarbonil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida

A una solución del éster metílico del ácido 4-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-benzóico (65 mg, 0,15 mmol) en 1 mL de metanol se le añadió 1 mL de hidrazina monohidrato. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se removió el metanol y luego se añadieron 2 mL de agua. Se recogió el producto por filtración para producir un sólido incoloro (47 mg, 72%). HPLC t_R = 1,62 min; MS m/z 428 $[M+H]^+$.

B. *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-purin-9-il]-benzamida

A una solución de *N*-Ciclopropil-3-[6-(4-hidrazinocarbonil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida (8,0 mg, 0,019 mmol) en 0,5 mL de trimetil ortoformato se le añadieron tres gotas de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción a 120°C en microondas durante 10 minutos. Luego se añadieron 0,5 mL de cloruro de metileno y 3 mL de hexanos. Se recolectó el producto por filtración para producir un sólido incoloro (6,0 mg, 73%). HPLC t_R = 2,12 min; MS m/z 438 $[M+H]^+$.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir del ortoformato apropiadamente sustituido:

Ejemplo 13B-2, *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]purin-9-il]-benzamida, HPLC t_R = 2,14 min; MS m/z 452 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13B-3, *N*-Ciclopropil-3-[6-[4-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-purin-9-il]-4-metil-benzamida, HPLC t_R = 2,24 min; MS m/z 466 $[M+H]^+$.

Se prepararon los siguientes compuestos en forma análoga a partir de 12A y del ortoformato apropiadamente sustituido:

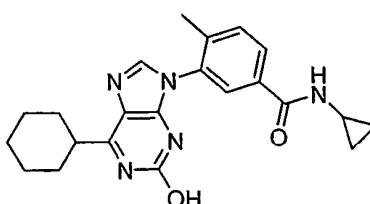
Ejemplo 13B-4, *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-purin-9-il]-benzamida, HPLC t_R = 2,12 min; MS m/z 438 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13B-5, *N*-Ciclopropil-4-metil-3-[6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-purin-9-il]-benzamida, HPLC t_R = 2,14 min; MS m/z 452 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13B-6, *N*-Ciclopropil-3-[6-[3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-purin-9-il]-4-metil-benzamida, HPLC t_R = 2,26 min; MS m/z 466 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

Preparación de 3-(6-Ciclohexil-2-hidroxi-purin-9-il)-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida



A una solución de 3-(5-amino-4-ciano-imidazol-1-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (28 mg, 0,1 mmol, ver Ejemplo 2A) en THF seco (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de bromuro de ciclohexilmagnesio en THF (2 M, 0,25 mL, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a esa temperatura durante 4 horas, se añadieron 5 mL de agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 mL), se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, y se concentró. Se disolvió el producto crudo en 2 mL de cloruro de metileno. Y luego se añadió 1,1-carbonildiimidazol (32 mg, 0,2 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó la mezcla con 50 mL de acetato de etilo y agua, y se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y luego se secó sobre MgSO₄. Después de la filtración y concentración, se purificó el producto crudo por medio de HPLC preparatoria para producir un sólido (22 mg, 57%). HPLC t_R = 1,94 min; MS m/z 392 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

La habilidad de los compuestos suministrados aquí para inhibir la síntesis o la actividad de citoquinas se puede demostrar utilizando los siguiente ensayos *in vitro*.

Generación de quinasas p38

Los ADNc de p38 α humana fueron clonados por PCR. Los ADNc α y β fueron subclonados dentro del plásmido DEST2 (Gateway, In Vitrogen). Se expresó la proteína de fusión His6-p38 en *E. coli* y se la purificó a partir de lisados bacterianos por medio de cromatografía de afinidad utilizando Ni²⁺-NTA-agarosa. Se activó la proteína Hiso-p38 por medio de incubación con MKK6 constitutivamente activa. Se separó la p38 activa de MKK6 por medio de cromatografía de afinidad. Se generó MKK6 constitutivamente activa en forma similar a Raingeaud y colaboradores (Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)).

Producción de TNF- α por medio de las PBMC Estimuladas con LPS

Se obtuvo sangre entera humana heparinizada a partir de voluntarios sanos. Se purificaron las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de sangre entera humana por medio de centrifugación en gradiente de densidad Accu-paque y se resuspendió en una concentración de 5 x 10⁶/ml en medio para análisis (medio RPMI que contenía suero fetal de bovino al 10%). Se incubaron 175 uL de suspensión celular con 10 uL de compuesto de prueba (en DMSO al 4%) en placas para cultivo de tejidos de 96 pozos durante 30 minutos a RT. Se añadieron luego 15 uL de LPS (patrón de 13,33 ug/ml) a la suspensión celular y se incubó la placa durante 18 horas a 37°C en atmósfera húmeda que contenía 5% de CO₂. Después de la incubación, se recogió el medio de cultivo y se almacenó a -20°C.

Se lavaron y resuspendieron las células THP-1 (TIB-202, ATCC) en una concentración de 1 x 10⁵/ml en medio para análisis (medio RPMI que contenía suero fetal de bovino al 3%). Se incubaron 175 uL de suspensión celular con 10 uL de compuesto de prueba (en DMSO al 4%) en placas para cultivo de tejidos de 96 pozos durante 30 minutos a RT. Se añadieron luego 15 uL de LPS (patrón de 13,33 ug/ml) a la suspensión celular y se incubó la placa durante 18 horas a 37°C en atmósfera húmeda que contenía 5% de CO₂. Después de la incubación, se recogió el medio de cultivo y se almacenó a -20°C.

Se cuantificó la concentración de TNF- α en el medio utilizando un kit estándar para ELISA (BioSource International, Camarillo, CA). Se calcularon las concentraciones de TNF- α y los valores de IC₅₀ para los compuestos de prueba (concentración del compuesto que inhibió en un 50% la producción de TNF- α estimulada por LPS) por medio de una curva logística de cuatro parámetros (SigmaPlot, SPSS, Inc.).

Análisis de p38 α

El análisis empleado de p38 α se basa en la medición de ADP liberado en la reacción de interés a través de la oxidación de NADH obtenido por acoplamiento con piruvato quinasa y reacciones de lactato deshidrogenasa. Los análisis se realizaron en placas de UV de 384 pozos. El volumen final fue de 25 uL preparado a partir de la adición de 2,5 uL del compuesto disueltos en DMSO al 10%, 17,5 uL de amortiguador para el análisis y 5 uL de ATP. El amortiguador para el análisis contiene los siguientes reactivos para obtener una concentración final en el análisis: HEPES 25 mM, 2-glicerofosfato 20 mM, pH 7,6, MgCl₂ 10 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, fosfoenolpiruvato 0,5 mM, NADH 0,12 mM, 3,1 mg/ml de LDH, 6,67 mg/ml de piruvato quinasa, sustrato de péptido 0,25 mM, DTT 2 mM, Tween 80 al 0,005% y quinasa p38 α 20 nM de Upstate. Se incubaron previamente los compuestos de prueba con quinasa p38 α durante 60 min y se inició la reacción por medio de la adición de ATP hasta una concentración final de 0,15 mM. Se midieron las velocidades de reacción a 340 nm utilizando un espectrofotómetro lector de placas SpectraMax durante 10 min a 37°C. Se analizaron los datos de la inhibición por medio de regresión no lineal de mínimos cuadrados utilizando SigmaPlot.

Producción de TNF- α por parte de Ratones Estimulados con LPS

Se inyectaron ratones (Balb/c hembra, de 6-8 semanas de edad, Taconic Labs; n = 8/grupo de tratamiento) en forma intraperitoneal con lipopolisacárido (LPS) (50 ug/kg de la cepa 0111:B4, de *E. coli*, Sigma) suspendido en solución salina estéril. Noventa minutos después, se sedaron los ratones por medio de inhalación de CO₂:O₂ y se obtuvo una muestra de sangre. Se separó el suero y se analizaron las concentraciones de TNF- α por medio de un análisis comercial

ES 2 339 670 T3

de ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BioSource International). Se administraron los compuestos de prueba en forma oral en diferentes momentos antes de la inyección de LPS. Se dosificaron los compuestos ya sea como suspensiones o como soluciones en diferentes vehículos o agentes de solubilización.

- 5 Ya que serán evidentes diferentes modificaciones para aquellos capacitados en el arte, se pretende que la invención esté limitada únicamente por el alcance de las reivindicaciones anexas.

Referencias citadas en la descripción

- 10 Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

15 Documentos de patente citados en la descripción

- | | |
|--|-----------------------|
| • US 53252903 P [0001] | • US 4358603 E [0130] |
| • US 60575113 P [0001] | • US 3710795 A [0133] |
| 20 • US 6277989 B [0005] | • US 4044126 A [0147] |
| • US 6130235 A [0005] | • US 4414209 A [0147] |
| 25 • US 6147080 A [0005] | • US 4364923 A [0147] |
| • US 5945418 A [0005] | • US 6267983 B [0151] |
| • US 6251914 B [0005] | • US 6261595 B [0151] |
| 30 • US 5977103 A [0005] | • US 6256533 B [0151] |
| • US 5658903 A [0005] | • US 6167301 A [0151] |
| 35 • US 5932576 A [0005] | • US 6024975 A [0151] |
| • US 6087496 A [0005] | • US 6010715 A [0151] |
| • WO 0056738 A [0005] | • US 5985317 A [0151] |
| 40 • WO 0127089 A [0005] | • US 5983134 A [0151] |
| • WO 0134605 A, Johnson & Johnson [0005] | • US 5948433 A [0151] |
| 45 • WO 0012497 A [0005] | • US 5860957 A [0151] |
| • WO 0012074 A [0005] | • US 6316652 B [0154] |
| • US 57382900 A [0006] | • US 6274552 B [0154] |
| 50 • WO 0240486 A [0006] | • US 6271359 B [0154] |
| • WO 03032970 A [0006] | • US 6253872 B [0154] |
| 55 • WO 03033482 A [0006] | • US 6139865 A [0154] |
| • WO 03032971 A [0006] | • US 6131570 A [0154] |
| • WO 03032986 A [0006] | • US 6120751 A [0154] |
| 60 • WO 03032980 A [0006] | • US 6071495 A [0154] |
| • WO 03032987 A [0006] | • US 6060082 A [0154] |
| 65 • WO 03033483 A [0006] | • US 6048736 A [0154] |
| • WO 03033457 A [0006] | • US 6039975 A [0154] |

ES 2 339 670 T3

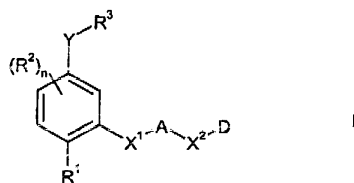
- WO 03032972 A [0006]
- WO 0025780 A [0006]
- 5 • US 6005109 A [0006]
- US 6103900 A [0006]
- WO 03090912 A [0006]
- 10 • WO 03091229 A [0006]
- WO 03097062 A [0007]
- 15 • WO 03099820 A [0007]
- US 4328245 A [0129]
- US 4409239 A [0129]
- 20 • US 4410545 A [0129]
- US RE28819 E [0130]
- US 6004534 A [0154]
- US 5985307 A [0154]
- US 5972366 A [0154]
- US 5900252 A [0154]
- US 5840674 A [0154]
- US 5759542 A [0154]
- US 5709874 A [0154]
- US 4522811 A [0155]
- US 5323907 A [0157]
- US 5052558 A [0157]
- US 5033252 A [0157]
- US 4200750 A [0179]

25 **Literatura citada en la descripción que no es de patente**

- **Henry** y colaboradores. *Drugs Fut.*, 1999, vol. 24, 1345-1354 [0003]
- **Salituro** y colaboradores. *Curr. Med. Chem.*, 1999, vol. 6, 807-823 [0003]
- 30 • **Rankin** y colaboradores. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, vol. 34, 334-342 [0003]
- **Moreland** y colaboradores. *Ann. Intern. Med.*, 1999, vol. 25 (130), 478-486 [0003]
- 35 • **Han J.; Richter B; Li Z; Kravchenko V; Ulevitch R. J.** Molecular cloning of human p38 MAP kinase. *Biochim Biophys Acta.*, 1995, vol. 1265 (2-3), 224-7 [0020]
- **Jiang Y; Chen C; Li Z; Guo W; Gegner J. A.; Lin S; Han J.** Characterization of the structure y function of a new mitogen-activated protein kinase (p38beta). *J Biol Chem.*, 26 July 1996, vol. 271 (30), 17920-6 [0020]
- 40 • **Li, Z.; Jiang, Y.; Ulevitch, R. J.; Han, J.** The primary structure of p38-gamma: a new member of p38 group of MAPkinases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, vol. 228, 334-340 [0020]
- **Nogady.** Medicinal Chemistry A Biochemical Approach. Oxford University Press, 1985, 388-392 [0028]
- 45 • *Biochem.*, 1972, vol. 11, 942-944 [0069]
- **Ansel.** Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. 1985, 126 [0107]
- 50 • Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1975 [0118]
- **Lisnock** y colaboradores. *Biochemistry*, 1998, vol. 37, 16573-16581 [0159]
- **Chen** y colaboradores. *Biochemistry*, 2000, vol. 39, 2079-2087 [0159]
- 55 • *Biochemistry*, 2000, vol. 39, 2079-2087 [0160]
- *Biochemistry*, 1998, vol. 37, 16573-16581 [0160]
- 60 • *Protein Sci.*, 1998, vol. 7, 2249-2255 [0160]
- **S. Ceccarelli** y colaboradores. Imidazo(1,2-a)quinoxalin-4-amines: A Novel Class of Nonxanthine A1 Adenosine Receptor Antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, vol. 33, 943-955 [0179]
- 65 • **Grothaus.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, vol. 58, 1334 [0186]
- **Raingaud** y colaboradores. *Mol. Cell. Biol.*, 1996, 1247-1255 [0236]

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



en donde

R^1 es alquilo inferior,

R^2 es hidrógeno,

R^3 es ciclopropilo,

Y es $-C(=O)NH-$,

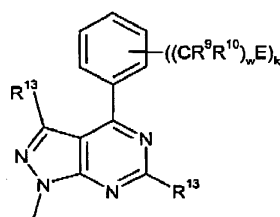
X^1 es un enlace sencillo o alquileo,

A es un grupo imidazolpirimidina, y

X^2 es un enlace sencillo, alquileo o $-NH-$, y

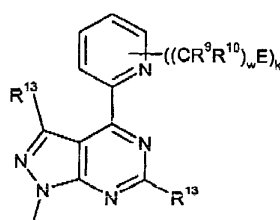
D es un sistema de anillo aromático o no aromático monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y en donde un CH_2 adyacente a cualquiera de dichos heteroátomos N, O o S está opcionalmente sustituido con oxo ($=O$), o D es alquilo C_{1-6} , y en donde D está opcionalmente sustituido por uno a cuatro grupos $(CR^9R^{10})_wE$; o

A, X^2 y D son un grupo pirazolpirimidina de fórmula III



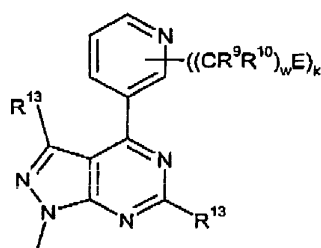
en donde k es un entero de 0 a 4,

o de fórmula IV



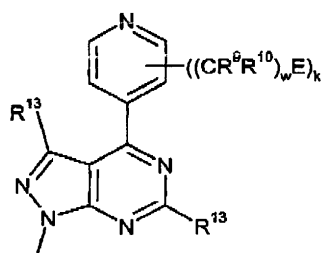
en donde k es un entero de 0 a 4,

o de fórmula V



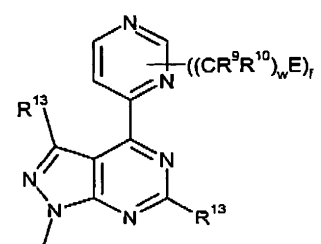
en donde k es un entero de 0 a 4,

o de fórmula VI



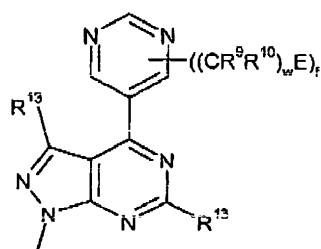
en donde k es un entero de 0 a 4,

o de fórmula VII



en donde f es un entero de 0 a 3,

o de fórmula VIII



en donde f es un entero de 0 a 3,

w es un entero de 0 a 4,

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R¹⁰ se selecciona entre H, alquilhidroxi C₁-C₄, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido con 1-3 grupos independientemente seleccionados entre halo, NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, alcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, CN, NH₂, NR⁶R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁶, SO₂NR⁶, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

ES 2 339 670 T3

E se selecciona entre H, halógeno, NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, OR⁶, CN, CHO, CO₂R⁶, CONR⁶R⁷, OCOR⁶, OC(=O)OR⁶, OC(=O)NR⁶R⁷, OCH₂CO₂R⁶, C(=O)R⁶, NH₂, NHR⁶, NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)OR⁶, NR⁷C(=O)C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=O)C(=O) (alquilo C₁-C₆), NR⁷C(=NCN)OR⁶, NR⁷C(=O)NR⁶R⁷, NR⁷C(=NCN)NR⁶R⁷, NR⁷C(=NR⁶) NR⁷R⁸, NR⁶SO₂NR⁶R⁷, NR⁷SO₂R⁶, SR⁶, S(=O)R⁶, SO₂R⁶, SO₃R⁷, SO₂NR⁶R⁷, NHOH, NHOR⁶, NR⁶NR⁷NR⁸, N(COR⁶)OH, N(CO₂R⁶)OH, CONR⁷(CR⁹R¹⁰)_rR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO (CHR⁹)_qCO₂R⁶, CO(CR⁹CR¹⁰)_rR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO(CR⁹R¹⁰)_pO(CHR⁹)_qCO₂R⁶, CO (CR⁹CR¹⁰)_rOR⁶, CO(CR⁹R¹⁰)_pO(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, CO(CR⁶CR¹⁰)_rNR⁶R⁷, OC(O)O(CR⁹R¹⁰)_mN R⁶R⁷, O(CO)_n(CR⁹R¹⁰)_rR⁶, O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷C(O)(CR⁹R¹⁰)_rOR⁶, NR⁷C(=NC) (CR⁹R¹⁰)_rR⁶, NR⁷CO(CR⁹R¹⁰)_rNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_rCO₂R⁶, NR⁷ (CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷, NR³(CR⁹R¹⁰)_n SO₂(CR⁹R¹⁰)_rCO₂R⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_nSO₂(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, CONR⁷(CR⁹R¹⁰)_n SO₂(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SO₂NR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SO₂NR⁶ (CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilmetilo C₃-C₁₀, arilo, grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos alquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo y alquilarilo, en donde dichos grupos arilo están sustituidos o no sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre R¹², o dos grupos E, que sustituyen átomos adyacentes sobre D, juntos forman alquilenodioxo, tialquilenoxo o alquilenoditioxo;

R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇ (alquil C₀-C₅)carbonilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆, aril(alquil C₀-C₅)carbonilo, aril(alcoxi C₁-C₅)carbonilo, (alquil C₀-C₅)carbonilo heterocíclico, (alcoxi C₁-C₅)carbonilo heterocíclico, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilarilo C₀-C₄, alquilo C₀-C₄ heterocíclico, en donde dichos grupos cicloalquilo, arilo, o heterocíclicos están sustituidos o no sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre los grupos que consisten de alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, F, Cl, Br, haloalquilo, NO₂ y CN; o,

R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁸, o R⁷ y R⁸, cuando ambos sustituyentes están sobre el mismo átomo de nitrógeno (como en (-NR⁶R⁷) o (-NR⁷R⁸)), pueden ser tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado entre 1-aziridinilo, 1-azetidino, 1-piperidinilo, 1-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, 1-piperazinilo, 1-imidazolilo, 3-azabicyclo(3,2,2)nonan-3-ilo, y 1-tetrazolilo, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos cada uno independientemente seleccionado entre oxo, alquil C₀-C₄ OH, alquil C₀-C₄ O alquilo C₁-C₄, alquil C₀-C₄ CONH₂, alquil C₀-C₄ CO₂ alquilo C₀-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, alquilcarbonilo C₀-C₆, cicloalquilcarbonilo C₃-C₇, alcoxicarbonilo C₁-C₆, cicloalcoxicarbonilo C₃-C₇, -NHCO alquilo, arilo, heteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalcoxicarbonilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo;

R¹² en cada caso se selecciona independientemente entre halo, NO₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, OH, oxo, alcoxi C₁-C₄, OR⁶, O(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁶, O(CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, O(CR⁹R¹⁰)_q CN, O(CR⁹R¹⁰)_rC(=O)NR⁶R⁷, alquilcarbonilo C₁-C₄, CN, NH₂, NHR⁶, NR⁶R⁷, NH⁷(CR⁹R¹⁰)CO₂R⁶, NR⁷OR⁶, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_mOR⁶, NR⁷CH((CR⁹R¹⁰)_pOR⁶)₂, NR⁷C((CR⁹R¹⁰)_pOR⁶)₃, NR⁷C(=O)R⁶, NR⁷ (CR⁹R¹⁰)_mNR⁶R⁷, NR⁷(CR⁹R¹⁰)_qR⁶, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, SO₂NR⁶, SO₃R⁷, CO₂H, CO₂R⁶, y CONR⁶R⁷;

m es un entero que tiene un valor de 2-6,

p es un entero que tiene un valor de 1-3,

q es un entero que tiene un valor de 0-3,

r es un entero que tiene un valor de 0-6,

n es 0, 1 ó 2, y

R³ es hidrógeno, alquilo, OH o NH₂,

en donde

alquilo es alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

alqueno es alqueno inferior que tiene de 1 a 6 carbonos,

alcoxi es RO-,

alquiltio es RS-,

R es alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono

haloalquilo, es un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por halógeno

haloalcoxi es RO- en el cual R es un grupo haloalquilo,

ES 2 339 670 T3

pseudohalo es cianuro, cianato, tiocianato, selenocianato, trifluorometoxi, o azida, arilo es un grupo aromático monocíclico o multicíclico que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, heteroarilo es un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de 5 a 15 miembros donde 1 a 3 de los átomos en el sistema de anillo son un heteroátomo, que es, un elemento diferente al carbono, y

heterociclilo es un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico de 3 a 10 miembros donde 1 a 3 de los átomos en el sistema de anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre

N-Ciclopropil-4-metil-3-(4-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[4-(2-metoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[4-(4-metanesulfonil-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[4-(4-metoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[4-(3-etoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[4-(3-iodo-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[4-(3-metoxi-fenil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-{4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)fenil]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenil-purin-9-il)-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[6-(3-fluoro-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,

3-[6-(3-Chloro-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-(8-metil-6-fenil-purin-9-il)-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilsulfanil-fenil)-purin-9-il]-benzamida,

3-(6-Benzil-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,

3-[6-(3-Ciclopentilcarbamoil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[6-(3-ciclopropilcarbamoil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,

3-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[9-(3-ciclopropilcarbamoil-fenil)-9H-purin-6-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-(9-fenil-9H-purin-6-il)-benzamida,

3-(6-Ciclohexil-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,

3-(6-Ciclopentil-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[6-(3-metanesulfonilamino-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-metil-6-fenil-purin-9-il)-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[6-(2-fluoro-3-metoxi-fenil-purin-9-il)-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-trifluorometil-fenil)-purin-9-il]-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[6-(4-metoxi-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida

ES 2 339 670 T3

N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-m-tolil-purin-9-il)-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(3-metoxi-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 5 3-[6-(3-Carbamoil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 3-[6-(A-Ciano-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-o-tolil-purin-9-il)-benzamida
 10 3-[6-(2-Carbamoil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 3-[6-(4-Carbamoil-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 15 N-Ciclopropil-3-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(6-fluoro-piridin-3-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(2-metoxi-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 20 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-pirimidin-4-il-purin-9-il)-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-p-tolil-purin-9-il)-benzamida,
 25 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-piridin-3-il-purin-9-il)-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(2-fluoro-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(3-ciclopropilcarbamoil-6-metil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 30 3-[6-(3-Ciano-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 3-(8-Amino-6-fenil-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.
 35 3-[6-(2-Ciano-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(2,4-difluoro-fenil)-purin-9-il]-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-{6-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-purin-9-il}-benzamida,
 40 N-Ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 3-[6-(2-Chloro-fenil)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 45 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-il-fenil)-purin-9-il]-benzamida,
 4-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-benzoic acid metil ester,
 3-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-benzoic acid metil ester,
 50 N-Ciclopropil-3-[6-(4-idroksimetil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(4-metanesulfonilamino-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 55 N-Ciclopropil-3-[6-(2,3-difluoro-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(3-metanesulfonil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(4-metanesulfonil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 60 N-Ciclopropil-3-[6-(3-idroksimetil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-piridin-2-il-purin-9-il)-benzamida,
 65 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-pirimidin-2-il-purin-9-il)-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-tiazol-2-il-purin-9-il)-benzamida,

ES 2 339 670 T3

N-Ciclopropil-3-(2-hidroxi-6-fenil-purin-9-il)-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenilamino-purin-9-il)-benzamida,
 5 3-(6-Ciclohexilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 3-[6-(Ciclohexilmetil-amino)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 3-[6-(Ciclohexil-metil-amino)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 10 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(3-metil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-benzamida,
 15 3-(6-Azocan-1-il-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-pirrolidin-1-il-purin-9-il)-benzamida,
 3-(6-Azepan-1-il-purin-9-il)-N-ciclopropil-metil-benzamida,
 20 3-(6-Ciclopentilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(2,2-dimetil-propilamino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 25 3-(6-Cicloheptilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 3-[6-Biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 30 Éster etílico del ácido 1-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperidin-4-carboxílico,
 Éster etílico del ácido 1-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperidin-3-carboxílico,
 Amida del ácido 1-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperidin-4-carboxílico,
 35 Amida del ácido 1-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-piperidin-3-carboxílico,
 N-Ciclopropil-3-[6-(1,3-dimetil-butilamino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 40 N-Ciclopropil-3-[6-(1-etil-propilamino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(2-etil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-(6-ciclopropilamino-purin-9-il)-4-metil-benzamida,
 45 3-(6-Ciclobutilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 3-(6-Ciclopentiloxi-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 50 3-(6-Ciclohexiloxi-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-[1,4]oxazepan-4-il-purin-9-il)-benzamida,
 55 N-Ciclopropil-3-[6-(ciclopropilmetil-propil-amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-{6-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-purin-9-il}-4-metil-benzamida,
 60 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-purin-9-il]-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-{6-[(2-dimetilamino-etil)-etil-amino]-purin-9-il}-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-{6-[(2-dietilamino-etil)-metil-amino]-purin-9-il}-4-metil-benzamida,
 65 N-Ciclopropil-3-[6-(3-fluoro-piperidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(etil-propil-amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,

ES 2 339 670 T3

N-Ciclopropil-3-[6-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-{6-[isopropil-(2-metoxi-etil)-amino]-purin-9-il}-4-metil-benzamida,
 5 3-[6-(3-Acetilamino-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 3-[6-(sec-Butil-metil-amino)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 Dimetilamida del ácido 1-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-pirrolidin-2-carboxílico,
 10 3-[6-(7-Aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 15 3-(6-Benzilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-piperidin-1-il-purin-9-il)-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-purin-9-il)-benzamida,
 20 N-Ciclopropil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-metil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-benzamida,
 25 N-Ciclopropil-3-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 3-[6-(4-Acetil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-purin-9-il]-benzamida,
 30 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-ciclohexilamino)-purin-9-il]-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-metil-ciclohexilamino)-purin-9-il]-benzamida,
 35 N-Ciclopropil-3-[6-(ciclopropilmetil-amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida.
 3-(6-tert-Butilamino-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(etil-isopropil-amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida.
 40 N-Ciclopropil-4-metil-3-{6-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-purin-9-il}-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-metil-6-piperidin-1-il-purin-9-il)-benzamida,
 45 3-{6-[(2-Ciano-etil)-etil-amino]-purin-9-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(etil-isopropil-amino)-2-metil-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(isopropil-propil-amino)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 50 N-Ciclopropil-3-[6-(2-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,
 Amida del ácido 1-[9-(5-Ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-9H-purin-6-il]-pirrolidin-2-carboxílico,
 55 3-{6-[3-(Acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il]-purin-9-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(6-fenil-purin-9-ilmetil)-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-(6-ciclopropil-purin-9-il)-4-metil-benzamida,
 60 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-purin-9-il]-benzamida,
 3-(6-Ciclopentiloxi-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida,
 65 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-purin-9-il]-benzamida,
 N-Ciclopropil-3-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,

ES 2 339 670 T3

N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilcarbamoil-fenil)-purin-9-il]-benzamida,

N-Ciclopropil-3-[6-(4-ciclopropilcarbamoil-fenil)-purin-9-il]-4-metil-benzamida,

5 N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-purin-9-il)-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-{6-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-purin-9-il}-benzamida,

10 N-Ciclopropil-3-{6-[4-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-purin-9-il}-4-metil-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-[6-(3-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-purin-9-il]-benzamida,

N-Ciclopropil-4-metil-3-{6-{3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-purin-9-il}-benzamida,

15 N-Ciclopropil-3-{6-[3-(5-etil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-purin-9-il}-4-metil-benzamida, y

3-(6-Ciclohexil-2-hidroxi-purin-9-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida.

20 3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de una enfermedad mediada por la quinasa p38.

6. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la quinasa p38.

35 7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o el uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento, para el tratamiento, prevención, o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que sea modulado o bien afectado por la actividad de la citoquina, o en el cual esté implicado la actividad de la citoquina, en donde la actividad de la citoquina está modulada por la quinasa p38.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o el uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento, para reducir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles, en donde la proteína proinflamatoria es prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2).

40 9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o el uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento, para la inhibición de la actividad de la quinasa p38 en donde la quinasa p38 es seleccionada entre la quinasa p38 α , la quinasa p38 β , la quinasa p38 γ y la quinasa p38 δ .

45 10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o el uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento, en donde la quinasa p38 se selecciona entre la quinasa p38 α y la quinasa p38 β .

50 11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o el uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento, para el tratamiento, prevención, o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad **caracterizado** por la desregulación de la actividad de una proteína quinasa, en donde la proteína quinasa es FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, flt-1, IGF-1R, KDR, PDGFR, tie2 o VEGFR.

55

60

65