

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación:

2 318 122

(51) Int. Cl.:

C07D 253/10 (2006.01)**C07D 401/06** (2006.01)**C07D 403/06** (2006.01)**A61K 31/53** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)**A61P 17/06** (2006.01)**A61P 19/02** (2006.01)**A61P 19/08** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03718493 .4**(96) Fecha de presentación : **18.04.2003**(97) Número de publicación de la solicitud: **1503996**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2005**(54) Título: **Compuestos de aril cetona pirrolo-triazina útiles como inhibidores de quinasa.**(30) Prioridad: **23.04.2002 US 374907 P**(73) Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
Route 206 and Province Line Road, P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009(72) Inventor/es: **Dyckman, Alaric;**
Leftheris, Katerina y
Hynes, John(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Compuestos de aril cetona pirrolo-triazina útiles como inhibidores de quinasa.

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de pirrolotriazina, más particularmente, a compuestos de aril y heteroaril cetona pirrolo-triazina útiles para tratar afecciones asociadas con quinasa p38. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención útil para tratar afecciones asociadas con quinasa p38 e inhibir la actividad de quinasa p38 en un mamífero.

Antecedentes de la invención

Un gran número de citoquinas participan en la respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . La sobreproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- α está implicada en una gran diversidad de enfermedades, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, choque por endotoxinas, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer e insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras [Henry *et al.*, Drugs Fut., 24:1345-1354 (1999); Salituro *et al.*, Curr. Med. Chem., 6:807-823 (1999)]. La evidencia en pacientes humanos indica que las proteínas antagonistas de citoquinas son eficaces para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, el anticuerpo monoclonal para TNF- α (Enbrel) [Rankin *et al.*, Br. J. Rheumatol., 34:334-342 (1995)], y la proteína de fusión Fc del receptor de TNF- α soluble (Etanercept) [Moreland *et al.*, Ann. Intern. Med., 130:478-486 (1999)].

La biosíntesis de TNF- α ocurre en muchos tipos celulares en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso o un traumatismo. Son mediadores importantes de la producción de TNF- α las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAP), y en particular, la quinasa p38. Estas quinasas se activan en respuesta a diversos estímulos de tensión que incluyen, aunque sin limitación, citoquinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y choque osmótico. La activación de p38 requiere doble fosforilación por quinasas MAP corriente arriba (MKK3 y MKK6) sobre treonina y tirosina dentro del motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isozimas p38.

Hay cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38 α , p38 β , p38 γ , y p38 δ . Las isoformas α y β se expresan en células inflamatorias y son mediadores clave de la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en las células da como resultado niveles reducidos de la expresión de TNF- α . También, la administración de inhibidores de p38 α y β en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha demostrado que dichos inhibidores son eficaces para tratar estas enfermedades. Por consiguiente, las enzimas p38 sirven en un importante papel en los procedimientos inflamatorios mediados por IL-1 y TNF- α . Los compuestos de los que se informa que inhiben quinasa p38 y citoquinas tales como IL-1 y TNF- α para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.277.989 y 6.130.235 de Scios, Inc; Patentes de Estados Unidos N° 6.147.080 y 5.945.418 de Vertex Pharmaceuticals Inc; las Patentes de Estados Unidos N° 6.251.914, 5.977.103 y 5.658.903 de Smith-Kline Beecham Corp.; las Patentes de Estados Unidos N° 5.932.576 y 6.087.496 de G.D. Searle & Co.; los documentos WO 00/56738 y WO 01/27089 de Astra Zeneca; el documento WO 01/34605 de Johnson & Johnson; el documento WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de quinasa p38); el documento WO 00/56738 (derivados de piridina y pirimidina para el mismo fin); el documento WO 00/12497 (analiza la relación entre los inhibidores de quinasa p38); y el WO 00/12074 (compuestos de piperazina y piperidina útiles como inhibidores de p38).

La presente invención proporciona ciertos compuestos de pirrolotriazina, particularmente, compuestos de aril y heteroaril cetona pirrolotriazina anilina útiles como inhibidores de quinasa, particularmente de quinasas p38 α y β . Los compuestos de pirrolotriazina útiles como inhibidores de tirosina quinasa se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de Serie 09/573.829, la Patente de Estados Unidos N° 6.982.265) cedida al presente cesionario. Los procedimientos de tratamiento de afecciones asociadas con quinasa p38 así como compuestos de pirrolotriazina carboxamida y benzamida útiles para este fin se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con N° de Serie 10/036.293 (Patente de Estados Unidos N° 6.670.357), cedida al presente cesionario y que tiene inventores comunes con la misma, que reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/249.877, presentada el 17 de noviembre de 2000, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/310.561, presentada el 7 de agosto de 2001. Los compuestos de pirrolotriazina sustituidos con un grupo ácido que se ha informado que tienen actividad inhibidora de sPLA₂ se describen en el documento WO 01/14378 A1 de Shionogi & Co., Ltd, publicado el 1 de marzo de 2001 en japonés.

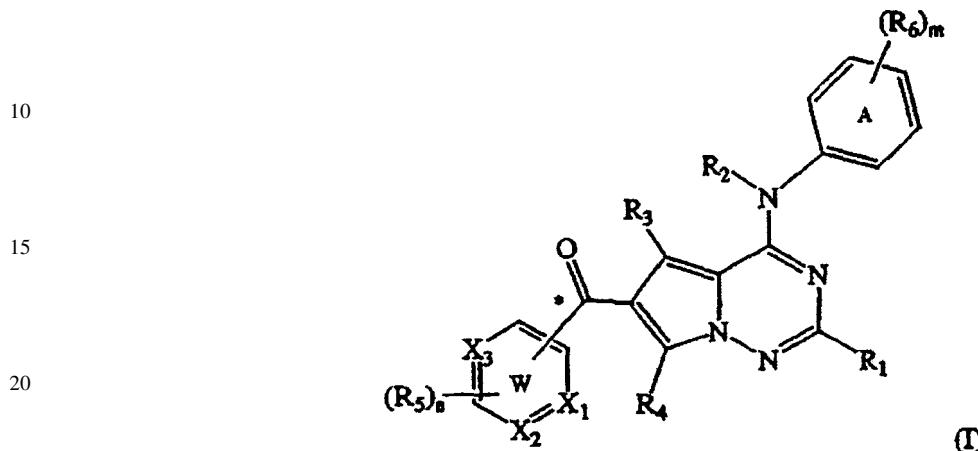
El documento WO 00/71129 A proporciona compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son capaces de inhibir la actividad tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento tales como VEGFR-2, FGFR-1, PDGFR, HER-1, HER-2, haciéndoles útiles como agentes anti-cancerosos. Los compuestos son útiles también para el tratamiento de otras enfermedades asociadas con las rutas de transducción de señales a través de los receptores del factor de crecimiento tales como VEGFR-2.

El documento US 2003 069 244 A1 se refiere a procedimientos de tratamiento de afecciones asociadas con quinasas p38 α y β y a compuestos de pirrolotriazina, más particularmente, a compuestos de pirrolotriazina carboxamida y benzamida útiles para tratar afecciones asociadas con quinasa p38.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), que son sorprendentemente ventajosos como inhibidores de las quinasas p38 α y β .

5



25 y a sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, de los mismos, en la que:

X₁, X₂ y X₃ se seleccionan independientemente entre N y CH, en la que cuando X₁, X₂ y/o X₃ es CH, el átomo de hidrógeno de dicho X₁, X₂ y/o X₃ está sustituido opcionalmente con un sustituyente R₅ o un enlace que une el anillo W con C*;

30 R₁ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -OR₈, -SR₈, -OC(=O)R₈, -CO₂R₈, -C(=O)NR₈R₉, -NR₈R₉, -S(=O)R₈, -SO₂R₈, -SO₂NR₈R₉, -NR₁₀SO₂NR₈R₉, -NR₁₀SO₂R₈, -NR₈C(=O)R₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₁₀C(=O)NR₈R₉, halógeno, nitro, y ciano;

35 R₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₃ es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, NH₂, o NH(CH₃);

40 R₅ está unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo de arilo o heteroarilo W y en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxcarbonilo, alquiltiono, arilitiono, arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido;

45 R₆ es fenilo, bencilo, ariloxi, y benciloxi, y/o dos de los grupos R₅ pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o de heteroarilo condensado de cinco o seis miembros, donde cada grupo R₅ y/o cada anillo condensado formado por dos grupos R₅ a su vez opcionalmente puede estar sustituido con hasta dos R₁₁; unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo de fenilo A y en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxcarbonilo, alquiltiono, arilitiono, arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, fenilo, bencilo, ariloxi, y benciloxi, donde cada grupo R₆ a su vez opcionalmente puede estar sustituido con hasta dos R₁₂;

55 R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo;

60 R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente entre hidroxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, arilo, aralquilo, y arilo sustituido con de cero a tres de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi, y alquil C₁₋₄tio; y m y n son 0, 1, 2 ó 3.

Descripción de la invención

65 A continuación se muestran definiciones de los diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos cuando éstos se usan a lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa en casos específicos, individualmente o como parte de un grupo más grande.

ES 2 318 122 T3

El término “alquilo” se refiere a grupos hidrocarburo no sustituidos de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo no sustituidos de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se usa un subíndice con referencia a un alquilo u otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, el término “alquilo C₀₋₄” incluye un enlace y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alcoxi, ceto (=O), alcanoilo, ariloxi, alcanoiloxi, NR_aR_b, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltonio, arilitiono, aralquiltonio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, -SO₂NR_aR_b, nitro, ciano, -CO₂H, -CON-R_aR_b, alcoxcarbonilo, arilo, guanidino y heteroarilos o heterociclos (tal como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares), en la que R_a y R_b se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo. El sustituyente en el alquilo opcionalmente a su vez puede estar sustituido adicionalmente, en cuyo caso estará sustituido con uno o más de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi, y/o benciloxi.

El término “alquenilo” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 15 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un doble enlace, y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta cuatro dobles enlaces.

El término “alquenilo sustituido” se refiere a un grupo alquenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre aquellos citados anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

El término “alquinilo” se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 15 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un triple enlace, y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta cuatro triples enlaces.

El término “alquinilo sustituido” se refiere a un grupo alquinilo sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados entre aquellos citados anteriormente para los grupos alquilo.

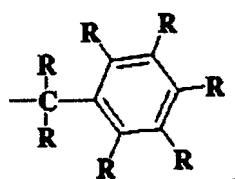
Cuando el término alquilo se usa en conexión con otro grupo, como en heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, esto significa que el grupo identificado (el primero nombrado) se une directamente a través de un grupo alquilo que puede ser de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, ciclopropilalquilo C₁₋₄ se refiere a un grupo ciclopropilo unido a través de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.). En el caso de los sustituyentes, como en “cicloalquilalquilo sustituido”, la parte alquilo del grupo, aparte de ser una cadena lineal o ramificada, puede estar sustituida como se ha indicado anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y/o el primer grupo nombrado (por ejemplo, cicloalquilo) puede estar sustituido como se ha indicado en este documento para ese grupo.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos aromáticos sustituidos o no sustituidos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, y bifenilo. Cada anillo del arilo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R_c, en la que R_c en cada aparición se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, -SR, -OR, -NRR', -NRSO₂R', -SO₂R, -SO₂NRR', -CO₂R', -C(=O)R', -C(=O)NRR', -OC(=O)R', -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRCO₂R', fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, y un heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, en la que cada R y R' se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, sustituido alquenilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, excepto en el caso de un grupo sulfonilo, que R no puede ser hidrógeno. Cada sustituyente R_c opcionalmente a su vez puede estar sustituido adicionalmente con uno o más (preferiblemente de 0 a 2) grupos R_d, en la que R_d se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi, y benciloxi.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo, en la que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. En el caso de un “aralquilo sustituido”, la parte alquilo del grupo aparte de ser una cadena lineal o ramificada, puede estar sustituida como se ha indicado anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y/o la parte arilo puede estar sustituida como se ha indicado en este documento para arilo. De esta manera, el término “bencilo opcionalmente sustituido” se refiere al grupo

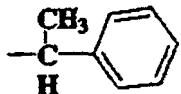
60



ES 2 318 122 T3

en la que cada grupo R puede ser hidrógeno o puede seleccionarse también a partir de R_c como se ha definido anteriormente, a su vez opcionalmente sustituido con uno o más R_d. Al menos dos de estos grupos "R" podría ser hidrógeno y preferiblemente al menos cinco de los grupos "R" es hidrógeno. Un grupo bencilo preferido implica que la parte alquilo está ramificada para definir

5



10

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático sustituido o no sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico, de 7 a 11 miembros bicíclico, o de 10 a 15 miembros tricíclico, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menor y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados, o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático aunque el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. Puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres (preferiblemente de 0 a 2) grupos R_c, como se ha definido anteriormente para arilo, que a su vez puede estar sustituido con uno o más (preferiblemente de 0 a 2) grupos R_d, también como se ha indicado anteriormente.

25

Los grupo heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo,

30 isoxazolilo, tiazolilo (es decir , tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

35 Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoaxolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

40 Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico no aromático saturado o parcialmente insaturado, que preferiblemente contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 átomos de carbono por anillo, que puede estar sustituido o no sustituido y/o que puede estar condensado con un anillo carbocíclico C₃-C₇, un anillo heterocíclico, o que puede tener un puente de 3 a 4 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo incluyendo cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible en cualquier anillo condensado o enlazado puede tener opcionalmente de 0 a 3 (preferiblemente 0-2) sustituyentes seleccionados entre grupos R_c, como se ha indicado anteriormente, y/o entre ceto (cuando sea apropiado) que a su vez puede estar sustituido con de uno a tres grupos R_d, también como se ha indicado anteriormente. De esta manera, cuando se indique que un enlace carbono-carbono puede estar opcionalmente sustituido, quiere decirse que los átomos de carbono en el anillo enlazado opcionalmente pueden estar sustituidos con un grupo R_c, que preferiblemente se selecciona entre alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, amino, alquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄. Los grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicicloheptano, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo.

55

Cada una de las expresiones "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico no aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado, que puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillo de 4 a 7 miembros monocíclico, de 7 a 11 miembros bicíclico, o de 10 a 15 miembros tricíclico, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también opcionalmente pueden estar oxidados y los heteroátomos de nitrógeno también opcionalmente pueden estar cuaternizados. Preferiblemente, dos heteroátomos adyacentes no se seleccionan simultáneamente entre oxígeno y nitrógeno. El grupo heterocíclico puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono. Los grupos heterociclo opcionalmente pueden tener de 0 a 3 (preferiblemente 0-2) sustituyentes seleccionados entre ceto (=O), y/o uno o más grupos R_c, como se ha indicado anteriormente, que a su vez pueden estar sustituidos con de uno a tres grupos R_d, también como se ha indicado anteriormente.

ES 2 318 122 T3

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, 5 N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1, 1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo, y triazolilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzo-10 xazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotripiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, 15 dihidrobenzotripiranilo, dihidrobenzotripiranil sulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

Se incluyen también heterociclos más pequeños, tales como epóxidos y aziridinas.

A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o heteroarilo (por ejemplo, indolilo) nombrado específicamente, se pretende que la referencia incluya anillos que tienen de 0 a 3, preferiblemente 0-2, sustituyentes seleccionados entre aquellos citados anteriormente para el grupo arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, como apropiados. Además, cuando se hace referencia a un grupo heteroarilo o heterociclo específico, se pretende que la referencia incluya aquellos sistemas que tienen el número máximo de dobles enlaces no acumulativos o menos que el número máximo de dobles enlaces. De esta manera, por ejemplo, el término “isoquinolina” se refiere a isoquinolina y tetrahidroisoquinolina.

Además, debe entenderse que un especialista en el campo puede hacer selecciones apropiadas para los sustituyentes para el grupo arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo proporcionando compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la preparación de compuestos farmacéuticamente aceptables. De esta manera, por ejemplo, en los compuestos de fórmula (I), cuando un sustituyente es un anillo de ciclopropilo, preferiblemente el anillo no tiene más de dos sustituyentes, y preferiblemente dichos 35 sustituyentes no comprenden nitrógeno (NO_2), más de un grupo ciano, o tres grupos halógeno. Análogamente, cuando m es 3, preferiblemente R_6 , los sustituyentes en el anillo de fenilo A, no son todos nitrógeno, y así sucesivamente.

El término “heteroátomos” incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término “haloalquilo” se refiere a un alquilo que tiene uno o más sustituyentes halo.

El término “perfluorometilo” se refiere a un grupo metilo sustituido con uno, dos, o tres átomos de fluoro, es decir, CH_2F , CHF_2 y CF_3 . El término “perfluoroalquilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cinco átomos de fluoro, tal como pentafluoroetilo.

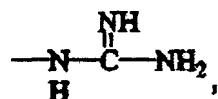
El término “haloalcoxi”, se refiere a un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, “haloalcoxi” incluye $-\text{OCF}_3$.

El término “carbocíclico” se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los 50 átomos de todos los anillos son carbono. De esta manera, el término incluye anillos de cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre aquellos citados anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando el término “insaturado” se usa en este documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede 55 estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

Las definiciones para los otros diversos grupos que se han citado anteriormente en conexión con alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, y demás, son de la siguiente manera: alcoxi es $-\text{OR}^e$, alcanoilo es $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, ariloxi es $-\text{OAr}$, alcanoiloxi es $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^e$, amino es $-\text{NH}_2$, alquilamino es $-\text{NHR}^e$ o $-\text{N}(\text{R}^e)_2$, arilamino es $-\text{NHA}\text{r}$ o 60 $-\text{NR}^e\text{Ar}$, aralquilamino es $-\text{NH-R}^f\text{-Ar}$, alcanoilamino es $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{R}^e$, aroilamino es $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{Ar}$, aralcanoilamino es $-\text{NH-C}(\text{=O})\text{R}^f\text{-Ar}$, tiol es $-\text{SH}$, alquiltio es $-\text{SR}^e$, ariltio es $-\text{SAr}$, aralquiltio es $-\text{S-R}^f\text{-Ar}$, alquiltiono es $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^e$, aralquiltiono es $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^f\text{-Ar}$, alquilsulfonil es $-\text{SO}_{(q)}\text{R}^e$, arilsulfonilo es $-\text{SO}_{(q)}\text{Ar}$, arilsulfonilamina es $-\text{HSO}_{(q)}\text{Ar}$, alquilsulfonilamina es $-\text{HSO}_{(q)}\text{R}^e$, aralquilsulfonilo es $-\text{SO}_{(q)}\text{R}^f\text{Ar}$, sulfonamido es $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, sulfonamido sustituido es $-\text{SO}_2\text{NHR}^e$ o $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)_2$, nitro es $-\text{NO}_2$, carboxi es $-\text{CO}_2\text{H}$, carbamilo es $-\text{CONH}_2$, carbamilo sustituido es $-\text{C}(\text{=O})\text{NHR}^e$ o $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^e\text{R}^h$, alcoxi-carbonilo es $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^e$, carboxialquilo es $-\text{R}^f\text{-CO}_2\text{H}$, ácido sulfónico es $-\text{SO}_2\text{H}$, arilsulfonilamina es $-\text{HSO}_{(q)}\text{Ar}$, guanidino es 65

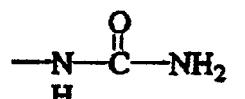
ES 2 318 122 T3



5

y ureido es

10



15

en la que R^e es alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, R^f es alquileno o alquileno sustituido como se ha definido anteriormente, R^g y R^h se seleccionan entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo; Ar es un arilo como se ha definido anteriormente, y q es 2 ó 3.

20

A lo largo de toda la memoria descriptiva, un especialista en el campo puede elegir los grupos y los sustituyentes de los mismos proporcionando restos y compuestos estables.

25 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que están también dentro del alcance de esta invención. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de esta invención.

30 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Dichas sales pueden formarse como saben los especialistas en la técnica.

35 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen aquellas formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y otros varios (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Dichas sales pueden formarse como saben los especialistas en la técnica. Las formas de sal de los compuestos pueden ser ventajosas para mejorar la velocidad de disolución del compuesto y la biodisponibilidad oral.

40 Además, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”).

45 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, mezclados o en una forma sustancialmente pura. La definición de los compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada.

50 Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

55 Debe entenderse adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

60

65

Compuestos Preferidos

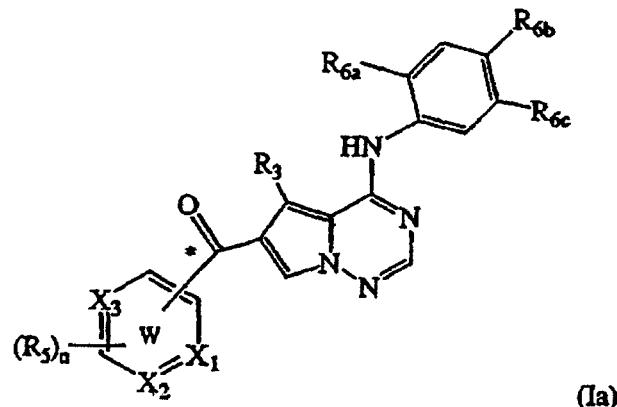
Los compuestos preferidos son aquellos que tienen la fórmula (Ia).

5

10

15

20



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, de los mismos, en la que:

25

X_1 , X_2 y X_3 se seleccionan independientemente entre N y CH, en la que cuando X_1 , X_2 y/o X_3 es CH, el átomo de hidrógeno de dicho grupo X_1 , X_2 y/o X_3 está sustituido opcionalmente con un sustituyente R_5 o un enlace que une el anillo W con C*;

30

R_3 es metilo, $-CF_3$, o $-OCF_3$;

R_5 es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, o $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$;

35

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo; $-OR_{13}$, $-C(=O)\text{alquilo}$, $-OC(=O)\text{alquilo}$, $-NR_{13}R_{14}$, $-SR_{13}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2R_{13}$, $-CONH_2$, $-SO_3H$, $-S(=O)\text{alquilo}$, $-S(=O)\text{arilo}$, $-NHSO_2\text{-aril-}R_{13}$, $-SO_2NHR_{13}$, $-CONHR_{13}$, y $-NHC(=O)NHR_{13}$;

40

R_{6c} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxi, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, ureido, alcanoilamino, aroilamino, y aralcanoilamino, en la que cada R_{6c} a su vez está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos seleccionados entre alquilo, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, y alcoxialquilo; y

R_{13} y R_{14} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , y heterociclo y heteroarilo de cinco a seis miembros; y

45

n es 1, 2 ó 3.

50

Más preferiblemente, en los compuestos de fórmula (Ia), anterior, R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, y $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$; y R_{6c} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CO_2CH_3$, $-NHC(=O)R_7$, y $-C(=O)NHR_7$, en la que R_7 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, o hidroxialquilo.

En los compuestos de fórmula (I), preferiblemente R_1 y R_4 son hidrógeno o CH_3 .

En los compuestos de fórmula (I), preferiblemente R_2 es hidrógeno.

55

En los compuestos de fórmula (I), preferiblemente R_3 es metilo, $-CF_3$, o $-OCF_3$.

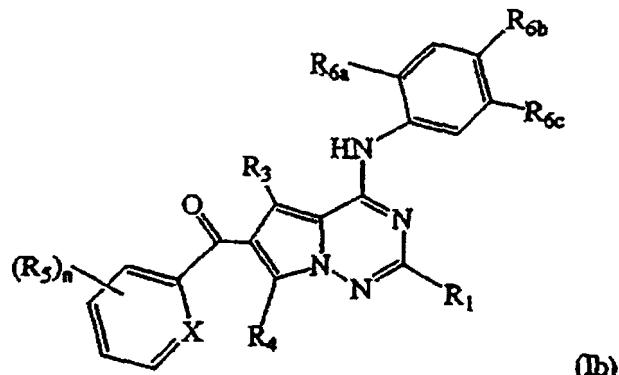
En los compuestos de fórmula (I), preferiblemente R_5 es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, o $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, y n es 1, 2 ó 3.

60

65

ES 2 318 122 T3

Se prefieren también los compuestos que tienen la fórmula (Ib);



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, de los mismos, en la que

20 X es N o CH;

R₁ y R₄ son independientemente hidrógeno, halógeno, o CH₃;

25 R₃ es metilo, -CF₃, o -OCF₃;

30 R₅ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi, alcoxialquilo C₁₋₄, y alquil C₁₋₄to;

35 R_{6a} y R_{6b} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, y -O(alquilo C₁₋₄);

40 R_{6c} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxi, carboxialquilo, alcoxcarbonilo, carbamilo, ureido, alcanoilamino, aroiilamino, y aralcanoilamino, en la que cada R_{6c} a su vez está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos seleccionados entre alquilo, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, y alcoxialquilo; y

45 n es 1, 2 ó 3.

Utilidad

40 Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la actividad de quinasa p38, y en particular, de las isoformas p38 α y p38 β . Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de quinasa p38. Dichas afecciones incluyen enfermedades en las que los niveles de citoquinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular a través de p38, y en particular, enfermedades que están asociadas con una sobreproducción de citoquinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- α . Como se usa en este documento, los términos “tratar” o “tratamiento” abarcan cualquiera o ambas medidas sensibles y profilácticas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar el comienzo de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o la patología, y/o aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia en este documento a la inhibición de “quinasa p-38 α/β ”, esto significa que se inhibe cualquiera de la quinasa p38 α y/o p38 β . De esta manera, la referencia a un valor de IC₅₀ para inhibir la quinasa p38 α/β significa que el compuesto tiene eficacia para inhibir al menos uno de, o ambas quinasas p38 α y p38 β .

45 En vista de su actividad como inhibidores de quinasa p-38 α/β , los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con p-38 incluyendo, aunque sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades virales.

50 Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, 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 ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto frente a huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de las células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias

debido a infección, caquexia secundaria por infección, formación mieloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, pirosis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa provocada por herida traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis CMV, SIDA, ARC o malignidades y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en ataques cardiacos con apoplejía, hipoxia de los órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2.

Además, los inhibidores de p38 de esta invención inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2), denominada también ciclooxygenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, las afecciones asociadas con p38 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención pueden usarse también para tratar infecciones virales veterinaria, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, aunque sin limitación, virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retro virus, incluyendo el virus de inmunodeficiencia felino, el virus de inmunodeficiencia bovino y el virus de inmunodeficiencia canina.

Cuando las expresiones “afección asociada con p38” o “enfermedad o trastorno asociado con p38” se usan en este documento, cada una de ellas pretende abarcar todas las afecciones identificadas anteriormente como se si repitiera en longitud, así como cualquier otra afección que esté afectada por la actividad de la quinasa p38.

La presente invención proporciona, por lo tanto, el uso de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para la preparación de un medicamento para tratar dichas afecciones. El medicamento para tratar las afecciones asociadas con quinasa p38 puede comprender compuestos de Fórmula (I) solos o junto con cada uno de los otros y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides, rolipram, calfostin, CSAID, imidazo[1,2-A]quinoxalinas 4-sustituidas como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.200.750; interleuquina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 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 azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de la misma.

Los anteriores y otros agentes terapéuticos, cuando se emplean junto con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como determine de otra manera un especialista habitual en la técnica. En los procedimientos de la presente invención, dicho otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con quinasa p38, incluyendo afecciones mediadas por TNF- α , IL-1, y/o IL-8, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos sólidos o líquidos o diluyentes convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico para el sitio o la cantidad de fármaco a suministrar. Generalmente se prefiere la administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistemático preferido para afecciones cancerosas o pre-cancerosas, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden suministrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o por técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles, acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como por nebulización iónica inhalante; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposomal. Pueden administrarse formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede conseguirse con las composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

ES 2 318 122 T3

Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o aromatizantes tales como aquellos conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, prolongadores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden suministrarse por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos o secados por congelación. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones pueden incluirse también excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), y/o un copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como un copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Pueden añadirse también lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores, para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para administración nasal en aerosol o por inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la absorción y/o biodisponibilidad, y/o otros agentes solubilizadores o dispersantes tales como aquellos conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarla un especialista habitual en la técnica, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de dicho compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente de la especie mamífero tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. De esta manera, cuando se usa el término "paciente" en este documento, este término pretende incluir todos los sujetos, más preferiblemente de la especie mamífero, que está afectados por la mediación de los niveles de la enzima p38.

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos de este documento, se han ensayado en uno o más de los ensayos descritos a continuación y han demostrado una actividad sorprendentemente ventajosa como inhibidores de las enzimas p38 α/β y TNF- α . En particular, los compuestos de fórmula (I), ejemplificados en este documento, han demostrado actividad para inhibir las enzimas p38 α/β con valores de IC₅₀ (concentración requerida para inhibir el 50% de la unión específica) por debajo de 500 nM.

Ensayos Biológicos

55 Generación de Quinasas p38

Los ADNc de las isozimas p38 α , β y γ humanas se clonaron por PCR. Estos ADNc se subclonaron en el vector de expresión pGEX (Pharmacia). La proteína de fusión GST-p38 se expresó en *E. Coli* y se purificó a partir de sedimentos bacterianos por cromatografía de afinidad usando glutatión agarosa. La proteína de fusión p38 se activó incubando con MKK6 constitutivamente activa. La p38 activa se separó de MKK6 por cromatografía de afinidad. La MKK6 constitutivamente activa se generó de acuerdo con Raingeaud *et al.* [Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)].

65 Producción de TNF- α por PBMC Estimulado por LPS

Se obtuvo sangre entera heparinizada de voluntarios sanos. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se purificaron a partir de sangre entera humana por centrifugación con gradiente de densidad Ficoll-Hypaque y se resuspendieron a una concentración de 5 x 10⁶ / ml en medio de ensayo (medio RPMI que contenía suero bovino fetal

ES 2 318 122 T3

al 10%). Se incubaron 50 μ l de suspensión celular con 50 μ l de compuesto de ensayo (concentración 4X en medio de ensayo que contiene DMSO al 0,2%) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos durante 5 minutos a TA. Después se añadieron 100 μ l de LPS (200 ng/ml reserva) a la suspensión celular y la placa se incubó durante 6 horas a 37°C. Despues de la incubación, el medio de cultivo se recogió y se almacenó a -20°C. La concentración de TNF- α en el medio se cuantificó usando un kit ELISA convencional (Pharmingen-San Diego, CA). Las concentraciones de TNF- α y los valores de IC_{50} para los compuestos de ensayo (concentración de compuesto que inhibía la producción de TNF- α estimulada por LPS en un 50%) se calcularon mediante un análisis de regresión lineal.

10 *Ensayo de p38*

Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos con fondo en V. El volumen de ensayo final era de 60 μ l preparado a partir de tres adiciones de 20 μ l de enzima, sustratos (MBP y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM y DTT 1 mM). p38 activada, expresada bacterianamente, se pre-incubó con los compuestos de ensayo durante 10 min. antes de iniciarse la reacción con los sustratos. La reacción se incubó a 25°C durante 45 min. y se terminó añadiendo 5 μ l de EDTA 0,5 M a cada muestra. La mezcla de reacción se aspiró sobre una malla de filtrado pre-humedecida usando un Recolector Celular Skatron Micro96 (Skatron, Inc.), después se lavó con PBS. La malla de filtrado después se secó en un horno microondas durante 1 min, se trató con cera de centelleo MeltiLex A (Wallac), y se contó en un contador de centelleo Microbeta Modelo 1450 (Wallac). Los datos de inhibición se analizaron por regresión no lineal de mínimos cuadrados usando Prism (GraphPadSoftware).

20 La concentración final de los reactivos en los ensayos era ATP, 1 μ M; [γ -³³P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma, N°M1891), 2 μ g/pocillo; p38, 10 nM; y DMSO, 0,3%.

25 *Producción de TNF- α por Ratones Estimulados con LPS*

Los ratones (Balb/c hembra, de 6-8 semanas de edad, Harlan Labs; n = 8 / grupo de tratamiento) se inyectaron por vía intraperitoneal con 50 μ g/kg de lipopolisacárido (LPS; Cepa *E Coli* 0111:B4, Sigma) suspendido en solución salina estéril. Noventa minutos después, los ratones se sedaron por inhalación de CO₂:O₂ y se obtuvo una muestra de sangre. El suero se separó y se analizó para las concentraciones de TNF-alfa mediante un ensayo ELISA comercial siguiendo las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Mineápolis, MN).

30 Los compuestos se administraron por vía oral en diversos momentos antes de la inyección de LPS. Los compuestos se dosificaron en forma de suspensiones o de soluciones en diversos vehículos o agentes de solubilización.

35 *Abreviaturas*

Para facilidad de referencia, se emplean las siguientes abreviaturas en este documento, incluyendo los procedimientos de preparación y los Ejemplos que les siguen:

40 Ph =	fenilo
Bz =	bencilo
t-Bu =	butilo terciario
45 Me =	metilo
Et =	etilo
Pr =	propilo
50 Iso-P =	isopropilo
MeOH =	metanol
55 EtOH =	etanol
EtOAc =	acetato de etilo
60 Boc =	terc-butiloxicarbonilo
DCM =	diclorometano
DCE =	1,2-dicloroetano
65 DMF =	dimetil formamida
DMSO =	dimetilsulfóxido

ES 2 318 122 T3

	TFA =	ácido trifluoroacético
	THF =	tetrahidrofurano
5	HATU =	hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	KOH =	hidróxido potásico
10	K ₂ CO ₃ =	carbonato potásico
	POCl ₃ =	oxicloruro de fósforo
	EDC o EDCI =	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
15	DIPEA =	diisopropiletilamina
	HOBt =	1-hidroxibenzotriazol hidrato
20	<i>m</i> -CPBA =	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
	NaH =	hidruro sódico
	NaOH =	hidróxido sódico
25	Pd =	paladio
	Pd/C =	paladio sobre carbono
	min =	minuto(s)
30	L =	litro
	ml =	mililitro
35	ml =	microlitro
	g =	gramo(s)
	mg =	miligramo(s)
40	mol =	moles
	mmol =	milimol(es)
45	meq =	miliequivalentes
	TA o ta =	temperatura ambiente
	t. ret. =	tiempo de retención en HPLC (minutos)
50	sat. =	saturado
	ac. =	acuoso
	TLC =	cromatografía de capa fina
55	HPLC =	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HPLC FI =	HPLC de fase inversa
60	CL/EM =	cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
	EM =	espectrometría de masas
	RMN =	resonancia magnética nuclear
65	pf =	punto de fusión

Condiciones de HPLC: columna YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm Ballistic, caudal 4 ml/min, elución con gradiente lineal 4 min. (Disolvente Inicial %B = 0; Disolvente Final %B = 100), disolvente A = 10% MeOH/90% H₂O/0,2% H₃PO₄. Disolvente B = 90% MeOH/10% H₂O/0,2% H₃PO₄.

5

Procedimientos de Preparación

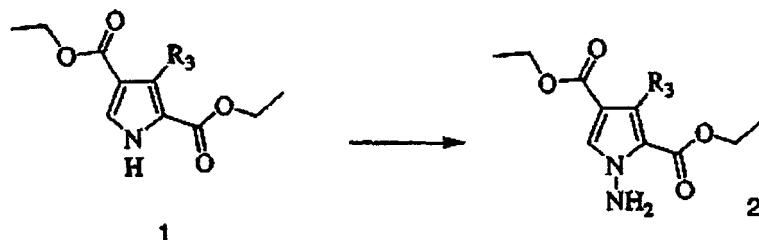
Los compuestos de fórmula I generalmente pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de un especialista en la técnica, y/o los procedimientos descritos en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos con N° de Serie 10/036.293, Patente de Estados Unidos N° 6.670.357 y/o 09/573.829 (Patente de Estados Unidos N° 6.982.265).

En los esquemas, los grupos R₁-R₆, X, m y n son como se han descrito en este documento para los compuestos de Fórmula (I), y Ar se refiere al anillo de arilo o de heteroarilo W.

15

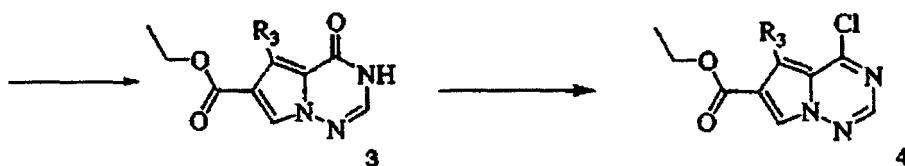
Esquema 1

20



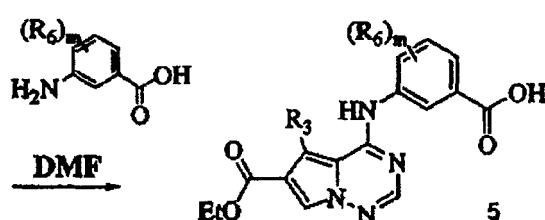
25

30



40

45



50

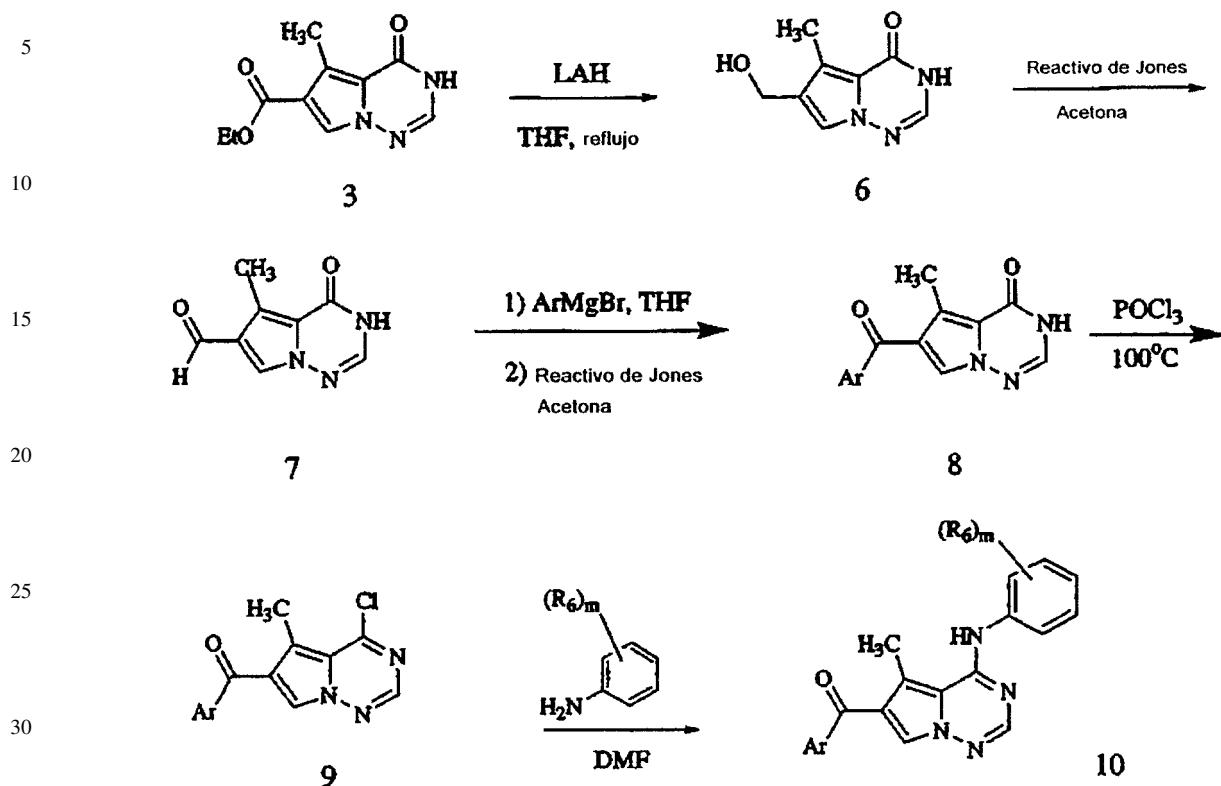
60

65

3-metil-1-pirrol-2,4-dietil éster puede hacerse reaccionar con cloramina en éter para producir el compuesto (2). Hacer reaccionar el compuesto (2) en formamida con ácido acético produce el compuesto (3). El compuesto (3) puede hacerse reaccionar con DIPEA y POCl₃ en tolueno para producir el compuesto (4). El compuesto (4) puede hacerse reaccionar con un ácido aminobenzoico apropiado en DMF para dar el compuesto (5).

ES 2 318 122 T3

Esquema 2



35 La reducción del grupo éster de pirrolotriazina 3 (véase el Esquema 1) con un agente reductor adecuado tal como
LAH en un disolvente orgánico aprótico tal como THF produce el alcohol (6). El alcohol (6) se oxida al aldehído
40 (7) con un oxidante adecuado, tal como el Reactivo de Jones. El aldehído (7) se hace reaccionar con un reactivo
organometálico adecuado (tal como bromuro de fenilmagnesio) para dar un producto intermedio alcohol secundario
que se oxida posteriormente a cetona (8) con un oxidante adecuado, tal como el Reactivo de Jones. Un agente de
45 cloración, tal como POCl₃, se usa para convertir (8) en cloruro (9). El cloruro (9) se hace reaccionar con una anilina en
un disolvente adecuado, tal como DMF, a t a o a temperatura elevada proporcionando el producto (10), un compuesto
de fórmula (I).

45

(Tabla pasa a página siguiente)

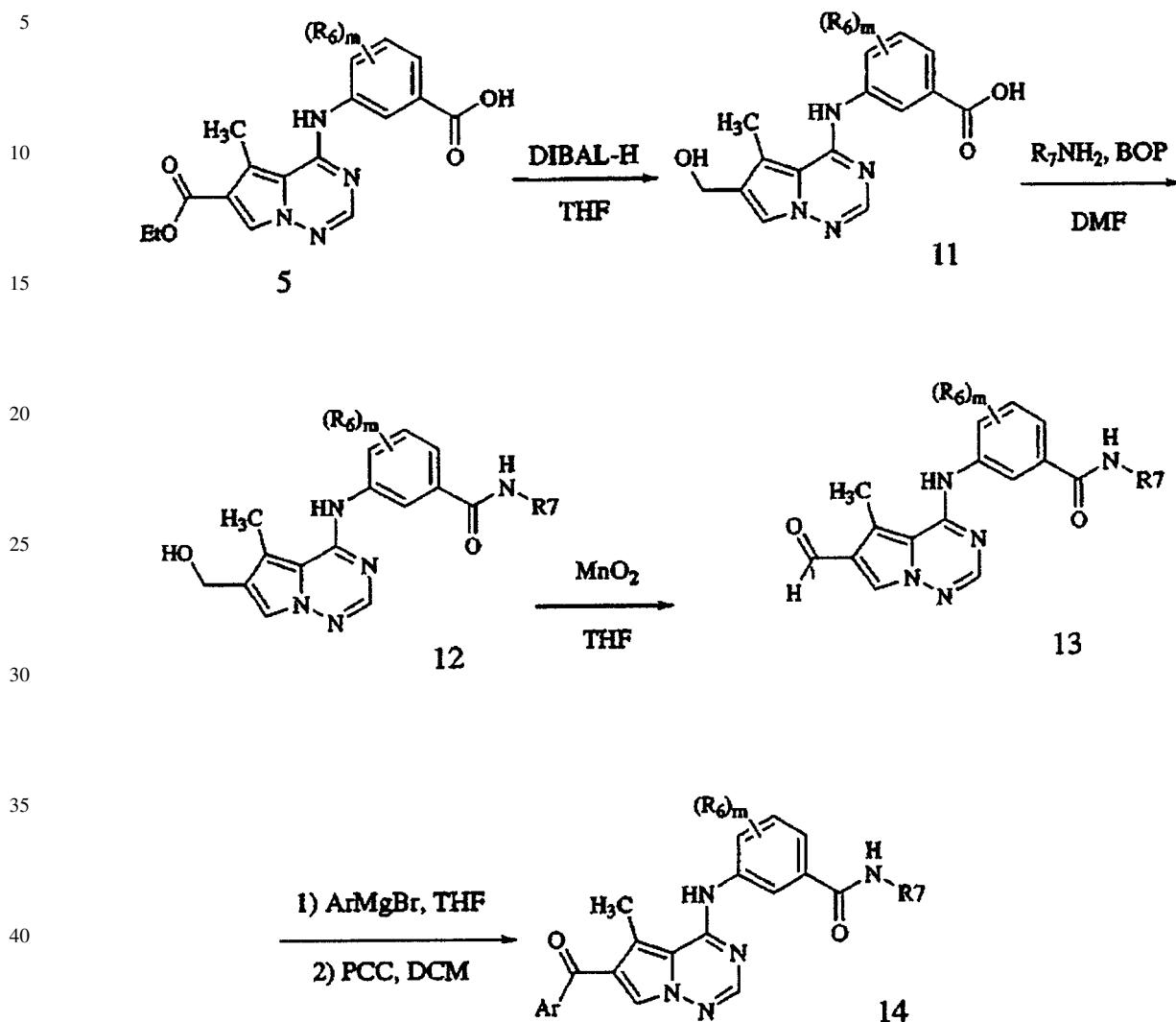
50

55

60

65

Esquema 3



45 La reducción del grupo éster del compuesto (5) (véase el Esquema 1), con un agente reductor adecuado tal como DIBAL-H en un disolvente orgánico aprótico tal como THF produce el alcohol (11). El alcohol (11) puede hacerse reaccionar con una amina RNH_2 en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como BOP, en un disolvente orgánico, tal como DMF, para dar el producto (12). El producto (12) se oxida al aldehído (13) con un oxidante adecuado, tal como 50 MnO_2 , en un disolvente orgánico tal como THF. El aldehído (13) se hace reaccionar con un reactivo organometálico adecuado (tal como bromuro de fenilmagnesio) para dar un producto intermedio alcohol secundario que se oxida posteriormente a la cetona (14) con un oxidante adecuado, tal como PCC.

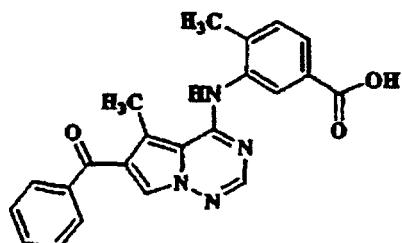
Además, otros compuestos de fórmula I pueden prepararse usando procedimientos generalmente conocidos por los especialistas en la técnica. En particular, los siguientes ejemplos proporcionan procedimientos adicionales para la preparación de los compuestos de esta invención.

La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferidas de la invención. Las purificaciones por HPLC se realizaron en columnas C18 de fase inversa (FI) usando mezclas de agua y MeOH y TFA como solución tampón. Estos ejemplos son ilustrativos en lugar de limitantes.

ES 2 318 122 T3

Ejemplo 1

5

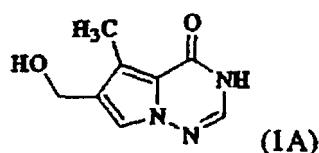


10

15

Etapa A

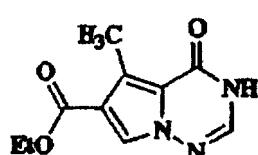
20



25

A una solución de LAH (13,7 g, 362 mmol) en THF (800 ml) se le añadió un éster que tenía la fórmula

30



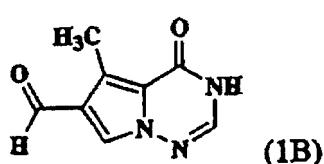
35

(8 g, 36,2 mmol) en varias porciones a ta. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, después se enfrió a ta, se inactivó cuidadosamente vertiéndola en agua enfriada con hielo (1 l), y se agitó rápidamente durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron dando el compuesto 1A (5,60 g, 86%).

40

Etapa B

45



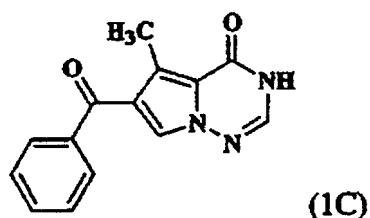
50

A una suspensión del compuesto 1A (1,0 g, 5,58 mmol) en acetona (80 ml) a 0°C se el añadió el Reactivo de Jones (1,9 ml) gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después se inactivó cuidadosamente con 2-propanol. Se añadió bicarbonato sódico ac. sat. (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat. (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), y salmuera (1 x 100 ml), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron dando el compuesto 1B (647 mg, 65%). t. ret. de HPLC (min): 1,50, PM: 177,16, CLEM [M+H]⁺ = 178.

55

Etapa C

60



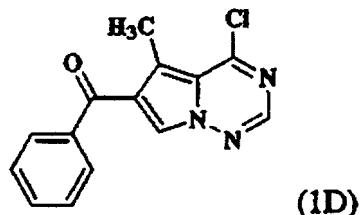
65

ES 2 318 122 T3

A una solución del compuesto 1B (600 mg, 3,39 mmol) en THF (80 ml) a 0°C se le añadió bromuro de fenilmagnesio (3M, 2,94 ml, 8,8 ml) gota a gota durante 5 min. Después de agitar durante 30 min a 0°C, la reacción se calentó a 5°C durante 1 h y se inactivó con cloruro de amonio ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se secaron, se filtraron y se concentraron dando un intermedio de alcohol bencílico. El intermedio de alcohol bencílico bruto se disolvió en acetona (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió el Reactivo de Jones (1 ml) gota a gota y la reacción se agitó a 10°C durante 1 h, después se inactivó cuidadosamente con 2-propanol. Se añadió bicarbonato sódico ac. sat. (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat. (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml) antes de secarlos sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando el compuesto 1C (563 mg, 66% en 2 etapas). t.r. de HPLC (min): 2,82 PM: 253,26 CLEM [M+H]⁺= 254.

10

Etapa D



La cetona 1C (152 mg, 0,6 mmol) se puso en POCl₃ (5 ml) y se calentó a 100°C durante 1,75 h. La reacción se enfrió a 0°C y el exceso de POCl₃ se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM anhidro (10 ml) y se añadió gota a gota a una solución rápidamente agitada de bicarbonato sódico ac. sat. (50 ml) y DCM (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, después la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat. (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando el cloruro 1D (163 mg, 100%).

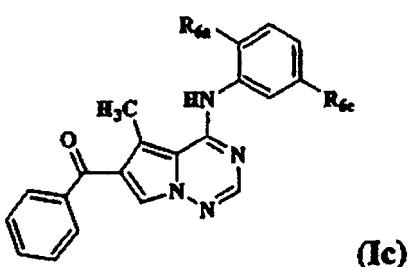
25

Etapa E

30

A una solución del cloruro 1D (60 mg, 0,221 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 3-amino-4-metil-benzoico (66,8 mg, 0,442 mmol) y la solución se calentó a 60°C durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) para precipitar el producto, que se recogió por filtración, se lavó con agua, y se permitió que se secase dando el Ejemplo 1 (75 mg, 88%) t. ret. de 35 HPLC (min): 3,38, PM: 386,41, CLEM [M+H]⁺= 387.

Ejemplos 2-3



50

Los compuestos que tienen la fórmula (Ic), en la que R_{6a} y R_{6c} tienen los valores mostrados en la Tabla 1, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 1, usando una amina diferente en la última etapa en lugar del ácido 3-amino-4-metil-benzoico.

55

TABLA 1

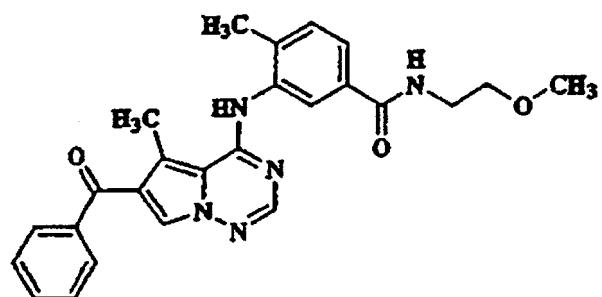
60

Nº de Ej.	R _{6a}	R _{6c}	PM	t. ret. de HPLC (min.)	EM (MH ⁺)
2	Me	C(=O)NH Me	399,46	3,18	400
3	H	H	328,38	3,20	329
4	Me	NHCO ₂ Et	429,48	3,70	430

ES 2 318 122 T3

Ejemplo 5

5



10

15

A una solución del Ejemplo 1 (30 mg, 0,078 mmol) y BOP (40 mg, 0,089 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2-metoxietilamina (0,017 ml, 0,194). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 20 y se añadió agua (5 ml) para precipitar el producto, que se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó con aire dando el Ejemplo 5 (31 mg, 90%). t. ret. de HPLC. (min): 3,68, PM: 443,51, CLEM $[M+H]^+$ = 444.

Ejemplos 6-10

25

30

35

40

Los compuestos que tienen la fórmula (Id), en la que R_7 tiene los valores mostrados en la Tabla 2, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 5, usando una amina diferente en lugar de 2-metoxietilamina.

45

TABLA 2

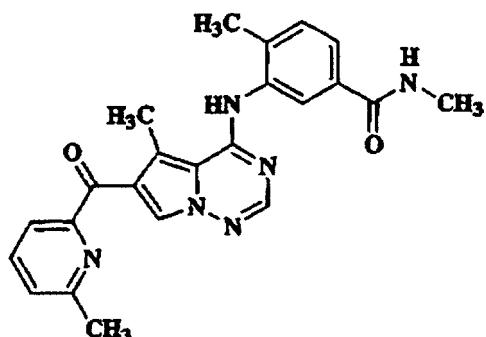
Nº de Ej.	R_7	PM	t. ret. de HPLC (min.)	EM (MH^+)
6	-CH ₂ CH ₂ OH	429,48	3,14	430
7	H	385,43	3,28	386
8	Et	413,47	3,43	414
9	Pr	427,51	2,94	428
10	Iso-Pr	427,51	3,41	428

65

ES 2 318 122 T3

Ejemplo 11

5

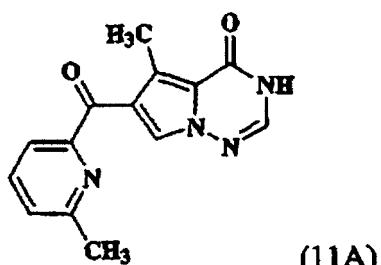


10

15

Etapa A

20



25

30

35

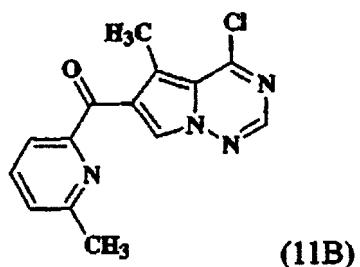
40

A una solución del compuesto 11B (160 mg, 0,90 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió bromuro de 6-metil-2-piridilmagnesio (0,25 M, 14,4 ml, 3,6 ml) gota a gota durante 5 min. Después de agitar durante 30 min a 0°C, la reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 h. Se añadieron alícuotas adicionales de bromuro de 6-metil-2-piridilmagnesio para completar la conversión del material de partida y la reacción se interrumpió con cloruro de amonio ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se secaron, se filtraron y se concentraron dando un material semi-sólido pardo rojizo. Este material se disolvió en acetona (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió Reactivo de Jones (0,4 ml) gota a gota y la reacción se agitó a 0°C durante 1 h, después se interrumpió cuidadosamente con 2-propanol. Se añadió bicarbonato sódico ac. sat. (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat. (1 x 20 ml), agua (1 x 20 ml), y salmuera (1 x 20 ml), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron dando el compuesto 11A (145 mg, 60% en 2 etapas).

45

50

Etapa B



55

60

La cetona 11A (75 mg, 0,28 mmol) se puso en POCl₃ (4 ml) y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y el exceso de POCl₃ se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM anhidro (10 ml) y se añadió gota a gota a una solución rápidamente agitada de bicarbonato sódico ac. sat. (50 ml) y DCM (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, después la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat. (1 x 50 ml), agua (1 x 50 ml), y salmuera (1 x 50 ml), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron dando el cloruro 11B (64 mg, 79%).

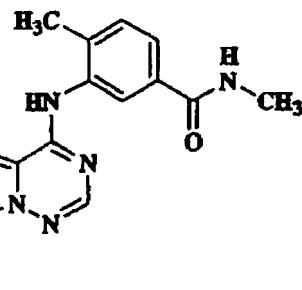
Etapa C

65

A una solución del compuesto 11B (11 mg, 0,038 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió clorhidrato de N-metil-3-amino-4-metil-benzamida (17 mg, 0,084 mmol) y DIPEA (0,013 ml, 0,077 mmol) y la solución se calentó a 60°C durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) para precipitar el producto, que se recogió por filtración, se lavó con agua y se permitió que se seca con aire dando el Ejemplo 11 (7,2 mg, 45%). t. ret. de HPLC (min):2,80, PM: 414,47, CLEM [M+H]⁺= 415.

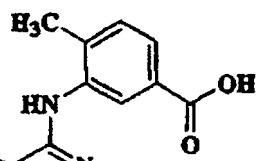
ES 2 318 122 T3

Ejemplo 12



10

Etapa A

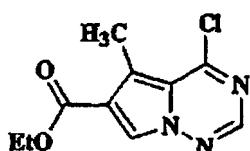


25

(12A)

30

A una solución del cloruro que tiene la fórmula

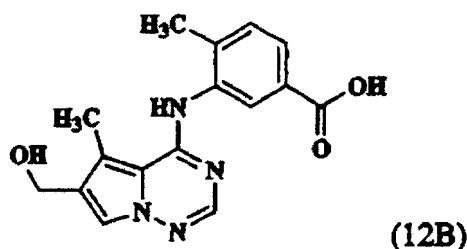


40

(10 g, 41,8 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió ácido 3-amino-4-metil-benzoico (6,3 g, 41,8 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se vertió en agua (500 ml) y se agitó rápidamente durante 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua (500 ml), y se secaron con aire dando el compuesto 12A (13,6 g, 92%) en forma de un sólido de color rosa claro. EM[M+H]⁺ = 355.

45

Etapa B



55

(12B)

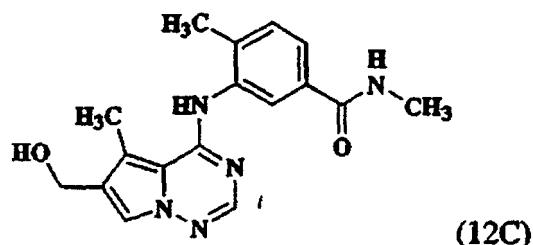
60

A una solución del compuesto 12A (1 g, 2,8 mmol) en DCM (6 ml) a -78°C se le añadió DIBAL-H (1 M, 8,5 ml, 8,5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 2 h a -78°C, se calentó a ta durante 1,5 h, se interrumpió con NH₄Cl ac. sat., después se añadió HCl (1 N) para ajustar el pH a 4 y la solución se extrajo con EtOAc. Después se secar las fases orgánicas y de la concentración, se obtuvo el compuesto 12B en forma de un sólido rosa (874 mg, 100%). t. ret. de HPLC (min): 1,74, PM: 312,33, y CLEM [M+H]⁺ = 313.

65

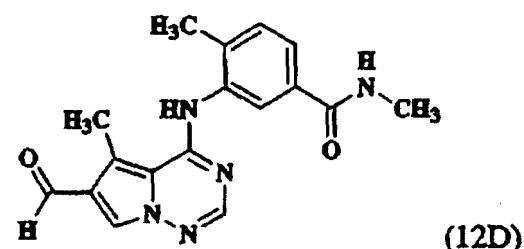
ES 2 318 122 T3

Etapa C



15 A una solución del compuesto 12B (1 g, 3,2 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió BOP (1,5 g, 3,5 mmol), clorhidrato de metilamina (1,07 g, 16 mmol), y trietilamina (2,3 ml, 16 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se vertió en agua (60 ml) para hacer precipitar el producto. Los sólidos se recogieron por filtración y se permitió que se secaran con aire dando el compuesto 12C (1,1 g, 100%). t. ret. de HPLC (min): 1,43, PM: 325,37, CLEM $[M+H]^+$ = 326.

20 Etapa D

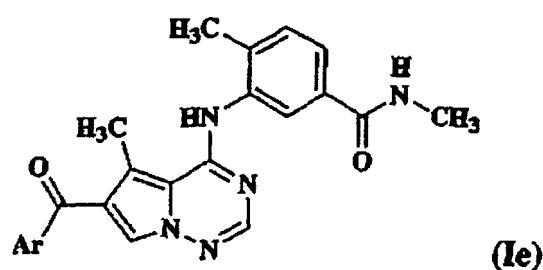


35 A una solución del compuesto 12C (25 mg, 0,08 mmol) en THF (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió MnO_2 (104,4 mg, 1,2 mmol). Después de agitar durante 40 min, la reacción se completó. El producto se recogió por filtración y el precipitado se lavó con acetonitrilo. Después de secar el filtrado y de la concentración, se obtuvo el aldehído 12D en forma de un aceite amarillo (22 mg). t. ret. de HPLC (min): 2,28, PM: 323,36, CLEM $[M+H]^+$ = 324.

Etapa E

40 A una solución del compuesto 12D (50 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió bromuro de 2-metilfenilmagnesio (2 M, 0,280 ml, 0,56 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min, después la temperatura se subió a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. Saturado (2 ml). El producto deseado se extrajo con acetato de etilo y se secó dando un intermedio alcohol en forma de un sólido amarillo (78,7 mg, bruto, cuant.) CLEM $[M+H]^+$ = 416. A una solución del alcohol bruto (66 mg, 0,16 mmol) en DCE (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió clorocromiato de piridinio (86 mg, 0,4 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se interrumpió con agua (2 ml). El producto deseado se extrajo con acetato de etilo y se secó (87,7 mg). Después de la purificación con HPLC preparativa, se obtuvo el Ejemplo 12 en forma de un sólido amarillo (6,2 mg, 10%). t. ret. de HPLC (min): 3,33, PM: 413,48, CLEM $[M+H]^+$ = 414.

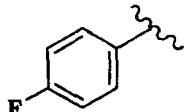
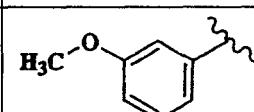
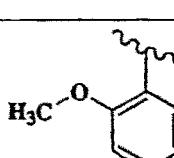
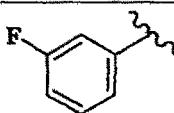
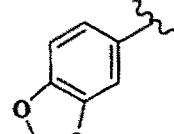
50 Ejemplos 13-17



65 Los compuestos que tienen la fórmula (Ie), en la que Ar tiene los valores mostrados en la Tabla 3, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o un procedimiento similar al descrito anteriormente para el Ejemplo 12, usando un bromuro de fenilmagnesio diferente en la última etapa.

ES 2 318 122 T3

TABLA 3

Nº de Ej.	Ar	PM	t. ret. de HPLC (min.)	EM (MH ⁺)
13		417,45	3,27	418
14		429,48	3,29	430
15		429,48	2,98	430
16		417,45	2,98	418
17		443,47	3,30	444

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I).

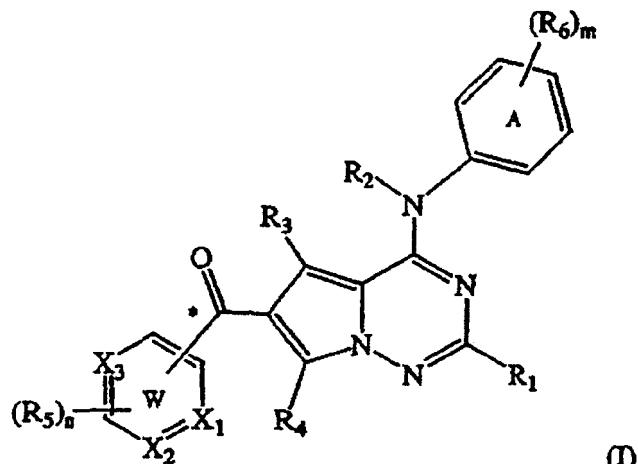
5

10

15

20

25



o una sal y solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en la que:

30 X_1 , X_2 y X_3 se seleccionan independientemente entre N y CH, en la que cuando X_1 , X_2 y/o X_3 es CH, el átomo de hidrógeno de dicho X_1 , X_2 y/o X_3 está sustituido opcionalmente con un sustituyente R_5 o un enlace que une el anillo W con C*;

35 R_1 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -OR₈, -SR₈, -OC(=O)R₈, -CO₂R₈, -C(=O)NR₈R₉, -NR₈R₉, -S(=O)R₈, -SO₂R₈, -SO₂NR₈R₉, -NR₁₀SO₂NR₈R₉, -NR₁₀SO₂R₈, -NR₈-NR₈CO₂R₉, -NR₁₀C(=O)NR₈R₉, halógeno, nitro, y ciano;

R_2 es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

40 R_3 es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, NH₂, o NH(CH₃);

45 R_5 está unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo de arilo o heteroarilo W y en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxcarbonilo, alquiltiono, ariltiono,

50 R_6 es arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, fenilo, bencilo, ariloxi, y benciloxi, y/o dos de los grupos R_5 pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o de heteroarilo condensado de cinco o seis miembros, donde cada grupo R_5 y/o cada anillo condensado formado por dos grupos R_5 a su vez opcionalmente puede estar sustituido con hasta dos R_{11} ; unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo de fenilo A y en cada aparición se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi, alcanoílo, amino, alquilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcoxcarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, alquilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, fenilo, bencilo, ariloxi, y benciloxi, donde cada R_6 grupo a su vez opcionalmente puede estar sustituido con hasta dos R_{12} ;

55 R_8 , R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo;

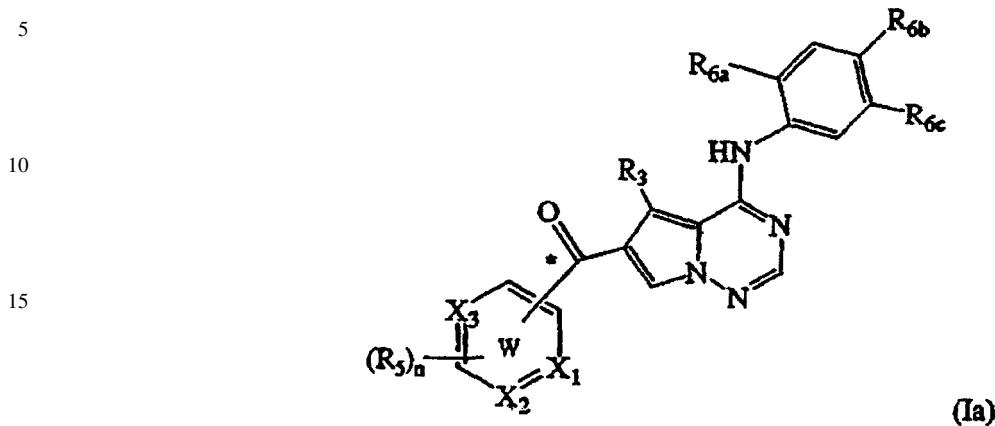
60 R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente entre hidroxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, arilo, aralquilo, y arilo sustituido con de cero a tres de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi, y alquil C₁₋₄tio; y

m y n son 0, 1, 2 ó 3.

65

ES 2 318 122 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen la fórmula (Ia).



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en la que:

25 R₃ es metilo, -CF₃, o -OCF₃;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, -OR₁₃, -C(=O)alquilo, -OC(=O)alquilo, -NR₁₃R₁₄, -SR₁₃, -NO₂, -CO₂R₁₃, -COHH₂, -SO₃H, -S(=O)alquilo, S(=O)arilo, -SO₂-aril-R₁₃, -SO₂NHR₁₃, -CONHR₁₃, y -NHC(=O)-NHR₁₃;

30 R_{6c} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxi, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, carbamilo, ureido, alcanoilamino, arooilamino, y aralcanoilamino, en la que cada R_{6c} a su vez está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos seleccionados entre alquilo, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, y alcoxialquilo; y

35 R₁₃ y R₁₄ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, y heterociclo y heteroarilo de cinco a seis miembros.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

40 R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, y -O(alquilo C₁₋₄); y

45 R_{6c} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CO₂CH₃, -NHC(=O)R₇, y -C(=O)NHR₇, en la que R₇ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, o hidroxialquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en el que R₁ y R₄ son independientemente hidrógeno o CH₃.

50 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en el que R₂ es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en el que R₃ es metilo, -CF₃, o -OCF₃.

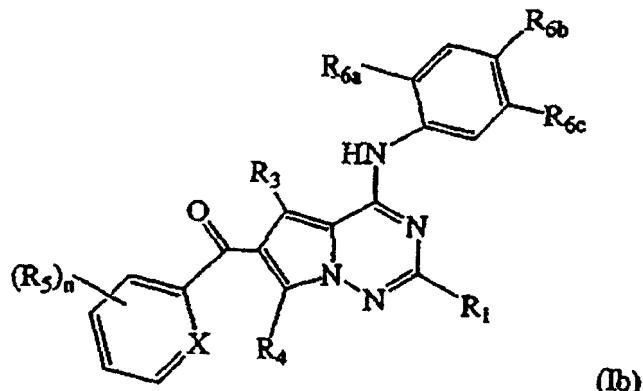
55 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en el que X₁ es N y X₂ y X₃ son CH de manera que el anillo W es piridilo opcionalmente sustituido.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en el que X₁, X₂ y X₃ son CH de manera que el anillo W es fenilo opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en el que R₅ es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxi, o -O(alquilo C₁₋₄), y n es 1, 2 ó 3.

65 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, que cuando se administra a un mamífero es eficaz para inhibir la enzima p38 con una Cl₅₀ de menos de 500 nM.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen la fórmula (Ib).



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, en la que

20 X es N o CH;

R₁ y R₄ son independientemente hidrógeno halógeno, o CH₃;

25 R₃ es metilo, -CF₃, o -OCF₃;

R₅ es alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄amino, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi, alcoxialquilo C₁₋₄, y alquil C₁₋₄tio;

30 R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, -OR₁₃, -C(=O)alquilo, -OC(=O)alquilo, =NR₁₃R₁₄, -SR₁₃, -NO₂, -CN, -CO₂R₁₃, -CONH₂, -SO₃H, -S(=O)alquilo, -S(=O)arilo, -NHSO₂-aril-R₁₃, -SO₂NHR₁₃, -CONHR₁₃, y -NHC(=O)NHR₁₃;

35 R_{6c} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, carboxi, carboxialquilo, aloxicarbonilo, carbamilo; ureido, alcanoilamino, aroilamino, y aralcanoilamino, en la que, cada R_{6c} a su vez está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos seleccionados entre alquilo, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, y alcoxialquilo;

40 R₁₃ y R₁₄ se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, y heterociclo y heteroarilo de cinco a seis miembros; y n es 1, 2 ó 3.

45 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, del mismo, que cuando se administra a un mamífero es eficaz para inhibir la enzima p38 con una CI₅₀ de menos de 500 nM.

50 13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

55 14. Use de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio.

15. El uso de la reivindicación 14 en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre asma; síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto frente a huésped, aterosclerosis, y artritis incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis gotosa y osteoartritis.