

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 642**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/91 (2006.01)**C07D 215/00** (2006.01)**C07D 239/72** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99949568 .2**(86) Fecha de presentación : **27.08.1999**(87) Número de publicación de la solicitud: **1107959**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2001**(54) Título: **Derivados de quinazolina como medicamentos.**(30) Prioridad: **28.08.1998 US 141916**(73) Titular/es: **SCIOS Inc.
6500 Paseo Padre Parkway
Fremont, California 94555, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007(72) Inventor/es: **Chakravarty, Sarvajit;
Dugar, Sundeep;
Perumattam, John, J.;
Schreiner, George, F.;
Liu, David, Y. y
Lewicki, John, A.**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina como medicamentos.

5 Campo de la invención

La invención está relacionada con el tratamiento de enfermedades asociadas con un aumento de la actividad p38- α quinasa y/o el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Más específicamente, concierne a compuestos relacionados con quinazolina que son útiles para estos procedimientos.

10 Antecedentes del tema

Se ha identificado que un gran número de afecciones crónicas y agudas están asociadas con perturbaciones de la respuesta inflamatoria. Un gran número de citocinas, que incluyen IL-1, IL-6, IL-8 y TNF, participan en esta respuesta.

15 Parece que la actividad de estas citocinas en la regulación de la inflamación subyace al menos en parte en la activación de una enzima de la ruta de señalización celular, un miembro de la familia de las MAP quinasas generalmente conocido como p38 y conocido alternativamente como CSBP y RK. Esta quinasa se activa por una fosforilación doble tras estimulación por estrés fisiológico, tratamiento con lipopolisacáridos o con citocinas proinflamatorias tales como IL-1 y TNF. Por tanto, los inhibidores de la actividad quinasa de p38 son útiles como agentes antiinflamatorios.

20 Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) denota una familia de proteínas, TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3 que son moduladores pleiotrópicos del crecimiento y diferenciación celular, del desarrollo embrionario y de hueso, de la formación de la matriz extracelular, de hematopoyesis, de respuestas inmune e inflamatoria (Roberts and Sporn *Handbook of Experimental Pharmacology* (1990) 95: 419-58; Massague *et al.* Ann Rev Cell Biol (1990) 6: 597-646). Otros miembros de esta superfamilia incluyen activina, inhibina, proteína morfogénica de hueso, y sustancia inhibidora Mullerian. TGF- β inicia una ruta de señalización intracelular que conduce finalmente a la expresión de genes que regulan el ciclo celular, controlan las respuestas proliferativas, o relacionadas con las proteínas de la matriz extracelular que median la señalización desde fuera hacia dentro, la adhesión celular, la migración y la comunicación intercelular.

30 Por tanto, los inhibidores de la ruta de señalización intracelular de TGF- β son tratamientos útiles de enfermedades fibroproliferativas. Específicamente, las enfermedades fibroproliferativas incluyen anomalías del riñón asociadas con falta de regulación de la actividad TGF- β y fibrosis excesiva que incluye glomerulonefritis (GN), tal como GN proliferativa mesangial, GN inmune y GN crescética. Otra afecciones renales incluyen nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal en pacientes que reciben ciclosporina, y nefropatía asociada a VIH. Las enfermedades vasculares del colágeno incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, escleroderma, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, morfea o aquellas asociadas con la incidencia de síndrome de Raynaud. Las fibrosis pulmonares provocadas por una actividad TGF- β excesiva incluyen el síndrome de dificultad respiratoria en adultos, la fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis pulmonar intersticial, asociadas a menudo con enfermedades autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico y escleroderma, contacto químico o alergias.

Las enfermedades oculares asociadas con una afección fibroproliferativa incluyen la vitreoretinopatía proliferativa que acompaña a la cirugía para la fijación de la retina, la extracción de cataratas con implantación de lentes intraoculares, y la cirugía de drenaje posterior al glaucoma.

45 Las solicitudes PCT WO 98/06715, WO 98/07425 y WO 96/40143, todas ellas incorporadas aquí como referencia, describen la relación de los inhibidores de la p38 quinasa con diversos estados de enfermedad. Como se mencionó en estas solicitudes, los inhibidores de la p38 quinasa son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades asociadas con inflamación crónica. Estas solicitudes incluyen artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones reumáticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram-negativa, síndrome de choque tóxico, asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, ictus, restenosis, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcosis pulmonar, enfermedades de reabsorción de huesos tales como osteoporosis, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa que incluye enfermedad inflamatoria intestinal (EIN) y piresis.

55 Las solicitudes PCT a las que se hizo referencia anteriormente revelan compuestos que son inhibidores de la p38 quinasa señalados como útiles en el tratamiento de dichos estados de enfermedad. Estos compuestos son bien imidazoles o bien son indoles sustituidos en las posiciones 3- ó 4- con un anillo de piperacina unido a través de una unión carboxamida. Compuestos adicionales que son conjugados de piperacinas con indoles se describen como insecticidas en el documento WO97/26252, incorporado también aquí como referencia.

Los compuestos de la invención son derivados de la quinazolina. Se han descrito otros compuestos de quinazolina para otros usos. La Patente de EE.UU. No. 5.721.237, transferida a Rhone-Poulenc Rorer, se dirige a procedimientos para el tratamiento selectivo del crecimiento y diferenciación celular, caracterizados por la actividad del receptor tipo II del factor de crecimiento epidérmico humano, que utilizan quinazolina sustituida únicamente en la posición 4 con un grupo aromático acoplado a la quinazolina a través de un grupo de unión. La Patente de EE.UU. No. 4,480,883 describe compuestos que presentan actividad inhibidora de la tirosina quinasa en los que la región heterocíclica de una quinazolina u otros sistemas aromáticos que contienen un anillo de nitrógeno fusionado se sustituyen una sola

vez con un grupo aromático, de nuevo opcionalmente acoplado a un grupo de unión. La Patente de EE.UU. No. 5.616.582, transferida a Zeneca, describe inhibidores de la tirosinquinasa que son quinazolinas unidas a través de un grupo amino en la posición 4 a un fenilo sustituido o no sustituido. Estos compuestos no contienen sustituyentes en la posición 2. La Patente de EE.UU No. 5.475.001, también transferida a Zeneca, describe compuestos similares con la misma actividad. La Patente de EE.UU No. 5.430.148, transferida a Agouron Pharmaceutical, describe quinazolinas antiproliferativas sustituidas y sus contrapartidas en las que el grupo ceto se reemplaza por una sulfona.

La Patente de EE.UU No. 5.719.157, transferida a Takeda Chemical Industries, describe composiciones farmacéuticas para la inhibición de la reabsorción de hueso que incluyen derivados de la 4-fenilquinolina que se pueden sustituir adicionalmente en la posición 2 con un grupo hidrocarburo sustituido opcionalmente o con un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente.

Ninguna de las patentes precedentes describe derivados de quinazolina que inhiben específicamente la p38- α o TGF- β .

El documento WO 00/12497 describe 1-aryl-4-amino-quinazolinas sustituidas. Estos compuestos se han descrito como útiles para la modulación de la producción endógena de guanosín monofosfato cíclico (cGMP) y adecuados para la terapia y profilaxis de afecciones patológicas ligadas con alteración del metabolismo de cGMP.

El documento WO 97/03069 describe quinolinas y quinazolinas sustituidas que se han descrito como inhibidores de la tirosinquinasa. La posición 2 (r^3 en la fórmula 1) es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo, o alcoxi. No hay sugerencia de un sustituyente aromático en esta posición.

Los documentos US 5.650.410 y EP 0567107 revelan derivados de quinolina y quinazolina similares que se han descrito como poseedores de actividad antiinflamatoria. En ambos casos, los compuestos incluyen, en la posición Z, un sustituyente que debe incluir al menos un grupo metíleno (CH_2)_n. Además, en estos documentos, el grupo fenilo "B" forma enlace directamente con la quinazolina sin ningún grupo de unión.

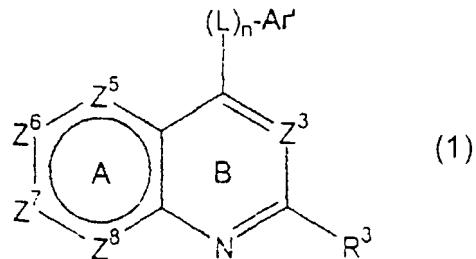
El documento US 5.439.895 describe derivados de la 4-aminoquinazolina que se han descrito como poseedores de un efecto inhibitorio sobre la cGMP-PDE y la TXA₂-sintetasa. No hay un grupo aromático en el sustituyente N(R¹)-Y-A en el documento US 5.439.895.

Descripción de la invención

La invención está dirigida a procedimientos y compuestos útiles en el tratamiento de afecciones que están caracterizadas por un aumento de la actividad p38- α y/o de la actividad TGF- β . Estas afecciones incluyen inflamación, enfermedades proliferativas y ciertas anomalías cardiovasculares como se describirá adicionalmente a continuación.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención inhiben a la p38 quinasa, a la isoforma α en particular, y/o a TGF- β y son así útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por estas actividades.

La invención proporciona así compuestos de la fórmula:



en la que R³ comprende un resto aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido;

cada Z es CR² o N, en la que no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en la que dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N;

cada R² es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20C) que contiene de 0-5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, con la condición de que cuando Z⁶ y Z⁷ sean ambos CR², los grupos R² no sean ambos metoxi.

L es un grupo de unión de fórmula S(CR²)_m, -NR¹SO₂(CR²)_l, NR¹(CR²)_m, NR¹CO(CR²)_l, ó OCO(CR²)_l, en la que l es de 0-3 y m es de 0-4, R¹ es H, acilo, alquilo, arilacilo o arilalquilo en el que el grupo arilo puede estar sustituido o reemplazado por de 1-3 grupos que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38 α y/o la actividad TGF- β cualitativamente intacta;

ES 2 274 642 T3

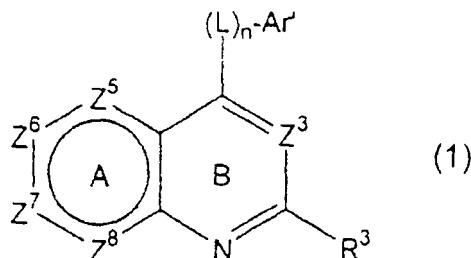
n es 1; y

Ar' es un resto monocíclico o aromático o heteroaromático fusionado sustituido opcionalmente con de 1-3 sustituyentes que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β qualitativamente intacta, en el 2 de dichos sustituyentes pueden formar un anillo alifático cíclico, opcionalmente heterocíclico, de 5-7 miembros; o

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 La invención proporciona también:

- un compuesto de la fórmula:



25 en la que R³ comprende un resto aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido;

cada Z es CR² o N, en la que no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en el que dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N;

30 cada R² es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20C) que contiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, con la condición de que cuando Z⁶ y Z⁷ sean ambos CR², los grupos R² no sean ambos metoxi.

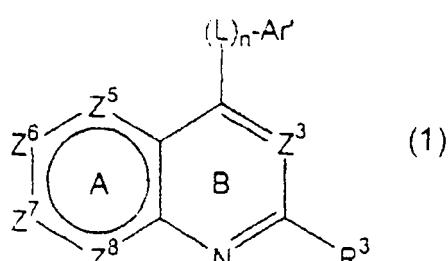
35 35 L es un grupo de unión de la fórmula S(CR²)_m, -NR¹SO₂(CR²)_l, NR¹(CR²)_m, NR¹CO(CR²)_l, o OCO(CR²)_l, en el que l es de 0-3 y m es de 0-4, en el que R¹ es H, acilo, alquilo, arilacilo o arilaalquilo en el que el resto arilo se puede o no sustituir por de 1-3 grupos que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β qualitativamente intacta;

40 n es 1; y

Ar' es un sistema monocíclico o anillo aromático o heteroaromático fusionado sustituido opcionalmente con de 1-3 sustituyentes que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β qualitativamente intacta;

45 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

- un compuesto de la fórmula:



60 en la que R³ es un resto aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido;

cada Z es CR² o N, en la que no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en la que dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N;

65 cada R² es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20 C) que contiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, con la condición de que cuando Z⁶ y Z⁷ sean ambos CR², los grupos R² no sean ambos metoxi.

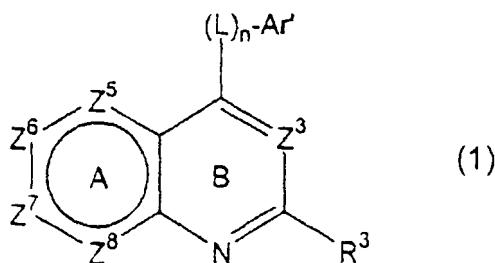
L en un grupo de unión;

n es 0 ó 1; y

5 Ar' es un resto monocíclico o anillo aromático o heteroaromático fusionado sustituido opcionalmente con de 1-3 substituyentes que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β qualitativamente intacta;

10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

- un compuesto de la fórmula:



25 en la que R³ es un sustituyente que no interfiere;

cada Z es CR² o N, en la que no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en la que dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N;

30 cada R² es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20C) que contiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, con la condición cuando Z⁶ y Z⁷ sean ambos CR², los grupos R² no sean ambos metoxi.

L en un grupo de unión;

35 n es 0 ó 1; y

Ar' es un residuo de un grupo alifático cíclico, heteroalifático cíclico, aromático o heteroaromático sustituido opcionalmente con de 1-3 sustituyentes que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β qualitativamente intacta;

40 en la que Z⁶ y Z⁷ son CR² y al menos uno de Z⁵ y Z⁸ es N;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

45 Además, la invención proporciona:

- una composición farmacéutica que incluye

50 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en una mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- el uso de un compuesto de la invención en la manufactura de un medicamento para su utilización en un procedimiento de tratamiento de una afección caracterizada por aumento de la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β en un paciente.

55 Se pueden utilizar compuestos de la invención en el tratamiento de inflamación o afecciones proliferativas o en el tratamiento de afecciones asociadas con fallo cardiaco.

Breve descripción de las figuras

60 Las Figuras 1A-1C muestran las estructuras de los compuestos preparados de acuerdo a los procedimientos de la invención y que son útiles en los procedimientos de la invención.

Formas de realización de la invención

65 Los compuestos de fórmula (1) son útiles para el tratamiento de afecciones que se caracterizan por una actividad excesiva de la p38 quinasa, en particular de la isoforma a y/o de una actividad excesiva de TGF- β . Las afecciones "caracterizadas por un aumento de actividad p38- α " incluyen aquellas en las que esta enzima está presente en una

cantidad incrementada o en las que la enzima se ha modificado para aumentar su actividad inherente, o ambas. Las afecciones “caracterizadas por un aumento de actividad TGF- β ” incluyen aquellas en las que se estimula la síntesis de TGF- β de forma que TGF- β está presente en una cantidad aumentada o en las que la proteína TGF- β latente está activada de forma no deseable o convertida a proteína TGF- β activa o en las que los receptores de TGF- β están regulados positivamente o en las que hay un aumento de unión de la proteína TGF- β a las células o a la matriz extracelular en la localización de la enfermedad. Así, en cualquier caso “aumento de actividad” se refiere a una afección en la que la efectividad de cualquiera de estas proteínas es alta de forma no deseada, independientemente de la causa.

Los compuestos de la invención son útiles en afecciones en las que bien p38- α quinasa o TGF- β muestran actividad aumentada debido a que estos compuestos inhiben la actividad de ambas proteínas. Esto es particularmente ventajoso en afecciones que se caracterizan por aumento de la actividad de ambas proteínas. Estas afecciones son aquellas en las que la fibrosis y la esclerosis de un órgano están causadas por, o acompañadas por, inflamación, daño por oxidación, hipoxia, temperatura u osmolaridad extracelular alteradas, afecciones que provocan estrés celular, apoptosis o necrosis. Estas afecciones incluyen daño por isquemia-reperfusión, fallo cardiaco congestivo, fibrosis progresiva pulmonar y bronquial, hepatitis, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis glomerular, fibrosis intersticial renal, enfermedades de cicatrización crónicas de los ojos, vejiga y tracto reproductor o heridas quirúrgicas. Estas afecciones se beneficiarían, por supuesto, por compuestos que inhibieran TGF- β o p38- α . Estas se benefician especialmente por tratamiento con compuestos que inhiben ambas. Los procedimientos de tratamiento con los compuestos de la invención se discutirán adicionalmente a continuación.

Comuestos de la invención

Los compuestos útiles en la invención son derivados de la quinazolina y compuestos relacionados que contienen sustituyentes obligatorios en las posiciones que corresponden a las posiciones 2- y 4- de la quinazolina. En general, se prefiere un núcleo de quinazolina, aunque también se ilustran a continuación alternativas en el ámbito de la invención. Formas preferidas de realización de Z³ son N y CH; formas preferidas de realización para Z⁵-Z⁸ son CR². Sin embargo, cada uno de los Z⁵-Z⁸ puede ser también N, con la condición indicada anteriormente. Así, con respecto al sistema básico de anillo de tipo quinazolina, formas de realización preferidas incluyen quinazolina por sí misma, y formas de realización en las que tanto Z⁵-Z⁸ como Z³ son bien N o CH. También se prefieren aquellas formas de realización en las que Z³ es N, y bien Z⁵ o Z⁸ o ambos son N y Z⁶ y Z⁷ con CH o CR². Cuando R² es distinto de H, se prefiere que haya CR² en las posiciones 6 y/o 7. Cuando tanto Z⁶ como Z⁷ son CR², los grupos R² no son ambos metoxi.

Tal como se utiliza aquí, un “sustituyente que no interfiere” es un sustituyente que deja la capacidad del compuesto de fórmula (1) para inhibir la actividad p38a y/o la actividad TGF- β qualitativamente intactas. Así, el sustituyente puede alterar el grado de inhibición y el balance entre la inhibición de p38 α y la inhibición de TGF- β . Sin embargo, mientras que el compuesto de fórmula (1) retenga la capacidad para inhibir bien p38 α o TGF- β o ambas, el sustituyente será clasificado como que “no interfiere”.

Tal como se utiliza aquí “residuo hidrocarbilo” se refiere a un residuo que contiene sólo carbono e hidrógeno. El residuo puede ser alifático o aromático, de cadena lineal, cíclico, ramificado, saturado o insaturado. El residuo hidrocarbilo, cuando se indique, puede contener heteroátomos además de los miembros de carbono e hidrógeno del residuo sustituyente. Así, cuando se indique específicamente como que contiene tales heteroátomos, el residuo hidrocarbilo puede contener también grupos carbonilo, grupos amino, grupos hidroxilo y similares, o contener heteroátomos en la cadena principal del residuo hidrocarbilo.

Tal como se utiliza aquí, los términos “alquilo”, “alquenilo” y “alquinilo” incluyen sustituyentes monovalentes de cadena lineal o ramificada y cíclicos. Ejemplos incluyen metilo, etilo, isobutilo, ciclohexilo, ciclopentiletilo, 2-propenilo, 3-butinilo, y similares. Generalmente, los sustituyentes alquilo, alquenilo y alquinilo contienen de 1-10 C (alquilo) ó de 2-10C (alquenilo o alquinilo). Preferiblemente contienen de 1-6C (alquilo) ó de 2-6C (alquenilo o alquinilo). Heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo se definen de forma similar pero pueden contener 1-2 heteroátomos O, S o N o combinaciones de los mismos en el residuo de la cadena principal.

Tal como se utiliza aquí, “acilo” abarca las definiciones de alquilo, alquenilo, alquinilo y formas hetero relacionadas que se acoplan a un residuo adicional a través de un grupo carbonilo.

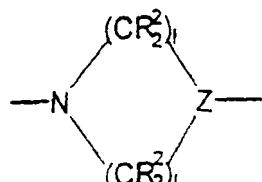
Resto “aromático” se refiere a un resto bicíclico fusionado o monocíclico tal como fenilo o naftilo; “heteroaromático” se refiere también a sistemas de un anillo bicíclico fusionado o monocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N. La inclusión de un heteroátomo permite la inclusión de anillos de 5 miembros así como de anillos de 6 miembros. Así, sistemas aromáticos típicos incluyen piridilo, pirimidilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo y similares. Se incluye en esta definición cualquier sistema monocíclico o bicíclico de anillo fusionado que tiene las características de aromaticidad en términos de distribución de electrones por todo el sistema de anillo. Generalmente, los sistemas de anillo contienen anillos de 5-12 átomos.

Similarmente, “arilalquilo” y “heteroalquilo” se refieren a sistemas aromáticos o heteroaromáticos que están acoplados a otro residuo a través de una cadena de carbono, que incluye cadenas de carbono, generalmente de 1-6C, saturadas o insaturadas, sustituidas o no sustituidas. Estas cadenas de carbono pueden incluir también un grupo carbonilo, permitiendo así que éstas puedan proporcionar sustituyentes como un resto acilo.

ES 2 274 642 T3

Con respecto al sustituyente en las posiciones que corresponden a la posición 4 de la quinazolina, LAr', L está presente o ausente y es un grupo de unión que espacia el sustituyente Ar' y anillo B a una distancia de 2-8 Å, preferiblemente 2-6Å, más preferiblemente 2-4Å. La distancia se mide desde el anillo de carbono en el anillo B al que se une una valencia de L hasta el átomo del grupo cíclico Ar' al cual se une la otra valencia del grupo de unión.
 5 El grupo Ar' puede también estar acoplado directamente al anillo B (esto es, cuando n es 0). Generalmente pero no limitantemente, las formas de realización de L son de la fórmula S(CR²)_m, -NR¹SO₂(CR²)₁, NR¹(CR²)_m, NR¹CO(CR²)₁, O(CR²)_m, OCO(CR²)₁ y

10



15

en la que Z es N o CH y en la que m es 0-4 y 1 es 0-3, preferiblemente 1-3 y 1-2, respectivamente. L proporciona preferiblemente -NR¹- acoplado directamente al anillo B. Una forma de realización preferida de R¹ es H, pero R¹ puede ser también acilo, alquilo, arilacilo o arilalquilo en el que el grupo arilo se puede sustituir por de 1-3 grupos tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, alquiarilo, aroilo, N-arilo, NH-alquilarilo, NH-aroilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C), preferiblemente los substituyentes son alquilo (1-6C), OR, SR o NR₂ en el que R es H o un bajo alquilo (1-4C). Más preferiblemente, R¹ es H o alquilo (1-6C). Cualquiera de los grupos arilo contenido en los sustituyentes puede sustituirse adicionalmente por, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, RCO, -COOR, SO₂R, NRSOR, NRSO₂R, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂, en los que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C).

20

Ar' es arilo, heteroarilo, que incluye 6-5 heteroarilo fusionado, cicloalifático o cicloheteroalifático. Ar' es preferiblemente fenilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, indolilo, 2- o 4-pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, cada uno sustituido preferiblemente con un grupo seleccionado entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, N-arilo, NH-aroilo, halo, OR, NR₂, SR, -OOCR, -NROCR, RCO, -COOR, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, opcionalmente sustituidos, en el que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C).

25

Ar' es más preferiblemente indolilo, 6-pirimidilo, 3- ó 4-piridilo, o fenilo sustituido opcionalmente.

30

Para realizaciones en las que Ar' es fenilo sustituido opcionalmente, los sustituyentes incluyen, sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo, aroilo, N-arilo, NH-alquilarilo, NH-aroilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂, en los que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C). Los sustituyentes preferidos incluyen halo, OR, SR y NR₂ en el que R es H o metilo o etilo. Estos sustituyentes pueden ocupar las cinco posiciones del anillo fenilo, preferiblemente 1-2 posiciones, preferiblemente una posición. Las formas de realización de Ar' incluyen fenilo sustituido o no sustituido, 2-, 3-, ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 6-pirimidilo, indolilo, isoquinolilo, quinolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, y morfolinilo. Como una forma de realización de Ar', es particularmente preferido 3- ó 4-piridilo, especialmente 4-piridilo en una forma no sustituida.

35

Cualquiera de los restos arilo, especialmente los restos fenilo, pueden incluir también dos sustituyentes que, cuando se toman juntos, forman un anillo alifático carbocíclico o heterocíclico de 5-7 miembros.

40

Así, las formas de realización preferidas de los sustituyentes en la posición B del anillo, que corresponden a la posición 4 de la quinazolina, incluyen 2-(4-piridil)etilamino; 4-piridilamino; 3-piridilamino; 2-piridilamino, 4-indolilamino; 5-indolilamino; 3-metoxianilinilo; 2-(2,5-difluorofenil)etilamino-, y similares.

45

R³ comprende un resto aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido. R³ es preferiblemente arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, cada uno no sustituido o sustituido con de 1-3 sustituyentes. Los sustituyentes son seleccionados independientemente entre un grupo que incluye halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, NRSOR, NRSO₂R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂, en los que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C) y con respecto a cualquier grupo arilo o heteroarilo, dicho grupo incluye adicionalmente alquilo (1-6C) o alquenilo o alquinilo. Las formas de realización preferidas de R³ (el sustituyente en la posición correspondiente a la posición 2 de la quinazolina) comprenden un resto fenilo sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes preferiblemente halo, alquilo (1-6C), OR, NR₂ y SR en el que R es como se definió anteriormente. Así, sustituyentes preferidos en la posición 2 de la quinazolina incluyen fenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 4-fluorofenilo y similares. Otras formas de realización preferidas de R³ comprenden un resto ciclopentilo o ciclohexilo.

ES 2 274 642 T3

Cada R² es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20C) que contiene de 0-5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cuando Z⁶ y Z⁷ son ambos CR², los grupos R² no son metoxi. Preferiblemente, R² es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo o heteroformas del mismo o es arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, cada uno de ellos no sustituido o sustituido con de 1-3 sustituyentes seleccionados

- 5 independientemente a partir del grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo, aroil, N-arilo, NH-alquilarilo, NH-aroilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, NRSOR, NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, NRSOR, NRSO₂R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂, en los que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C). Los grupos arilo o aroilo sobre dichos sustituyentes se puede sustituir adicionalmente por, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂, en los que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C). Más preferiblemente los sustituyentes sobre R² se seleccionan entre R⁴, halo, OR⁴, NR⁴₂, SR⁴, -OOCR⁴, -NROCR⁴, -COOR⁴, -R⁴CO, -CONR⁴₂, SO₂NR⁴₂, CN, CF₃ o NO₂, en los que cada R⁴ es independientemente H o alquilo (1-6C) sustituido opcionalmente, o arilalquilo (7-12C) sustituido opcionalmente y en el que dos R⁴ o dos sustituyentes sobre dicho alquilo o arilalquilo tomados juntos pueden formar un anillo alifático fusionado de 5-7 miembros.
- 10
- 15

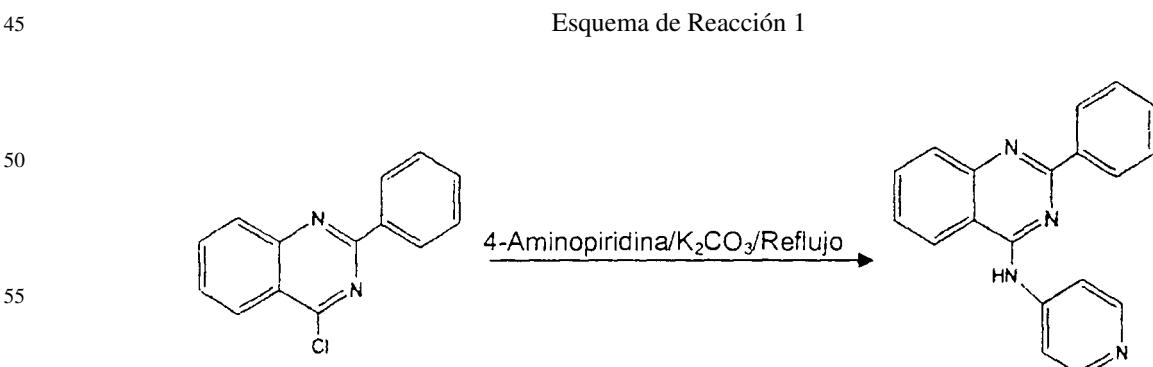
R₂ por sí mismo, se puede seleccionar también entre el grupo constituido por halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, NRSOR, NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, NRSOR, NRSO₂R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ o NO₂, en los que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C).

- 20
- Los sustituyentes más preferidos representados por R² son aquellos que se han expuesto con respecto a los grupos fenilo contenidos en Ar' o R³ como se ha expuesto anteriormente. Dos CR² adyacentes tomados juntos pueden formar un anillo alifático carbocíclico o heterocíclico fusionado de 5-7 átomos. Los sustituyentes R² preferidos son de la fórmula R⁴, -OR⁴, SR⁴ o R⁴NH-, especialmente R⁴NH-, en el que R⁴ se define como anteriormente. Los ejemplos en 25 los que R⁴ se sustituye por arilalquilo son particularmente preferidos.

30 Los compuestos de fórmula (1) se pueden proporcionar, por adición de un ácido, en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico, o fosfórico o sales de ácidos orgánicos tales como acético, tartárico, succínico, benzoico, salicílico o similares. Si está presente un grupo carboxílico en el compuesto de fórmula (1), el compuesto se puede proporcionar también como una sal con un catión farmacéuticamente aceptable.

Síntesis de los compuestos de la invención

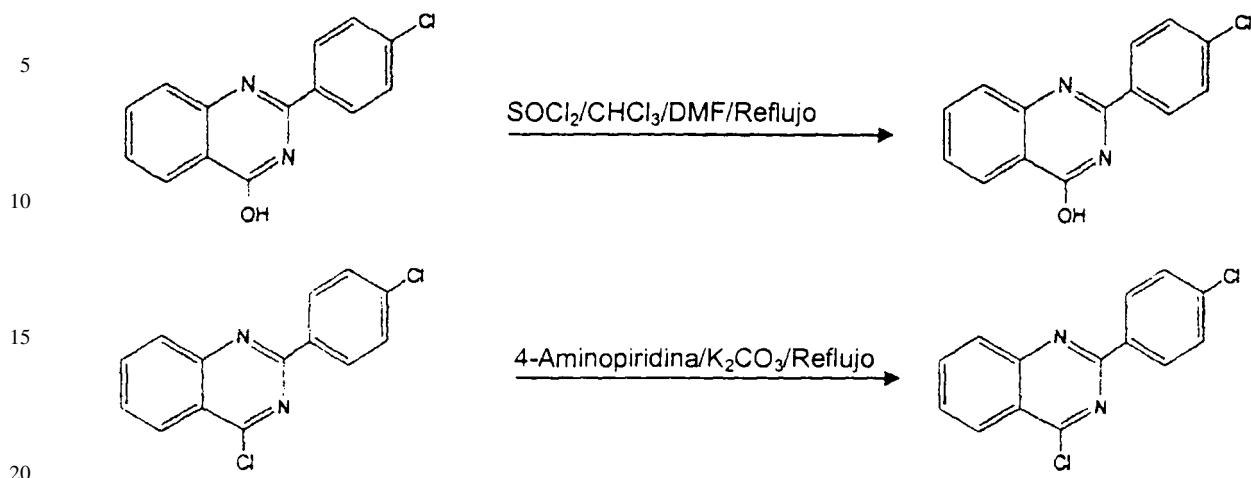
- 35 Los compuestos de la invención se pueden sintetizar a partir del 4-halo-2-fenil quinazolina correspondiente como se describe en el Esquema de Reacción 1; que se puede obtener a partir de la 4-hidroxiquinazolina correspondiente como se muestra en el Esquema de Reacción 2. Alternativamente, los compuestos se pueden preparar utilizando antranilamida como material de partida por benzoilación del grupo amino seguido por ciclación para obtener el intermediario 2-fenil-4-hidroxi quinazolina como se muestra en el Esquema de Reacción 3. Los Esquemas de Reacción 4-40 6 son similares al Esquema de Reacción 3 excepto que se reemplaza una piridina apropiada o núcleo 1,4-pirimidina, sustituida con un residuo carboxamida y un residuo amino adyacente, por antranilimida. Los compuestos de la invención en los que R¹ es H se pueden derivatizar adicionalmente para incluir otras formas de realización de R¹ como se muestra en el Esquema de Reacción 7.



- 50
- 55
- 60
- El Esquema de Reacción 1 es ilustrativo de una conversión simple de una quinazolina halogenada a compuestos de la invención. Por supuesto, el fenilo en posición 2 de la ilustración se puede generalizar como R³ y la posición 4-piridilamino en la posición 2 se puede generalizar a Ar'-L o Ar'-.

ES 2 274 642 T3

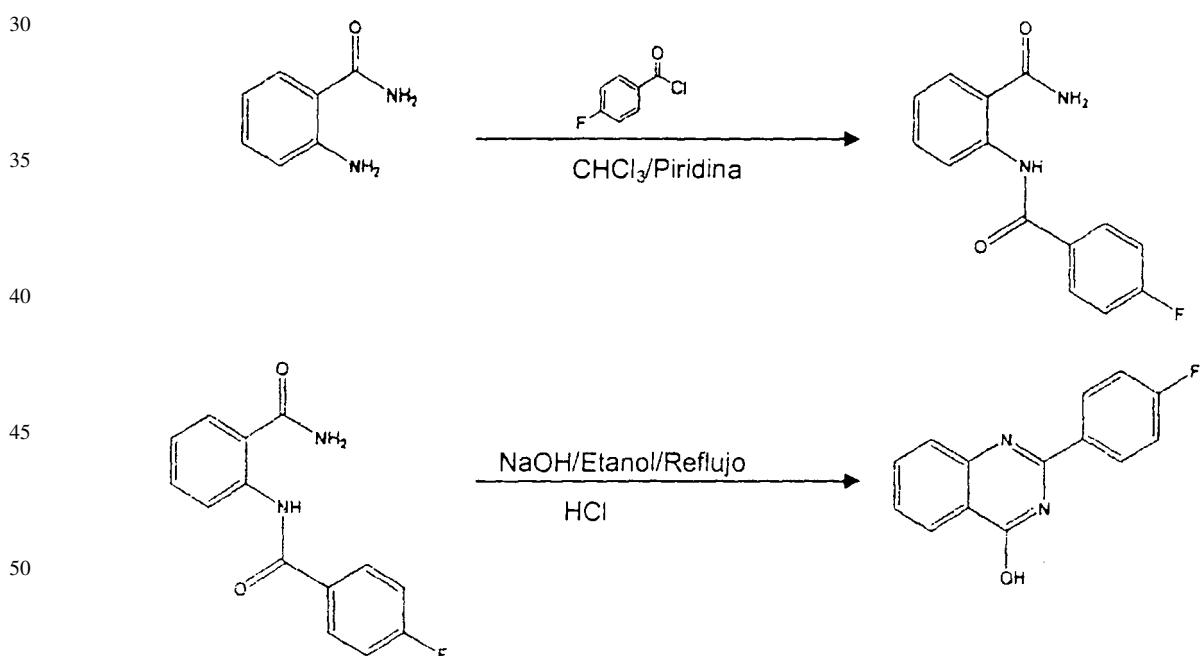
Esquema de Reacción 2



El Esquema de Reacción 2 se puede, por supuesto, generalizar de la misma manera que se estableció para el Esquema de Reacción 1.

25

Esquema de Reacción 3



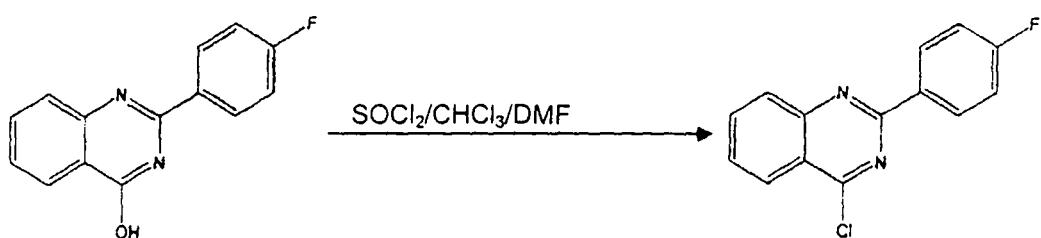
55

60

65

ES 2 274 642 T3

5



10

15

20

25

De nuevo, el Esquema de Reacción 3 se puede generalizar por sustitución del correspondiente haluro de acilo, R^3COCl por cloruro de parafluorobenzoilo. Adicionalmente, Ar' o $Ar'-L$ se pueden sustituir por 4-aminopiridina en la última etapa.

30

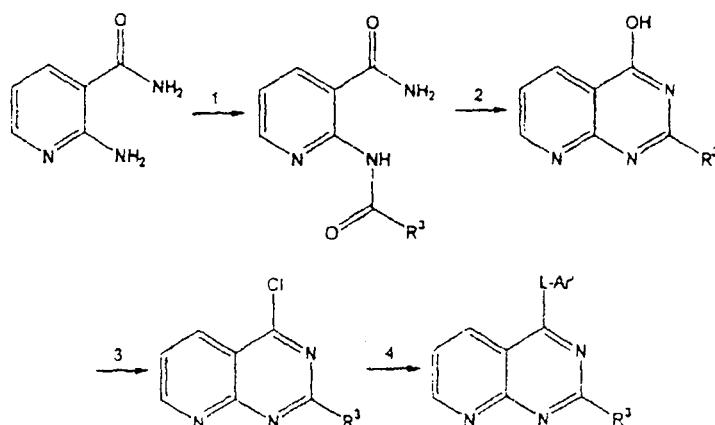
Esquema de Reacción 4

35

40

45

50



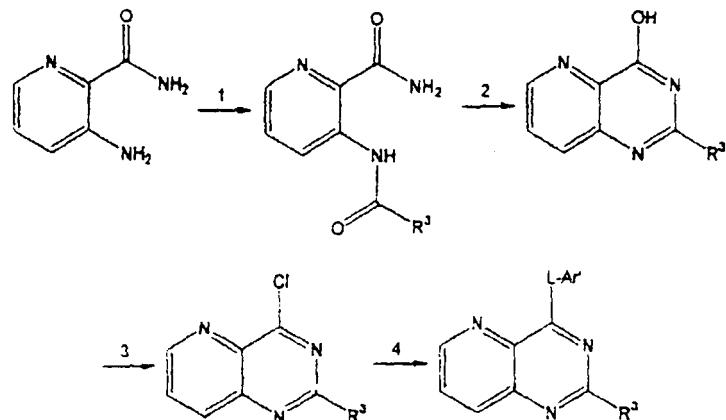
1. Cloruro de ácido/Cloroformo/Piridina
2. Hidróxido sódico (acuoso)/Etanol/reflujo
3. Cloruro de tionilo/Cloroformo/DMF
4. Nucleófilo (Amina, Alcohol), TEA, DMF/Reflujo

60

65

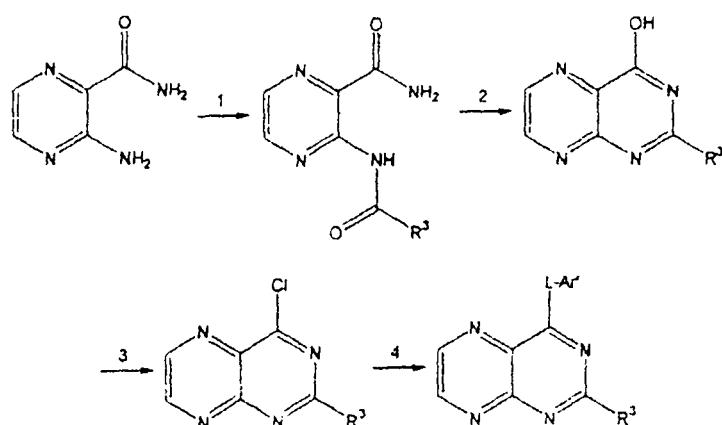
ES 2 274 642 T3

Esquema de Reacción 5



1. Cloruro de ácido/Cloroformo/Piridina
2. Hidróxido sódico (acuoso)/Etanol/reflujo
3. Cloruro de tionilo/Cloroformo/DMF
4. Nucleófilo (Amina, Alcohol), TEA, DMF/Reflujo

Esquema de Reacción 6



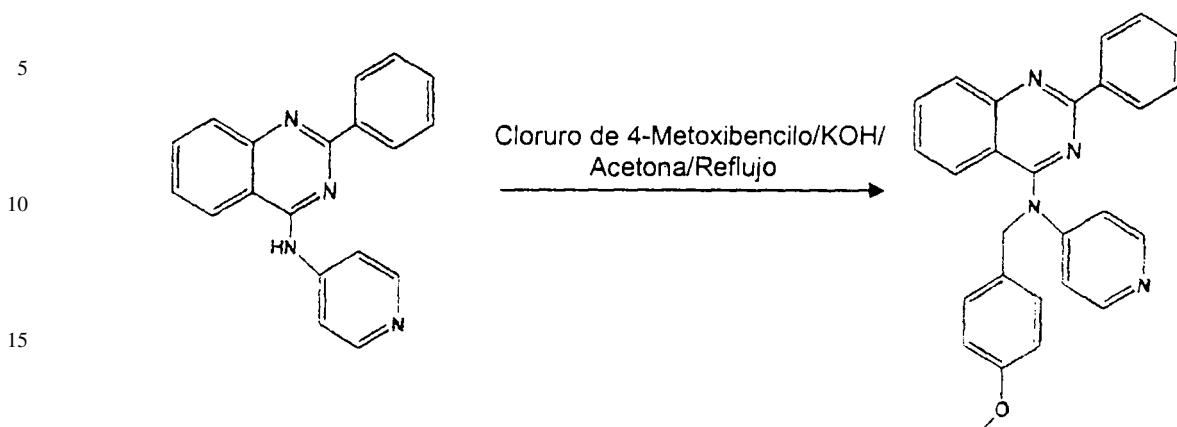
1. Cloruro de ácido/Cloroformo/Piridina
2. Hidróxido sódico (acuoso)/Etanol/reflujo
3. Cloruro de tionilo/Cloroformo/DMF
4. Nucleófilo (Amina, Alcohol), TEA, DMF/Reflujo

Se ha visto que el Esquema de Reacción 1 representa la última etapa de los Esquemas de Reacción 2-6 y que el Esquema de Reacción 2 representa las dos últimas etapas del Esquema de Reacción 3-6.

El Esquema de Reacción 7 proporciona las condiciones en las se obtienen que los compuestos de fórmula (1) en las que R¹ es distinto de H.

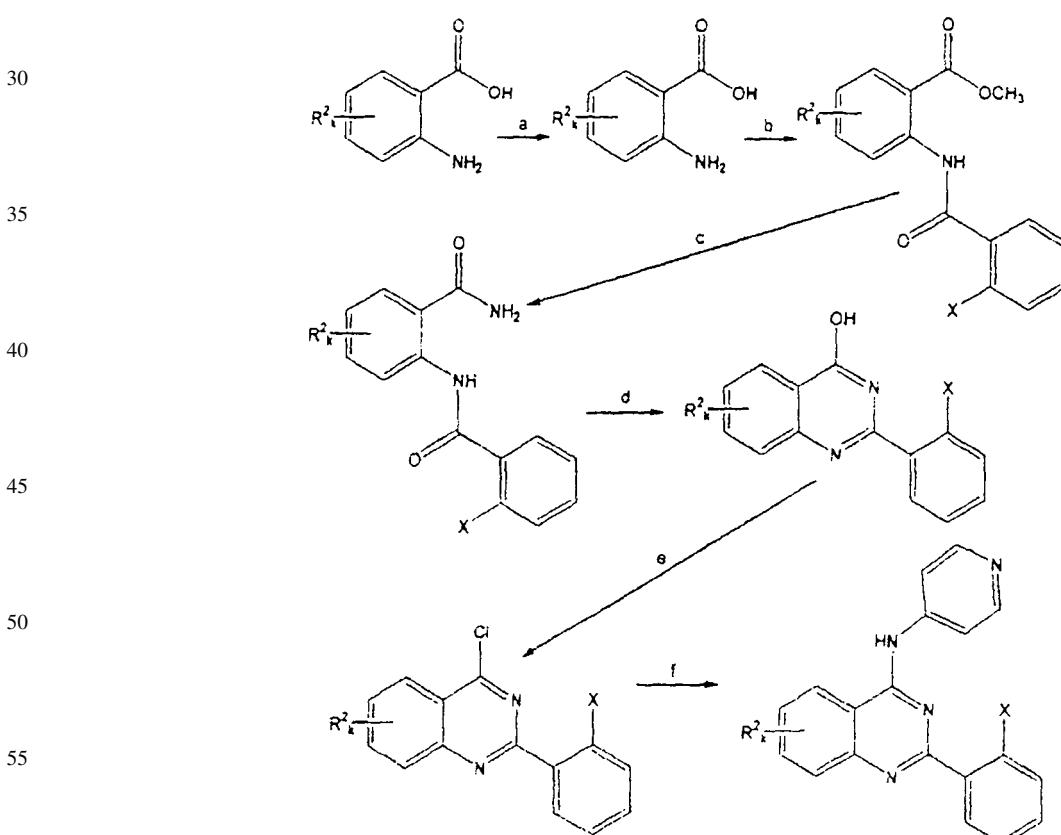
ES 2 274 642 T3

Esquema de Reacción 7



El Esquema de Reacción 8 es una modificación del Esquema de Reacción 3 que demuestra sencillamente que los sustituyentes en el anillo A se mantienen a lo largo del proceso de síntesis. Los principios del comportamiento de los sustituyentes se aplican del mismo modo a los Esquemas de Reacción 4-6.

Esquema de Reacción 8



El Esquema de Reacción 8 muestra una forma modificada del Esquema de Reacción 3 que incluye sustituyentes R^2 en el anillo quinazolina de la fórmula (1). Los sustituyentes se mantienen a lo largo del esquema de reacción. En la etapa a, el material de partida se trata con cloruro de tionilo en presencia de metanol y se somete a refluxo durante 12 horas. En la etapa b, el cloruro de benzoilo sustituido apropiado se hace reaccionar con el producto de la etapa a mediante tratamiento con el cloruro de benzoilo sustituido apropiado en piridina durante 24 horas. En las formas de realización en las que X (mostrado ilustrativamente en posición orto) es flúor, se utiliza cloruro de 2-fluorobenzoilo como reactivo; cuando X es (por ilustración orto-cloro), se utiliza cloruro de 2-clorobenzoilo.

ES 2 274 642 T3

En la etapa c, el éster se convierte a amida por tratamiento en hidróxido amónico en un solvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) durante 24 horas. El producto es ciclado posteriormente en la etapa d por tratamiento con 10 N NaOH en etanol y se somete a reflujo durante 3 horas.

5 La forma ciclada resultante se convierte posteriormente en cloruro en la etapa e mediante tratamiento con cloruro de tionilo en cloroformo en presencia de una cantidad catalítica de DMF bajo reflujo durante 4 horas. Finalmente, el compuesto 4-piridilamino ilustrado se obtiene en la etapa f mediante tratamiento con 4-amino piridina en presencia de carbonato potásico y DMF y se somete a reflujo durante 2 horas.

10 En las formas de realización ilustrativas del Esquema de Reacción 8, R² puede, por ejemplo, proporcionar dos sustituyentes metoxi de forma que el material de partida es ácido 2-amino-4,5-dimetoxi benzoico y el producto es, por ejemplo, 2-(2-clorofenil)-4-(4-piridilamino)-6,7-dimetoxiquinazolina.

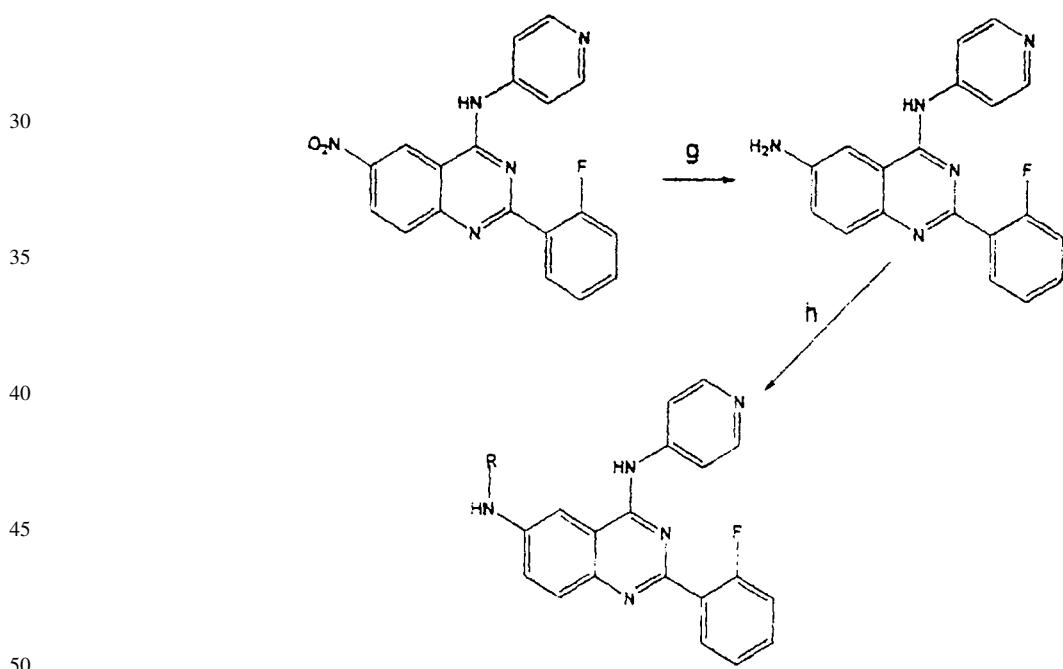
15 En otra forma de realización ilustrativa, R² proporciona un único nitrógeno; el material de partida es así, por ejemplo, ácido 2-amino-5-nitrobenzoico y el compuesto resultante es, por ejemplo, 2(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-5-nitroquinazolina.

Los esquemas de Reacción 4-6 se pueden llevar a cabo de una forma similar a la establecida en el Esquema de Reacción 8, manteniendo así los sustituyentes R² a través de las etapas del proceso.

20 En los compuestos de la invención en los que R² es nitrógeno, el grupo nitrógeno se puede reducir a amino y derivatizarse adicionalmente como se indica en el Esquema de Reacción 9.

Esquema de Reacción 9

25



En el Esquema de Reacción 9, el producto ilustrativo del Esquema de Reacción 8 se reduce inicialmente en la etapa g mediante tratamiento con hidrógeno y paladio sobre carbono (10%) en presencia de ácido acético y metanol a presión atmosférica durante 12 horas para obtener el compuesto amino. El compuesto amino resultante se convierte bien a la forma acilo (R=acilo) utilizando el cloruro de ácido apropiado en presencia de cloroformo y piridina durante cuatro horas, o se convierte a la amina alquilada correspondiente (R=alquilo) mediante tratamiento de la amino intermedia con el aldehido apropiado en presencia de etanol, ácido acético, y triacetoxiborohidruro sódico durante 4 horas.

Mientras que los Esquemas de Reacción ejemplares expuestos anteriormente se han establecido para ilustrar los procedimientos sintéticos de la invención, se entiende que los sustituyentes mostrados en el anillo quinazolina de los productos son genéricamente de la fórmula (1) como se describe aquí y que los reactivos se pueden sustituir de acuerdo con esto. También se pueden utilizar variaciones para acomodar distintos sustituyentes que representan formas de realización de R³ distintas de los grupos mostrados en estos ejemplos ilustrativos o como Ar' en estos ejemplos ilustrativos. Similarmente, se pueden utilizar en estos esquemas las formas de realización en las que el sustituyente en posición 4 contiene un arilalquilo. Los procedimientos para sintetizar los compuestos de la invención son, en general, conocidos en la técnica.

Administración y utilización

Los compuestos de la invención son útiles entre otras indicaciones en el tratamiento de afecciones asociadas con inflamación. Así, los compuestos de fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables se utilizan en la manufactura 5 de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de mamíferos, incluyendo humanos, en afecciones caracterizadas por una producción excesiva de citocinas y/o actividad de citocinas inapropiada o no regulada en células tales como cardiomiositos, cardiófibras y macrófagos.

Los compuestos de la invención inhiben la producción de citocinas tales como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, citocinas 10 que son constituyentes proinflamatorios importantes en muchos estados y síndromes de enfermedad distintos. Así, la inhibición de estas citocinas es beneficiosa en el control y mitigación de muchas enfermedades. Se muestra aquí que los compuestos de la invención inhiben un miembro de la familia de las MAP quinasas, denominado p38 MAP (o p38), CSBP o SAPK-2. Se ha mostrado que la activación de esta proteína acompaña la exacerbación de enfermedades en respuesta al estrés causado, por ejemplo, por tratamiento con lipopolisacáridos o citocinas tales como TNF e IL- 15 1. La inhibición de la actividad p38, por tanto, predice la capacidad de un medicamento para proporcionar un efecto beneficioso en el tratamiento de enfermedades tales como enfermedad de la arteria coronaria, fallo congestivo del corazón, cardiomiopatía, miocarditis, vasculitis, restenosis, tal como la que ocurre después de angioplastia coronaria, arterioesclerosis, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artíticas, 20 esclerosis múltiple, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), silicosis, sarcosis pulmonar, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, fallo del corazón y cerebro (ictus) que se caracterizan por isquemia y daño por reperfusión, procedimientos quirúrgicos tales como procedimientos de trasplante y rechazo de injertos, bypass cardiopulmonar, injerto de bypass de la arteria coronaria, lesiones del SNC, que incluyen trauma craneal abierto y cerrado, afecciones oculares inflamatorias tales como conjuntivitis y uveitis, fallo renal agudo, glomerulonefritis, enfermedades inflamatorias intestinales, tales como 25 enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades de readsorción de huesos como osteoporosis, diabetes tipo II, piresis, psoriasis, caquexia, enfermedades virales tales como aquellas provocadas por VIH, CMV y Herpes, y malaria cerebral.

En los últimos años, se ha mostrado que p38 incluye un grupo de MAP quinasas designadas p38- α , p38- β , p38- γ 30 y p38- δ . Jiang, Y. et al. J. Biol. Chem. (1996) 271: 17920-17926 describieron la caracterización de p38- β como una proteína de 372 aminoácidos estrechamente relacionada con p38- α . Al comparar la actividad de p38- α con la de p38- β , los autores establecieron que ambas se activan por citocinas proinflamatorias y por estrés ambiental, p38- β se activa preferencialmente por MAP quinasa quinasa-6 (MKK6) y se activa preferencialmente por el factor de transcripción 2, lo que sugería que mecanismos de acción diferentes podían estar asociados con estas formas.

Kumar, S et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. (1997) 235: 533-538 y Stein, B. et al., J. Biol. Chem. (1997) 272: 35 19509-19517 describieron una segunda isoforma de p38- β , p38- β 2, que contiene 364 aminoácidos con 73% de identidad con p38- α . Todas estas publicaciones muestran evidencias de que p38- β se activa por citocinas proinflamatorias y estrés experimental, aunque la segunda isoforma de p38- β descrita, p38- β 2, parece expresarse preferencialmente 40 en el SNC, corazón y músculo esquelético en comparación con la expresión tisular más ubicua de p38- α . Además, se observó que el factor de transcripción 2 (ATF-2) activado es un sustrato mejor para p38- β 2 que para p38- α , lo que sugiere que mecanismos de acción distintos pueden estar asociados a estas formas. El papel fisiológico de p38- β 1 ha sido puesto en duda en las dos últimas publicaciones debido a que no se detecta en tejidos humanos y no muestra una actividad quinasa apreciable con sustratos de p38- α .

La identificación de p38- γ fue descrita por Li, Z. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. (1996) 228:334-340 y la de p38- δ por Wang, X. et al., J. Biol. Chem. (1997) 272: 23668-23674 y por Kumar, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. (1997) 235: 533-538. Los datos sugieren que estas dos isoformas de p38 (γ y δ) representan un grupo único 50 de la familia MAPK en base a su patrón de expresión tisular, a la utilización de sustrato, a la respuesta a estímulos directos e indirectos y a la susceptibilidad a inhibidores de quinasas.

Distintos resultados respecto a la respuesta a drogas dirigidas a la familia p38 como entre p38- α y la posible p38- β 1 o p38- β 2 o ambas fueron descritos por Jiang, Kumar y Stein citados anteriormente así como por Evers, P.A. et al., 55 Chem. and Biol. (1995) 5: 321-328. Una publicación adicional por Wang, Y. et al. J. Biol. Chem. (1998) 273: 2161-2168 sugiere la significación de tales efectos diferenciales. Como apunta Wang, numerosos estímulos, tales como infarto de miocardio, hipertensión, enfermedades valvulares, miocarditis viral y cardiomiopatía dilatada conducen a un incremento del trabajo cardíaco y a un elevado estrés mecánico en los miocardiocitos. Se ha descrito que esto 60 conduce a una respuesta hipertrófica adaptativa la cual, si no se controla, tiene decididamente consecuencias negativas. Wang cita estudios previos que han mostrado que en corazones tratados de reperfusión isquémica, las actividades p38 MAPK son elevadas en asociación con hipertrrofia y muerte celular programada. Wang muestra en la citada publicación que la activación de la actividad p38- β resulta en hipertrrofia, mientras que la activación de la actividad p38- α conduce a apoptosis de los miocitos. Así, la inhibición selectiva de la actividad p38- α comparada con la actividad p38- β será 65 beneficiosa en el tratamiento de afecciones asociadas con fallo cardíaco. Estas afecciones incluyen fallo congestivo del corazón, cardiomiopatía, miocarditis, vasculitis, restenosis vascular, enfermedad valvular, afecciones asociadas con bypass cardiopulmonar, bypass de la arteria coronaria, injertos e injertos vacuulares. Adicionalmente, en la medida que la isoforma α es tóxica en otros tipos celulares musculares, los inhibidores selectivos de α podrían ser útiles en afecciones asociadas con caquexia atribuida a TNF u otras afecciones tales como cáncer, infección o enfermedad autoinmune.

ES 2 274 642 T3

Así, la invención abarca la utilización de compuestos que inhiben selectivamente la actividad de la isoforma p38- α en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento de afecciones asociadas con la activación de p38- α , en particular en aquellas asociadas con hipertrofia cardiaca, isquemia u otras condiciones de estrés ambiental tales como el daño por oxidación, hiperosmolaridad u otros agentes o factores que activan a la quinasa p38- α , o fallo cardiaco, por ejemplo, fallo congestivo del corazón, cardiomiopatía y miocarditis.

La inhibición de TGF- β es útil en el tratamiento de enfermedades fibroproliferativas, en el tratamiento de trastornos vasculares de colágeno, en el tratamiento de enfermedades oculares asociadas con una afección fibroproliferativa, en la descarga de cicatrización excesiva, en el tratamiento de afecciones neurológicas y en otras afecciones que son diana de los inhibidores de TGF- β y en la prevención de cicatrización excesiva que genera y acompaña restenosis tras angioplastia coronaria, en la fibrosis cardiaca que ocurre después de infarto y de fallo progresivo del corazón y en vasculopatía por hipertensión, y en la formación de queloide o cicatrices hipertróficas que ocurren durante la cicatrización de heridas que incluyen las heridas quirúrgicas y las laceraciones traumáticas.

Las afecciones neurológicas que se caracterizan por producción de TGF- β incluyen daño del SNC después de lesiones traumáticas o hipóticas, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Otras afecciones que son potenciales dianas clínicas de inhibidores de TGF- β incluyen mielofibrosis, el engrosamiento tisular que resulta del tratamiento de radiación, poliposis nasal, cirugía de pólipos, cirrosis hepática, y osteoporosis.

Las enfermedades que se benefician de la inhibición de TGF- β incluyen enfermedades cardiovasculares tales como fallo congestivo del corazón, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, o estenosis vascular asociada con arterioesclerosis, tratamiento de angioplastia, o incisiones quirúrgicas o por trauma mecánico; enfermedades renales asociadas con fibrosis y/o esclerosis, que incluyen glomerulonefritis de todas las etiologías, nefropatía diabética, y todas las causas de fibrosis renal intersticial, que incluyen hipertensión, complicaciones de la exposición a drogas tales como la ciclosporina, la nefropatía asociada con VIH, nefropatía de transplante, obstrucción crónica de la uretra; enfermedades hepáticas asociadas con una cicatrización excesiva y esclerosis progresiva, que incluyen cirrosis debida a todas las etiologías, trastornos del árbol biliar, y disfunciones hepática atribuibles a infecciones tales como por el virus de la hepatitis o por parásitos; síndromes asociados a fibrosis pulmonar con la perdida consecuente de intercambio de gases o de la capacidad para trasladar eficientemente el aire dentro y fuera de los pulmones, que incluye el síndrome de dificultad respiratoria en adultos, fibrosis pulmonar idiopática, o fibrosis pulmonar debida a infecciones o agentes tóxicos tales como humo, químicos o alergenos, o enfermedades autoinmunes; todos los trastornos vasculares de colágeno de una naturaleza crónica o persistente que incluyen esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, escleroderma, dermatomiositis, fascitis, síndrome de Raynaud, o afecciones artríticas tales como artritis reumatoide; enfermedades oculares asociadas con estados fibroproliferativos, que incluyen la vitrorretinopatía proliferativa de cualquier etiología o fibrosis asociada con cirugía ocular tal como fijación de la retina, extracción de cataratas, o procedimientos de drenaje de cualquier clase; formación de cicatrices excesiva o hipertrófica en la dermis que ocurre durante la cicatrización de heridas que resultan de heridas traumáticas o quirúrgicas; trastornos del tracto gastrointestinal asociados con inflamación crónica, tales como la enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa o formación de adhesiones como resultado de heridas quirúrgicas o traumáticas, poliposis o estados posteriores a cirugía de pólipos; cicatrización crónica del peritoneo asociada con endometriosis, enfermedad ovárica, diálisis peritoneal, o heridas quirúrgicas; afecciones neurológicas caracterizadas por producción de TGF- β o aumento de sensibilidad a TGF- β , que incluyen estados post-traumáticos o daños por hipoxia; enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; y enfermedades de las articulaciones que implican cicatrización suficiente como para impedir la movilidad o producir dolor, que incluye estados post-mecánicos o trauma quirúrgico, osteoartritis y artritis reumatoide.

La modulación de los sistemas inmune y de inflamación por TGF- β (Wahl *et al.* Immunology Today (1989) 10: 258-61) incluye la estimulación del reclutamiento de leucocitos, de la producción de citocinas y de las funciones efectoras de los linfocitos, y de la inhibición de la proliferación de algunas poblaciones de células T, de la proliferación de células B, de la generación de anticuerpos, y del estallido respiratorio de monocitos. TGF- β es un estimulador del exceso de producción de proteínas de la matriz extracelular, que incluyen fibronectina y colágeno. También inhibe la producción de enzimas que degradan estas proteínas de la matriz. El efecto neto es la acumulación de tejido fibroso que es lo que caracteriza a las enfermedades fibroproliferativas.

TGF- β es activo como homodímero, pero se sintetiza y secreta de las células como un complejo latente inactivo del homodímero maduro y proregiones, llamado proteína de latencia asociada (LAP). Estas proteínas se unen unas a otras a través de interacciones no covalentes (Lyons and Moses, Eur. J. Biochem. (1990) 187: 467). A menudo, LAP está unido por un puente disulfuro a productos génicos distintos, llamados proteínas latentes de unión a TGF- β o LTBPs. Estas formas latentes proporcionan estabilidad a la citocina madura y una forma de dirigirla a la matriz extracelular y a las superficies celulares (Lawrence, Eur. Cytokine Network (1996) 7: 363-74). La activación del complejo de latencia ocurre después de la secreción por las células y se cree que resulta de la acción de proteasas, tales como la plasmina (Munger *et al.*, Kidney Intl. (1997) 51: 1376-82), sobre LAP, de la unión de trombospondina-1 (Crawford *et al.* Cell (1998) 93: 1159-70), y de la unión a la integrina v6 (Munger *et al.* Cell (1999) 319-28).

Además de v6 hay una variedad de proteínas de la superficie celular/receptores que transducen las señales iniciadas por la unión del ligando TGF- β a sus receptores. Estos incluyen los tipos I, II, III, IV y V. Los de tipo IV sólo están

ES 2 274 642 T3

presentes en la glándula pituitaria mientras que otros son ubicuos. Las afinidades de unión de las tres isoformas a los receptores de tipo I y II difieren de forma que estos dos receptores unen a TGF- β 1 y TGF- β 3 [?] más fuertemente que a TGF- β 2 (Massague, Cell (1992) 69: 1067-70).

5 El receptor tipo IV o endoglina tiene un perfil de unión a las isoformas similar en contraste con el receptor tipo III, betaglicano, que une igualmente bien a las tres isoformas (Wang *et al.*, Cell (1991) 67: 797-805; López-Casillas, Cell (1991) 67: 785-95). El receptor tipo V une IGFBP-3 y se piensa que tiene un dominio de actividad quinasa similar a los receptores tipo I y II. El clonaje de los receptores de tipo I y tipo II demostró la existencia de dominios quinasa serina/treonina citoplásmicos (Wrana *et al.*, Cell (1992) 71: 1003-14; Lin *et al.*, Cell (1992) 68: 775-85; *Ibid.* 71: 1069; Massague, Cell (1992) 69: 1067-70). La iniciación de la ruta de señalización de TGF- β resulta de la unión del ligando TGF- β al dominio extracelular del receptor tipo II (Massague, Ann. Rev. Biochem. (1998) 67: 753-91). Posteriormente, el receptor unido recluta al receptor tipo I en un complejo multimérico de membrana, en el que el receptor quinasa tipo II constitutivamente activo fosforila y activa al receptor quinase tipo I. La función del receptor quinasa tipo I es fosforilar a un receptor asociado a un cofactor de transcripción, smad-2/3, liberándose el mismo en el citoplasma donde se une a smad-4. Este complejo smad se transloca al núcleo, se asocia con un cofactor de unión a ADN, tal como Fast-1, se une a regiones enhancer de genes específicos, y activa la transcripción. La expresión de estos genes conduce a la síntesis de reguladores del ciclo celular que controlan respuestas proliferativas o proteínas de matriz extracelular que median señalización desde fuera hacia dentro de la célula, adhesión celular, migración y comunicación intercelular.

20 La forma de administración y la formulación de los compuestos útiles en la invención, y de sus compuestos relacionados, dependerá de la naturaleza de la afección, de la severidad de la afección, del individuo particular que va a ser tratado, y del juicio del médico; la formulación dependerá de la forma de administración. Como los compuestos de la invención son moléculas pequeñas, se administrarán convenientemente por administración oral mediante 25 su combinación con excipientes farmacéuticamente adecuados para formar tabletas, cápsulas, jarabes y similares. Las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden incluir compuestos menores tales como tampones, agentes de sabor y similares. Generalmente, la cantidad de ingrediente activo en la formulación estará en el intervalo de 5%-95% de la formulación total, pero se permite una amplia variación dependiendo del vehículo. Vehículos apropiados incluyen sacarosa, pectina, magnesio, estearato, lactosa, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua, y similares.

30 Los compuestos útiles en la invención se pueden administrar también mediante supositorios u otros vehículos que atraviesen la mucosa. Generalmente, estas formulaciones incluirán excipientes que faciliten el paso del compuesto a través de la mucosa tales como detergentes farmacéuticamente aceptables.

35 Los compuestos se pueden administrar tópicamente, para afecciones tópicas tales como psoriasis, o en una formulación diseñada para que penetre en la piel. Estas incluyen lociones, cremas, pomadas y similares que se pueden formular por procedimientos conocidos.

40 Los compuestos se pueden administrar también mediante inyección, que incluye inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Las formulaciones típicas para tales usos son formulaciones líquidas en vehículos isotónicos tales como solución de Hank o solución de Ringer.

45 Formulaciones alternativas incluyen pulverizadores nasales, formulaciones liposomales, formulaciones de liberación lenta, y similares, como se conoce en el campo.

50 Se puede utilizar cualquier formulación adecuada. Un compendio de formulaciones conocidas en el campo se encuentra en la última edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA. La referencia a este manual es rutinaria en el campo.

55 Las dosis de los compuestos de la invención dependerán de numerosos factores que variarán de paciente a paciente. Sin embargo, se cree que generalmente, la dosis oral diaria utilizará 0,001-100 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de 0,01-50 mg/kg y más preferiblemente de 0,01 mg/kg-10 mg/kg. El régimen de dosificación variará, sin embargo, dependiendo de las afecciones que sean tratadas y del juicio del médico.

60 Se debe apreciar que los compuestos de fórmula (1) se pueden administrar como ingredientes activos individuales, o como mezclas de diversas formas de realización de esta fórmula. Además, los inhibidores de la p38 quinasa o TGF- β , y los inhibidores dobles de p38 quinasa y TGF- β quinasa, se pueden utilizar como agentes terapéuticos simples o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los fármacos que se pueden combinar útilmente con estos compuestos incluyen corticosteroides naturales o sintéticos, particularmente prednisona y sus derivados, anticuerpos monoclonales dirigidos a células del sistema inmune, anticuerpos o receptores solubles o proteínas de fusión de receptores dirigidos a citocinas inmunes o no inmunes, y a pequeñas moléculas inhibidoras de la división celular, síntesis de proteínas, o a la transcripción o traducción de ARNm, o inhibidores de la diferenciación o activación de células inmunes.

65 Como se implicó anteriormente, aunque los compuestos de la invención se pueden utilizar en humanos, ellos están también disponibles para su uso en veterinaria en el tratamiento de sujetos animales.

ES 2 274 642 T3

Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar pero no de limitar la invención.

Ejemplo 1

5 Síntesis de 4-(4-piridilamino)-2-fenil quinazolina

Este ejemplo ilustra el Esquema de Reacción 1.

- A. 1 equivalente de 4-cloro-2-fenil quinazolina se trató con 1 equivalente de 4-aminopiridina y 1 equivalente de carbonato potásico en dimetilformamida (DMF), bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío hasta obtener un aceite. Este material crudo se disolvió en acetato de etilo y se sometió a cromatografía utilizando hexano:acetato de etilo:metanol 8:2:0,5 hasta obtener un producto sólido. El análisis por espectrometría de masas por impacto de electrones (EIMS) dio un ión molecular que correspondía al peso molecular calculado del compuesto del título.
- B. Utilizando el procedimiento del párrafo A del ejemplo pero sustituyendo los materiales de partida mostrados en la Tabla 1 a continuación por 4-aminopiridina, se obtuvieron las quinazolinas correspondientes mostradas en la tabla.

20

Tabla 1

Sustituido por 4-amino piridina	Producto obtenido
3-amino piridina	2-fenil-4-(3-piridilamino)-quinazolina
2-amino piridina	2-fenil-4-(2-piridilamino)-quinazolina
4-aminometil piridina	2-fenil-4-(2-(4-piridil)metilamino)-quinazolina
3-aminometil piridina	2-fenil-4-(2-(3-piridil)metilamino)-quinazolina
2-aminometil piridina	2-fenil-4-(2-(2-piridil)metilamino)-quinazolina

35

Ejemplo 2

Síntesis de 4-(4-piridilamino)-2-(4-clorofenil)quinazolina

Este ejemplo ilustra el Esquema de Reacción 2.

- A. 4-Cloro-2-(4-clorofenil)quinazolina: se resuspendió 1 equivalente de 4-hidroxi-2-(4-clorofenil)quinazolina en cloroformo y se trató con 12 equivalentes de cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetil formamida, bajo reflujo durante 4 horas. Despues de eliminar los solventes bajo presión reducida, se obtuvo un sólido que se analizó por cromatografía en capa fina y por EIMS y se encontró que era 4-cloro-2-(4-clorofenil)quinazolina.

- B. 4-(4-piridilamino)-2-(4-clorofenil)quinazolina: 1 equivalente de 4-cloro-2-(4-clorofenil)quinazolina se trató con 1 equivalente de 4-aminopiridina y 1 equivalente de carbonato potásico en dimetilformamida (DMF), bajo reflujo durante 4 horas, como se describió en el Ejemplo 1. La mezcla de reacción se trató como en el Ejemplo 1 y se confirmó el producto final por EIMS.

Ejemplo 3

55 Síntesis de 4-(4-pirilamino)-2-(4-fluorofenil)quinazolina

Este ejemplo ilustra el Esquema de Reacción 3.

- A. 4-Fluorobenzoyl antranilamida: 1 equivalente de antranilamida se disolvió en cloroformo/piridina (1:1) y se trató con 1,1 equivalente de cloruro de 4-fluorobenzozoilo durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo vacío. El residuo se obtuvo en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1N de carbonato sódico, 10% de ácido clorhídrico en agua, una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La concentración de la capa de acetato de etilo dio un sólido blanco que se vio que era homogéneo por cromatografía en capa fina (TLC) y se confirmó por EIMS.

65

- B. 4-Hidroxi-2-(4-fluorofenil)quinazolina: 1 equivalente de 4-fluorobenzoyl antranilamida, del párrafo A, se disolvió en etanol y se le añadieron 3,0 equivalentes de una solución acuosa 10N de hidróxido sódico y la solución resultante se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concen-

ES 2 274 642 T3

tró por vacío. El residuo se disolvió en un exceso de agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se formó un precipitado blanco tras la acidificación. Este precipitado se filtró y se lavó extensivamente con agua. El sólido se secó posteriormente bajo alto vacío en presencia de un desecante. Se vio que el sólido era homogéneo mediante TLC y se confirmó el producto por EIMS.

5 C. 4-Cloro-2-(4-fluorofenil)quinazolina: 1 equivalente de 4-hidroxi-2-(4-fluorofenil) quinazolina, del párrafo B, se resuspendió en cloroformo y se trató con 12 equivalentes de cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetil formamida, bajo reflujo durante 4 horas. Después de eliminar los solventes bajo presión reducida se obtuvo un sólido que se analizó por TLC. Mediante EIMS se confirmó el producto deseado.

10 D. 4-(4-pirilamino)-2-(4-fluorofenil)quinazolina: 4-cloro-2-(4-fluorofenil)quinazolina del párrafo C se hizo reaccionar como en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 4

15 *Síntesis de 2-Fenil-4-(3-metoxianilinilo)quinazolina*

20 2 equivalentes de 4-cloro-2-fenilquinazolina, 2 equivalentes de 3-metoxianilinilo y 2 equivalentes de carbonato potásico se disolvieron en 10 ml de isopropanol y se mantuvieron con reflujo durante 2 horas. El producto precipitado formado se filtró y se lavó con agua. La recristalización en metanol proporcionó el producto como un sólido blanco que se vio que era homogéneo mediante cromatografía en capa fina (TLC) y se confirmó por EIMS.

Ejemplo 5

25 *Síntesis de 4-(4-Metoxibencil-4-piridilamino)-2-fenil quinazolina*

30 1 equivalente de 4-(4-pirilamino)-2-fenil quinazolina se disolvió en acetona de grado reactivo, y se le añadieron 5 equivalentes de hidróxido potásico y 1,5 equivalentes de cloruro de 4-metoxibencilo. La mezcla se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. Después de su enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró y en residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar un aceite. Este material crudo se disolvió en acetato de etilo y se sometió a cromatografía como en el Ejemplo 1. El producto se confirmó por EIMS.

Ejemplo 6

35 *Compuestos preparados de la invención*

40 Los compuestos en la Tabla 2 mostrada a continuación se han preparado utilizando los esquemas de reacción y los procedimientos ejemplares establecidos aquí. En los compuestos de la Tabla 2, Z⁵-Z⁸ son CH y Z³ es N; esto es, estos son todos derivados de quinazolina por sí mismos. La tabla enumera así las formas de realización de L, Ar y R³.

45 (Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

Tabla 2

No de Compuesto	L	Ar'	R ³
1	NH	4-piridilo	2-clorofenilo
2	NH	4-piridilo	2,6-diclorofenilo
3	NH	4-piridilo	2-metilfenilo
4	NH	4-piridilo	2-bromofenilo
5	NH	4-piridilo	2-fluorofenilo
6	NH	4-piridilo	2,6-difluorofenilo
7	NH	4-piridilo	fenilo
8	NH	4-piridilo	4-fluorofenilo
9	NH	4-piridilo	4-metoxifenilo
10	NH	4-piridilo	3-fluorofenilo
11*	N*	4-piridilo	fenilo
12†	N†	4-piridilo	fenilo
13	NHCH ₂	4-piridilo	fenilo
14	NHCH ₂	4-piridilo	4-clorofenilo
15	NH	3-piridilo	fenilo
16	NHCH ₂	2-piridilo	fenilo
17	NHCH ₂	3-piridilo	fenilo
18	NHCH ₂	2-piridilo	fenilo

45

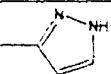
50

55

60

65

ES 2 274 642 T3

19	NHCH ₂ CH ₂	2-piridilo	fenilo
20	NH	6-pirimidinilo	fenilo
21	NH	2-pirimidinilo	fenilo
22	NH	fenilo	fenilo
23	NHCH ₂	fenilo	3-clorofenilo
24	NH	3-hidroxifenilo	fenilo
25	NH	2-hidroxifenilo	fenilo
26	NH	4-hidroxifenilo	fenilo
27	NH	4-indolilo	fenilo
28	NH	5-indolilo	fenilo
29	NH	4-metoxifenilo	fenilo
30	NH	3-metoxifenilo	fenilo
31	NH	2-metoxifenilo	fenilo
32	NH	4-(2-hidroxietil)fenilo	fenilo
33	NH	3-cianofenilo	fenilo
34	NHCH ₂	2,5-difluorofenilo	fenilo
35	NH	4-(2-butil)fenilo	fenilo
36	NHCH ₂	4-dimetilaminofenilo	fenilo
37	NH	4-piridilo	ciclopentilo
38	NH	2-piridilo	fenilo
39	NHCH ₂	3-piridilo	fenilo
40	NH	4-pirimidilo	fenilo
41 [‡]	N [‡]	4-piridilo	fenilo
42	NH	p-aminometilfenilo	fenilo
43	NHCH ₂	4-aminofenilo	fenilo
44	NH	4-piridilo	3-clorofenilo
45	NH	fenilo	4-piridilo
46	NH		fenilo
47	NH	4-piridilo	t-butilo
48	NH	2-bencilamino-3-piridilo	fenilo
49	NH	2-bencilamino-4-piridilo	fenilo
50	NH	3-benciloxifenilo	fenilo
51	NH	4-piridilo	3-aminofenilo
52	NH	4-piridilo	4-piridilo

53	NH	4-piridilo	2-naftilo
54		4-piridilo	fenilo
55		fenilo	fenilo
10 56		2-piridilo	fenilo
57	NHCH ₂ CH ₂		fenilo
15 58	no está presente		fenilo
20 59	no está presente		fenilo
25 60	NH	4-piridilo	ciclopropilo
61	NH	4-piridilo	2-trifluorometilfenilo
25 62	NH	4-aminofenilo	fenilo
30 63	NH	4-piridilo	ciclohexilo
35 64	NH	3-metoxifenilo	2-fluorofenilo
65	NH	4-metoxifenilo	2-fluorofenilo
66	NH	4-pirimidinilo	2-fluorofenilo
35 67	NH	3-amino-4-piridilo	fenilo
68	NH	4-piridilo	2-bencilaminofenilo
40 69	NH	2-bencilaminofenilo	fenilo
70	NH	2-bencilaminofenilo	4-cianofenilo
71	NH	3'-ciano-2-bencilaminofenilo	fenilo

45 *R¹ = 2-propilo†R¹ = 4-metoxifenilo‡R¹ = 4-metoxibencilo.50 Los compuestos 1-37 en la Tabla 2 se han establecido en términos de porcentaje de inhibición de la actividad p38- α en presencia de una concentración 15 μ M (ver Ejemplo 7). El porcentaje de inhibición para todos estos compuestos se puede medir y para algunos compuestos alcanza el 100%.55 Los compuestos en la Tabla 3 contienen modificaciones del núcleo de quinazolina como se muestra. Estos compuestos se han preparado y analizado por su capacidad para inhibir TGF- β y/o p38- α quinasa. Todos los compuestos en la Tabla 3 son formas de realización de la fórmula (1) en la que Z³ es N y Z⁶ y Z⁷ representan CH. En todos los casos está presente el grupo de unión, L, y es NH.

Tabla 3				
No de Compuesto	Z ⁵	Z ⁸	Ar'	R ³
72	CH	N	4-piridilo	2-fluorofenilo
73	CH	N	4-piridilo	2-clorofenilo
74	CH	N	4-piridilo	fenilo
75	N	N	4-piridilo	fenilo
76	N	CH	4-piridilo	fenilo

Se prepararon compuestos adicionales en los que el anillo A contenía CR² en Z⁶ o Z⁷ en los que R² no es H. Estos compuestos, que son todos derivados de la quinazolina, en los que L es NH y Ar' es 4-piridilo se muestran en la Tabla 4. En la Tabla 4, el porcentaje de inhibición se midió a una concentración 15 μM del compuesto (o a 1 μM del compuesto como se indica). Ver Ejemplo 7. Se observaron inhibiciones por encima del 90%.

Tabla 4		
No de Compuesto	R ³	CR ² como se indica
77	2-clorofenilo	6,7-dimetoxi
78	2-fluorofenilo	6-nitro
79	2-fluorofenilo	6-amino
80**	2-fluorofenilo	7-amino
81**	2-fluorofenilo	6-(3-metoxibencilamino)
82**	2-fluorofenilo	6-(4-metoxibencilamino)
83	2-fluorofenilo	6-(2-isobutilamino)
84	2-fluorofenilo	6-(4-metilmercaptobencilamino)
85	2-fluorofenilo	6-(4-metoxibenzoilamino)
86	4-fluorofenilo	7-amino
87	4-fluorofenilo	7-(3-metoxibencilamino)

** Analizados a 1 μM.

Ejemplo 7

Ensayo de inhibición de la p38 quinasa

Los compuestos que se iban a analizar se solubilizaron en DMSO y se diluyeron en agua a la concentración deseada. La p38 quinasa se diluyó a 10 μg/ml en un tampón que contenía 20 mM MOPS, pH 7,0, 25 mM beta-glicerol fosfato, 2 mg/ml de gelatina, 0,5 mM EGTA y 4mM DTT.

La reacción se llevó a cabo mezclando 20 μl del compuesto bajo análisis con 10 μl de un cóctel de sustrato que contenía 500 μg/ml del péptido sustrato y 0,2 mM ATP (+200 μCi/ml gamma ³²P-ATP) en un tampón de ensayo 4x. La reacción se inició por la adición de 10 μl de p38 quinasa. Las condiciones finales del ensayo fueron 25 mM MOPS, pH 7,0, 26,25 mM beta-glicerol fosfato, 80 mM KCl, 22 mM MgCl₂, 3 mM MgSO₄, 1 mg/ml de gelatina, 0,625 mM EGTA, 1mM DTT, 125 μg/ml del péptido sustrato, 50 μM ATP y 2,5 μg/ml de enzima. Después de una incubación de 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se paró por la adición de 10 μl de 0,25 M ácido fosfórico por reacción.

ES 2 274 642 T3

Una porción de la reacción se depositó en un papel de fosfocelulosa P81, los filtros se secaron durante 2 minutos y posteriormente se lavaron 4x en 75 mM H₃PO₄. Los filtros se aclararon brevemente en 95% de etanol, se secaron, y se colocaron en viales de centelleo con un cóctel de centelleo líquido.

5 Alternativamente, el sustrato se marca con biotina previamente y las reacciones resultantes se depositan en piezas cuadradas de filtro con estreptavidina SAMTM (Promega). Los filtros se lavan 4x en 2M NaCl, 4x en 2M NaCl con 1% de ácido fosfórico, 2x en agua y brevemente en 95% de etanol. Los cuadrados de filtro se secan y se colocan en viales de centelleo con cóctel de centelleo líquido.

10 Las cuentas incorporadas se determinan en un contador de centelleo. La actividad relativa de la enzima se calcula sustrayendo las cuentas del fondo (cuentas medidas en ausencia de enzima) de cada resultado, y comparando las cuentas resultantes con aquellas obtenidas en ausencia de inhibidor.

15 Los valores IC₅₀ se determinaron con representaciones ajustadas a una curva con paquetes de software. Los valores de IC₅₀ aproximados se calcularon utilizando la fórmula

$$IC_{50} (ap) = A \times i / (1 - A)$$

20 en la que A = actividad relativa e i = concentración total de inhibidor.

Los compuestos en la Tabla 5 tienen IC₅₀ en el intervalo de 0,1-1,5 μM frente a p38-α:

Tabla 5

No de Compuesto	Nombre del Compuesto
16	2-fenil-4-(4-piridilmetilamino)-quinazolina
7	2-fenil-4-(4-piridilamino)-quinazolina
8	2-(4-fluorofenil)-(4-piridilamino)-quinazolina
1	2-(2-clorofenil)-(4-piridilamino)-quinazolina
30	2-fenil-4-(3-metoxianilinil)-quinazolina
5	2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina
4	2-(2-bromofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina
3	2-(2-metilfenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina
79	2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-amino quinazolina

45 Los compuestos 5 y 7 se analizaron por su especificidad por p38 estableciendo su capacidad para inhibir otras quinasas. Estos compuestos se analizaron a 50 μM y eran solubles a 250 μM en 5% de DMSO/95% de agua. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6
IC₅₀(ap) - μM

Compuesto	P38-γ	JNK1	PKA	PKC	DNA-dep PK (PKD)	cck2	EGF-R
5	227	167	>250	>100	120	245	4,2
7	>300	>300	310	>500	240	>500	34

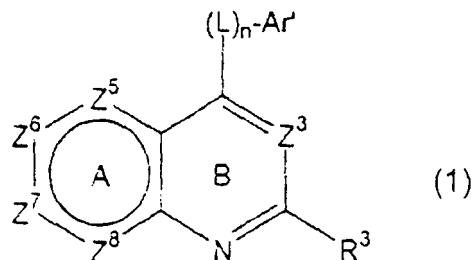
En la Tabla 6, el compuesto 5 es 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina y el compuesto 7 es 2-fenil-4-(4-piridilamino)-quinazolina.

65 Como se observa en la Tabla 6, estos compuestos son altamente específicos de p38α. Además, estos compuestos se evaluaron con respecto a p38-β y dieron una curva que se ajustaba a los valores de IC₅₀ como sigue: Compuesto 5: 0,928 μM; Compuesto 7: 3,65 μM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

5



10

15

en la que R^3 comprende un resto aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido;

20 cada Z es CR^2 o N, en la que no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en la que dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N;

25 cada R^2 es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20C) que contiene de 0-5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, con la condición de que cuando Z^6 y Z^7 sean ambos CR^2 , los grupos R^2 no sean ambos metoxi.

25

30 L es un grupo de unión de fórmula $S(CR^2_2)_m$, $-NR^1SO_2(CR^2_2)_l$, $NR^1(CR^2_2)_m$, $NR^1CO(CR^2_2)_l$, ó $OCO(CR^2_2)_l$, en la que l es de 0-3 y m es de 0-4, R^1 es H, acilo, alquilo, arilacilo o arilalquilo en el que el resto arilo puede estar sustituido o reemplazado por de 1-3 grupos que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38a y/o la actividad $TGF-\beta$ qualitativamente intacta;

30

35 n es 1; y

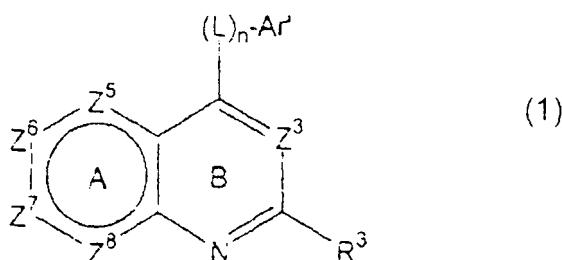
Ar' es un resto monocíclico o aromático o heteroaromático fusionado sustituido opcionalmente con de 1-3 sustituyentes que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad $TGF-\beta$ qualitativamente intacta, en el 2 de dichos sustituyentes pueden formar un anillo alifático cíclico, opcionalmente heterocíclico, de 5-7 miembros; o

40 una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

40

2. Un compuesto de la fórmula:

45



50

50

55 en la que R^3 comprende un resto aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido;

55

cada Z es CR^2 o N, en la que no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en el que dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N;

60 cada R^2 es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20C) que contiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, con la condición de que cuando Z^6 y Z^7 sean ambos CR^2 , los grupos R^2 no sean ambos metoxi.

65 L es un grupo de unión de la fórmula $S(CR^2_2)_m$, $-NR^1SO_2(CR^2_2)_l$, $NR^1(CR^2_2)_m$, $NR^1CO(CR^2_2)_l$, ó $OCO(CR^2_2)_l$, en el que l es de 0-3 y m es de 0-4, en el que R^1 es H, acilo, alquilo, arilacilo o arilalquilo en el que el resto arilo se puede o no sustituir por de 1-3 grupos que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad $TGF-\beta$ qualitativamente intacta;

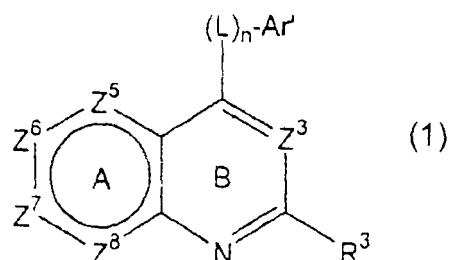
ES 2 274 642 T3

n es 1; y

5 Ar' es un sistema monocíclico o anillo aromático o heteroaromático fusionado sustituido opcionalmente con de 1-3 sustituyentes que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β qualitativamente intacta;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

10 3. Un compuesto de la fórmula:



en la que R³ es un resto aromático o heteroaromático sustituido o no sustituido;

25 cada Z es CR² o N, en la que no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en la que dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N;

30 cada R² es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20 C) que contiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, con la condición de que cuando Z⁶ y Z⁷ sean ambos CR², los grupos R² no sean ambos metoxi.

L en un grupo de unión;

n es 0 ó 1; y

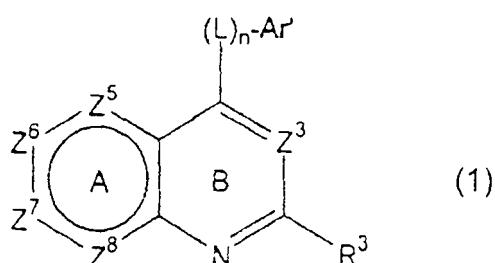
35 Ar' es un resto monocíclico o anillo aromático o heteroaromático fusionado sustituido opcionalmente con de 1-3 sustituyentes que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β qualitativamente intacta;

40 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;

45 4. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en el que R³ es un resto aromático o heteroaromático que no está sustituido o está sustituido con de 1-3 sustituyentes.

50 5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que dichos sustituyentes están seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCNR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C) y con respecto a cualquier resto arilo o heteroarilo, dicho grupo incluye adicionalmente alquilo (1-6C).

55 6. Un compuesto de la fórmula:



65 en la que R³ es un sustituyente que no interfiere;

cada Z es CR² o N, en la que no más de dos posiciones Z en el anillo A son N, y en la que dos posiciones Z adyacentes en el anillo A no pueden ser N;

ES 2 274 642 T3

cada R² es independientemente un H, halo o un residuo hidrocarbilo (1-20C) que contiene de 0 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, con la condición de que cuando Z⁶ y Z⁷ sean ambos CR², los grupos R² no sean ambos metoxi.

5 L en un grupo de unión;

n es 0 ó 1; y

10 Ar' es un residuo de un resto alifático cíclico, heteroalifático cíclico, aromático o heteroaromático sustituido opcionalmente con de 1-3 sustituyentes que dejan la capacidad del compuesto para inhibir la actividad p38- α y/o la actividad TGF- β qualitativamente intacta;

en la que Z⁶ y Z⁷ son CR² y al menos uno de Z⁵ y Z⁸ es N;

15 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 6 en el que dichos sustituyentes sobre Ar' sustituido se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquiarilo, aroilo, N-arilo, NH-alquilarilo, NH-aroilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, 20 -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, opcionalmente sustituidos, en el que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C),

25 y en el que cualquier grupo arilo o aroilo sobre dichos sustituyentes se puede sustituir adicionalmente por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independiente- mente H o alquilo (1-4C).

30 8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que Ar' es fenilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 4-pirimidilo, indolilo, iso-quinolilo, quinolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, o imidazolilo, todos los cuales se pueden sustituir opcionalmente.

35 9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que cada R² es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo o heteroformas del mismo o es arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, cada uno de ellos no sustituido o sustituido con de 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquiarilo, aroilo, N-arilo, NH-alquilarilo, NH-aroilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C),

40 y en el que cualquier grupo arilo o aroilo sobre dichos sustituyentes se puede sustituir adicionalmente por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independiente- mente H o alquilo (1-4C), o

45 R² se selecciona entre el grupo constituido por halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -NRSOR, -NRSO₂R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independientemente H o alquilo (1-4C).

50 10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que dichos sustituyentes sobre R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por R⁴, halo, OR⁴, NR⁴₂, SR⁴, -OOCR⁴, -NROCR⁴, -COOR⁴, R⁴CO, -CONR⁴₂, -SO₂NR⁴₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R⁴ es independientemente H, o alquilo (1-6C) opcionalmente sustituido, o arilalquilo (7-12) opcionalmente sustituido y en el que dos R⁴ o dos sustituyentes sobre dicho alquilo o arilalquilo tomados juntos pueden formar un anillo alifático fusionado de 5-7 miembros.

55 11. El compuesto de las reivindicaciones 3 ó 6 en el que L es S(CR²)_m, -NR¹SO₂(CR²)_l, SO₂(CR²)_m, SO₂NR¹(CR²)_l, NR¹(CR²)_m, NR¹CO(CR²)_l, O(CR²)_m, o OCO(CR²)_l,

60 R¹ es H, alquilo o arilalquilo en el que el resto arilo se puede sustituir por de 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquiarilo, aroilo, N-arilo, NH-alquilarilo, NH-aroilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independiente- mente H o alquilo (1-4C);

65 y en el que cualquier grupo arilo o aroilo sobre dichos sustituyentes se puede sustituir adicionalmente por alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, OR, NR₂, SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -NRCOR, -NRCONR₂, -NRCOOR, -NRSOR, -NRSO₂R, -OCONR₂, RCO, -COOR, -SO₃R, -CONR₂, SO₂NR₂, CN, CF₃ y NO₂, en el que cada R es independiente- mente H o alquilo (1-4C); y

R² es como se define en la reivindicación 9.

ES 2 274 642 T3

12. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 que se selecciona entre el grupo constituido por

2-fenil-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

5 2-(2-bromofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

2-(2-clorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

10 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

2-(2-metilfenil)-2-(4-piridilamino)-quinazolina;

15 2-(4-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

2-(3-metoxianilinilo)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

2-(2,6-diclorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

20 2-(2,6-dibromofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

2-(2,6-difluorofenil)-4-(4-piridilamino)-quinazolina;

2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-nitroquinazolina;

25 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-aminoquinazolina;

2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-7-aminoquinazolina;

30 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-(3-metoxibencilmínamo)-quinazolina;

2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-(4-metoxibencilmínamo)-quinazolina;

35 2-(2-fluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-(2-isobutilamino)-quinazolina; y

2-(2-difluorofenil)-4-(4-piridilamino)-6-(4-metilmercaptobencilmínamo)-quinazolina.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 14. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la manufactura de un medicamento para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de fallo congestivo del corazón, cardiomiopatía, miocarditis, vasculitis, restenosis vascular, enfermedad valvular, afecciones asociadas con bypass cardiopulmonar, bypass de la arteria coronaria, injertos e injertos vaculares, caquexia atribuida a cáncer, infección o enfermedad autoinmune, hiper-

45 trofia cardiaca, isquemia, estrés ambiental debido a daño por oxidación o hiperosmolaridad, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gótosa, otras afecciones reumáticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram-negativa, síndrome de choque tóxico, asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, ictus, daño por reperfusión, daño del SNC, psoriasis, restenosis, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcosis pulmonar, enfermedades de reabsorción de huesos, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pirosis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, fibrosis intersticial

50 renal, fibrosis renal en pacientes transplantados que reciben ciclosporina, nefropatía asociada a VIH, esclerosis sistémica progresiva, polimiositis, escleroderma, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, morfea, síndrome de Raynaud, fibrosis asociada con el síndrome de dificultad respiratoria en adultos, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis cardíaca, formación de queloides, cicatrización hipertrófica, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, artritis reumatoide, desprendimiento de retina, cataratas, glaucoma, cicatrización excesiva, daño del SNC,

55 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, mielofibrosis, engrosamiento tisular, poliposis nasal, un pólipos, cirrosis hepática u osteoporosis.

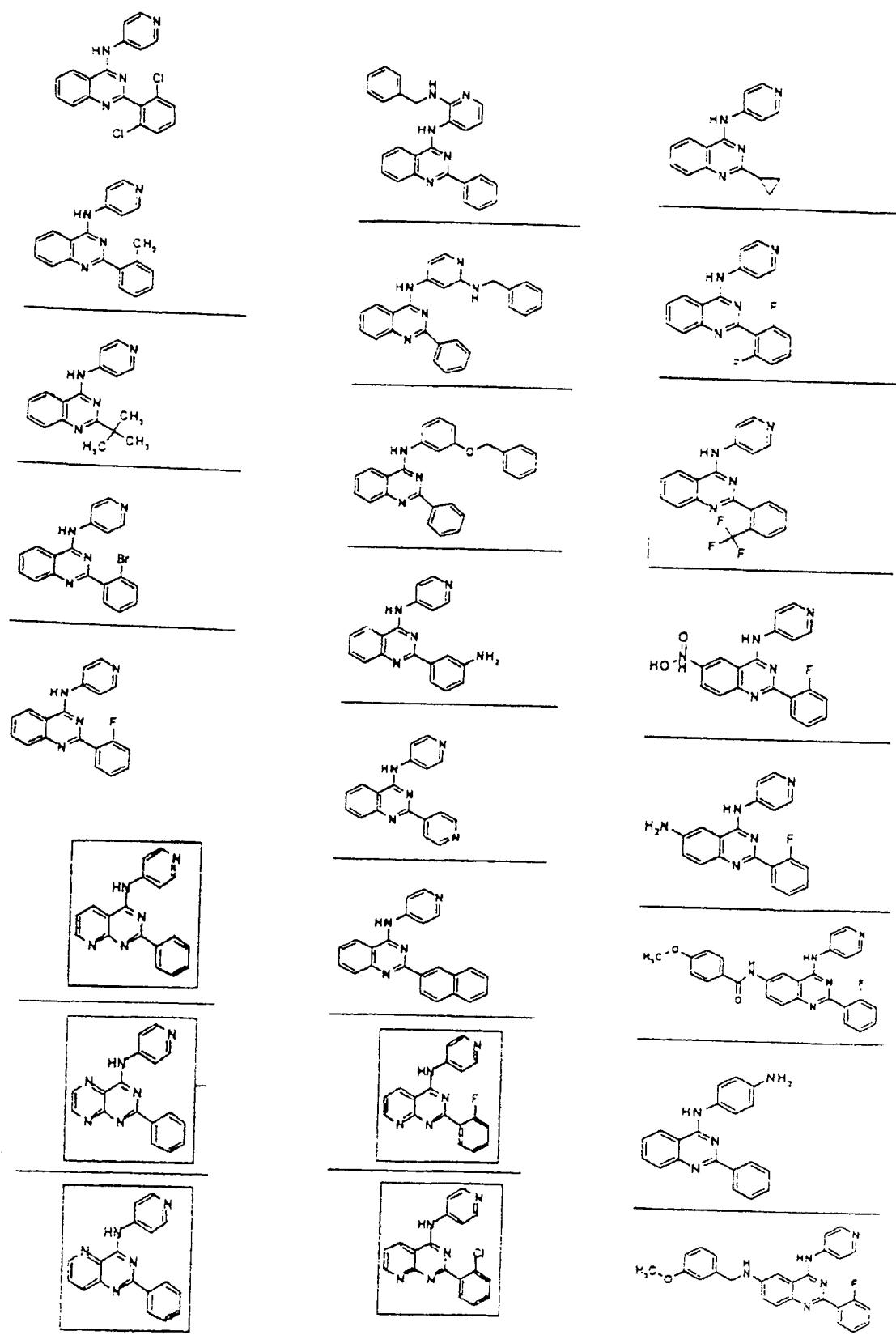


Figura 1A

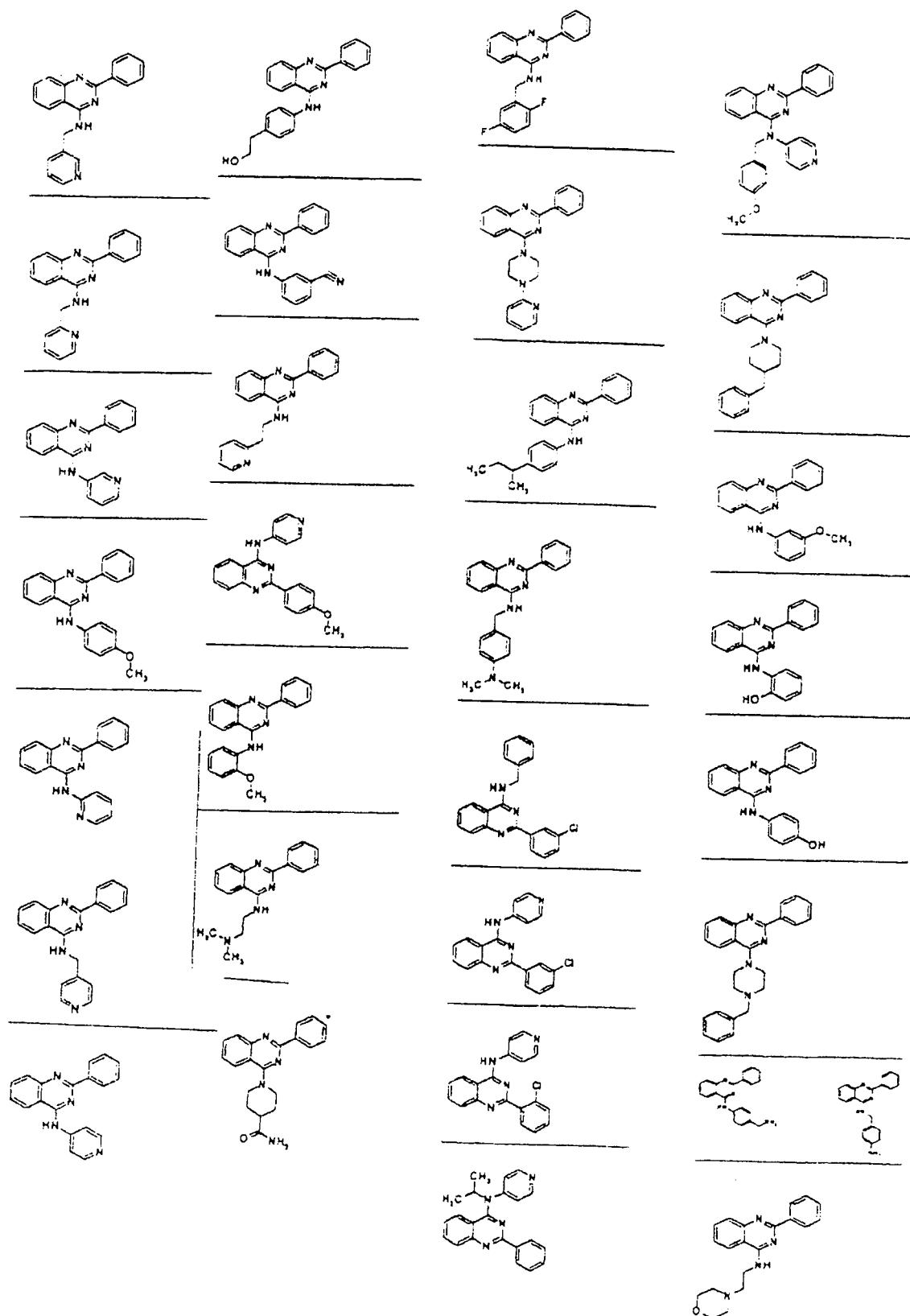


Figura 1B

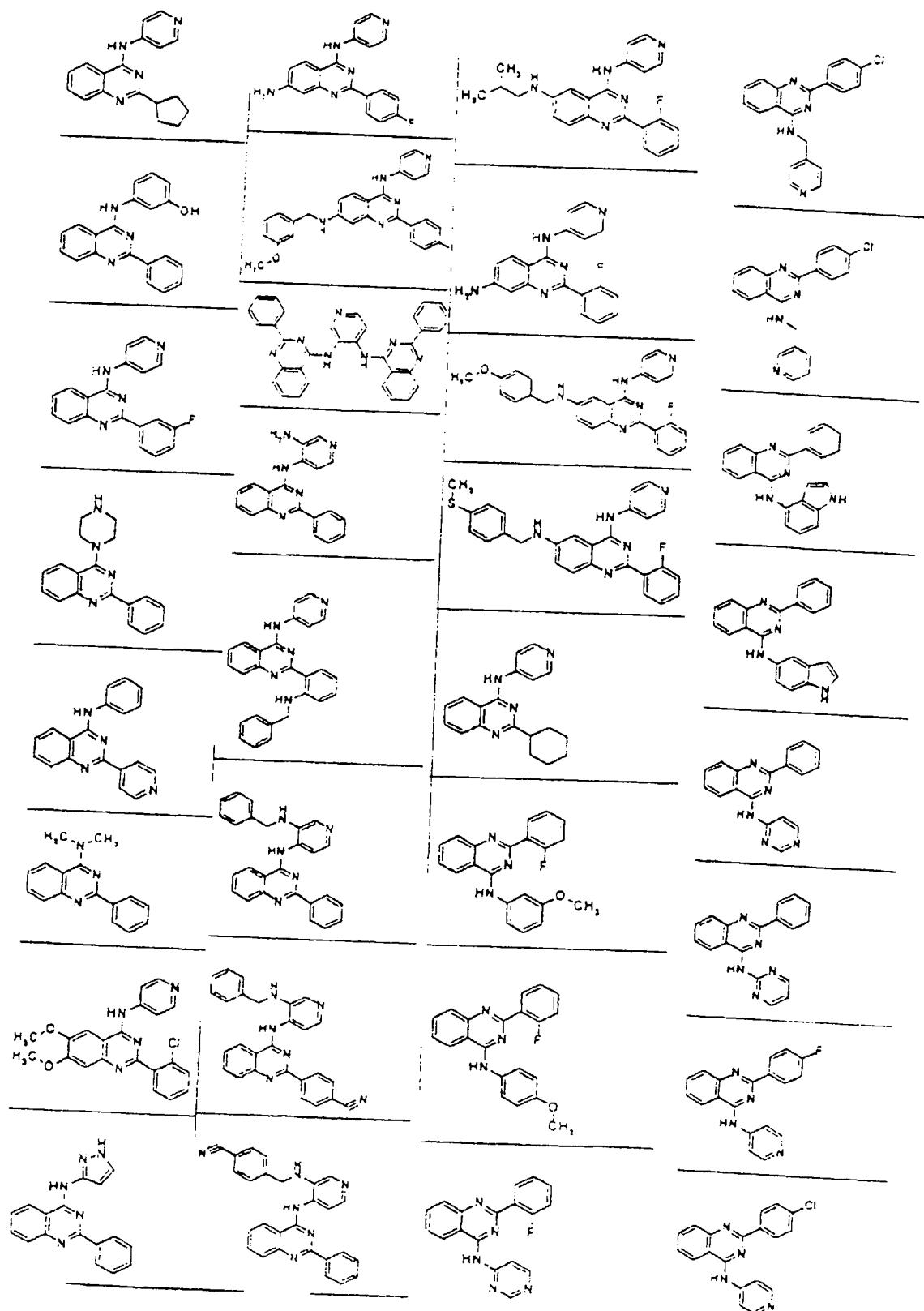


Figura 1C