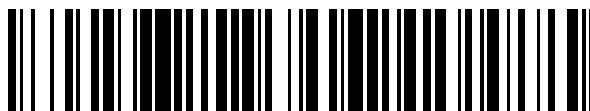


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 463**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4245** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09010209 .6**  
96 Fecha de presentación: **03.05.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2133348**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **COMPUESTOS DE PIRAZOL - AMIDA SUSTITUIDOS CON ARILO ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA.**

30 Prioridad:  
**01.05.2003 US 467029 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2011**

73 Titular/es:  
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD  
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**Dyckman, Alaric;  
Das, Jagabandhu;  
Leftheris, Katerina;  
Liu, Chunjian;  
Zhao, Rulin;  
Chen, Bang-Chi y  
Wrobleski, Stephen T.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 463 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol - amida sustituidos con arilo útiles como inhibidores de quinasa

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos derivados de pirazol útiles para tratar afecciones asociadas con la p38 quinasa. La invención además atañe a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención útiles para tratar afecciones asociadas con la p38 quinasa, y a los compuestos para usar en procedimientos de inhibición de la actividad de la p38 quinasa en un mamífero.

**Antecedentes de la invención**

10 Un gran número de citocinas participan en la respuesta inflamatoria, incluidas las IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . La sobreproducción de citocinas tales como la IL-1 y el TNF- $\alpha$  está implicada en una amplia variedad de enfermedades, incluidas enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, shock endotóxico, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer e insuficiencia cardiaca congestiva, entre otras [Henry y col., Drugs Fut., Vol. 24 (1999), en pág. 1345-54; Salituro y col., Curro Med. Chem., Vol. 6 (1999), en pág. 807-823]. Las pruebas en  
15 pacientes humanos indican que los antagonistas proteicos de las citocinas son eficaces en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas tales como, por ejemplo, el anticuerpo monoclonal frente al TNF- $\alpha$  (Enbrel) [Rankin y col., Br. J. Rheumatol., Vol. 34 (1995), en pág. 334-42], y la proteína de fusión receptor soluble de TNF- $\alpha$ -Fc (Etanercept) [Moreland y col., Ann. Intern. Med., Vol. 130 (1999), en pág. 478-86].

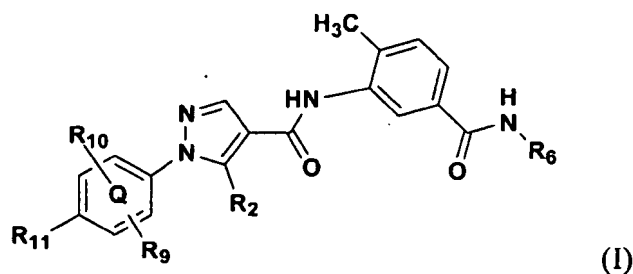
La biosíntesis de TNF- $\alpha$  se produce en muchos tipos de células en respuesta a un estímulo externo, tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso o traumatismo. Mediadores importantes de la producción de TNF- $\alpha$   
20 incluyen las proteínquinas activadas por mitógeno (MAP), una familia de Ser/Thr proteínquinas que activan sus sustratos mediante fosforilación. Las MAP quinasa se activan en respuesta a varios estímulos de estrés, incluidos, entre otras, las citocinas proinflamatorias, endotoxinas, luz ultravioleta y shock osmótico.

Una MAP quinasa importante es la p38 quinasa, también conocida como la proteína de unión al fármaco antiinflamatorio supresor de citocinas (CSBP) o IK. La activación de la p38 requiere la fosforilación doble por las  
25 MAP quinasa de cadena arriba (MKK3 y MKK6) sobre la treonina y la tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr, característico de las isoenzimas de p38. Existen cuatro isoformas conocidas de la p38, es decir p38- $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$  y p38 $\delta$ . Las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  se expresan en las células inflamatorias y son mediadores clave de la producción de TNF- $\alpha$ . La inhibición de las enzimas p38 $\alpha$  y  $\beta$  en las células tiene como resultado niveles reducidos de expresión de TNF- $\alpha$ . Asimismo, la administración de inhibidores de p38 $\alpha$  y  $\beta$  en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha  
30 establecido la eficacia de estos inhibidores en el tratamiento de esas enfermedades. La presente invención proporciona compuestos derivados de pirazol, útiles como inhibidores de quinasa, en particular como inhibidores de la p38 $\alpha$  y  $\beta$  quinasa.

Wang y col., Bioorganic & Medical Chemistry Letters 8 (1998), 2787-2792, desvelan la síntesis y actividad inmunosupresora de varias carboxamidas de pirazol.

**Descripción de la invención**

La presente invención atañe a compuestos que tienen la fórmula (I),



o una sal, solvato, estereoisómero y/o hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

5 Q es un anillo de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, O(alquilo C<sub>1-4</sub>), halógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), y/o nitro; y

R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, en el que R<sub>7</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con OH, metoxi, piridilo, tetrahidrofurilo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, imidazolilo, y N-morfolinilo; o, como alternativa, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se combinan para formar morfolinilo, piperidinilo o piperacínilo

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporcionan procedimientos de usar compuestos de fórmula (I) para preparar un medicamento útil para modular la p38 quinasa en un mamífero. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección inflamatorio.

### **Definiciones**

20 A continuación se presentan las definiciones de términos usados en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a dicho grupo o término a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones del presente documento de forma individual o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

Los términos "alquilo C<sub>1-4</sub>" y se refiere a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, e isobutilo.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor y/o yodo.

25 El término haloalquilo se refiere a un grupo alquilo que tiene un único sustituyente halo o múltiples sustituyentes halo que forman, por ejemplo, grupos tales como un grupo perfluoroalquilo, incluidos triclorometilo o trifluorometilo (CCl<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>). Un haloalquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene uno o más sustituyentes halo.

30 Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para mitigar, especialmente impedir, reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido. Grupos protectores adecuados para los procedimientos y compuestos descritos en la presente memoria incluyen, sin limitaciones, los descritos en libros de texto estándar, tales como Greene, T. W. y col., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, N.Y. (1999).

35 El término "selectivo", como se usa en la presente memoria con referencia a la capacidad de los compuestos reivindicados para inhibir la actividad de p38, significa que el compuesto en cuestión tiene un nivel de actividad medida en los ensayos enzimáticos para inhibir la p38  $\alpha/\beta$  quinasa que es significativamente mayor que la actividad del compuesto en la inhibición de una pluralidad de otras quinasas que entran dentro de las familias de todo el quinoma humano. La expresión "actividad significativamente mayor" incluye la actividad de al menos un compuesto que tiene una actividad 500 veces mayor o superior en la inhibición de la enzima p38  $\alpha/\beta$  en comparación con la actividad del compuesto en la inhibición de otras aproximadamente veinticinco o más quinasas, en otro ejemplo en comparación con otras aproximadamente cincuenta o más quinasas y, en otro ejemplo más, en comparación con otras aproximadamente 100 o más quinasas. Por tanto, un inhibidor selectivo de p38 como se define en la presente memoria de acuerdo con una forma de realización inhibirá la isoforma  $\alpha$  de la p38 quinasa, la isoforma  $\beta$  de la p38 quinasa y/o ambas formas  $\alpha$  y  $\beta$  de la p38 quinasa, al menos 500 veces más que la inhibición que producirá en una cualquiera de una pluralidad de otras quinasas. Por tanto, por ejemplo, considerando una forma de realización que implica comparación con una muestra de otras veinticinco quinasas, los compuestos selectivos de p38 tendrán una actividad 500 veces mayor en la inhibición de la p38  $\alpha/\beta$  quinasa en comparación con una cualquiera de cada una de las otras veinticinco quinasas consideradas de forma individual (p. ej., en una comparación una frente a otra). En otra forma de realización de la invención se proporcionan compuestos que tienen una actividad al menos 1.000 veces mayor en la inhibición de la p38  $\alpha/\beta$  quinasa en comparación con otras quinasas, por ejemplo en comparación con aproximadamente veinticinco o más, aproximadamente cincuenta o más, y en otro ejemplo más, en comparación con

5 otras aproximadamente 100 o más quinasas. En otra forma de realización más de la invención se proporcionan compuestos que tienen una actividad al menos 5.000 veces mayor en la inhibición de la p38  $\alpha/\beta$  quinasa en comparación con otras quinasas, por ejemplo en comparación con aproximadamente veinticinco o más, en comparación con otras aproximadamente cincuenta o más quinasas, y en otro ejemplo más, en comparación con  
 10 otras aproximadamente 100 o más quinasas. La expresión "altamente selectivo", como se usa en la presente memoria, significa que el compuesto en cuestión tiene una actividad de al menos aproximadamente 10.000 mayor en la inhibición de la enzima p38  $\alpha/\beta$  quinasa en comparación con al menos otras treinta quinasas, más preferentemente en comparación con al menos otras aproximadamente cincuenta o más quinasas. Cuando en la presente memoria se hace referencia a "otras quinasas", el solicitante pretende hacer referencia a otras quinasas conocidas en el campo aparte de las p38  $\alpha/\beta$  quinasas. Por ejemplo, varias quinasas y familias de quinasas conocidas distintas a la 38  $\alpha/\beta$  quinasa están identificadas en el documento WO 02/062804, y en Manning, G. y col.,  
 15 The Protein Kinase Complement of the Human Genome, Science (Washington, DC, United States) (2002), 298(5600), en las págs. 1912-1916, 1933-1934. "Otras quinasas" como se identifican en dicho documento, pueden incluir, sin limitaciones, una o más quinasas escogidas de entre las siguientes quinasas y/o familias de quinasas:  
 20 CaMK1, CaMK2, CDK, DAPK, EMT, FGF, FMS, GSK3, LCK, PDGF-R, PKA, PCK, RAF, RIPK, L1MK-1, SYK, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK2, DDR2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, JAK, raf1, MEK1, EGF-R, RSK/RSK, IGF-R, IRAK, VEGF-R, P13K, PDK, HIPK, STKR, BRD, Wnk, NKF3, NKF4, NKF5, weel kinase, Src, Ab1, ILK, MK-2, IKK-2, RIPK, Cdc7, Ste11, Ste20, Ste7, Tec, Trk, y/o Nck, y sucesivamente. Lo indicado en lo que antecede es una lista de ejemplo no limitante de otras quinasas. Manning ha identificado 518 proteínas quinasas y el solicitante pretende incorporar cada una de estas 518 proteínas quinasas distintas a la p38 quinasa en la definición del término "otras quinasas" como se usa en el presente documento.

En la técnica se conocen muchos ensayos enzimáticos que se pueden usar para medir los niveles de actividad para determinar la selectividad. El solicitante ha descrito ciertos ensayos enzimáticos más adelante pero no pretende estar limitado al uso de estos ensayos específicos con respecto a la definición de selectividad del presente documento.  
 25

A menos que se indique lo contrario, un heteroátomo con una valencia no satisfecha se entiende que tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias, como apreciará un experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables que también están dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de la fórmula I descrito en la presente memoria descriptiva se entiende que incluye referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", como se emplea en la presente memoria descriptiva, indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases orgánicos y/o inorgánicos. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene un resto básico, tal como, entre otros, una piridina o imidazol, y un resto ácido tal como, entre otros, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y están incluidos dentro del término "sal(es)" como se usa en la presente memoria. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también pueden ser útiles otras sales en, *por ejemplo*, etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Se pueden formar sales de los compuestos de la fórmula I mediante, por ejemplo, reacción de un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.  
 30

Los compuestos de fórmula I que contienen un resto básico, tal como pero no limitado a un anillo de amina, piridina o imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tal como las formadas con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietanosulfonatos (p. ej., 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (p. ej., 2-naftalenosulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (p. ej., 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la presente memoria descriptiva), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.  
 40  
 45  
 50

Los compuestos de fórmula I que contienen un resto ácido tal como pero no limitado a un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, *t*-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina, y similares.  
 55

Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (*p. ej.*, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (*p. ej.*, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (*p. ej.*, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (*p. ej.*, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

- 5 Los solvatos de los compuestos de la invención también se contemplan en la presente invención. Los solvatos de los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, hidratos.

Compuestos de la fórmula I, y sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, en forma de un éter de amida o de imino). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en la presente memoria descriptiva como parte de la presente invención.

- 10 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos sobre varios sustituyentes), incluidas las formas enantioméricas y las formas diaestereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros (*p. ej.*, en forma de un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad especificada), o pueden estar mezclados como, por ejemplo, racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974. Las formas racémicas se pueden resolver mediante procedimientos físicos, tales como, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diaestereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos mediante cualquier procedimiento adecuado, incluidos, sin limitaciones, procedimientos convencionales tales como, por ejemplo formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

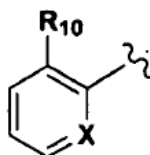
Se contemplan todos los isómeros de configuración de los compuestos de la presente invención, bien en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de la presente invención abarca los isómeros cis (Z) y trans (E) de alqueno, así como los isómeros cis y trans de los anillos hidrocarburos cíclicos o heterocíclicos.

- 25 Cuando se hace referencia en el presente documento a un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, se pretende hacer referencia a cada compuesto de fórmula (I) y cada sal, solvato o estereoisómero del mismo, solo o en combinación con otros compuestos de fórmula (I), otras sales, solvatos o estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), u otros compuestos que no son de fórmula (I), sin limitaciones de la manera en la que dicho compuesto de fórmula (I) o sal, solvato o estereoisómero del mismo está preparado o formado, por ejemplo si existe en forma pura, forma aislada, forma bruta, junto con uno o más excipientes o impurezas, existente en forma sólida o líquida, en una preparación farmacéutica antes de la administración a un paciente, como está formado en el cuerpo de un paciente tras la administración a un paciente, y etc.

En toda la memoria descriptiva se pueden escoger grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

### 35 **Formas de realización alternativas**

De acuerdo con otra forma de realización de la invención se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I) anterior, en la que el anillo Q es un grupo



- 40 en el que  $R_{10}$  es halógeno, ciano o trifluorometilo, y x es CH o N, y/o una sal, solvato, estereoisómero y/o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra forma de realización implica compuestos en los que  $R_2$  es alquilo  $C_{1-4}$  o amino, más preferentemente metilo o amino.

- 45 Otras formas de realización serán evidentes para un experto en el campo, considerando la divulgación de la presente memoria, incluidos, sin limitaciones, los diversos compuestos y restos de los mismos indicados en los esquemas y ejemplos siguientes.

**Utilidad**

Los compuestos de la invención son inhibidores de la p38 quinasa y, en particular, de las isoformas p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ . Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de p38 quinasa. Dichas afecciones incluyen enfermedades o trastornos en los que se modulan los niveles de citocina como consecuencia de la señalización intracelular a través de p38 y, en particular, enfermedades que se asocian con una sobreproducción de las citocinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- $\alpha$ . Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan medidas de respuesta y/o profilaxis dirigidas al estado de enfermedad y/o sus síntomas, por ejemplo medidas diseñadas para inhibir o retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno, alcanzar una reducción completa o parcial de los síntomas o el estado de enfermedad y/o aliviar, disminuir o curar la enfermedad y/o sus síntomas. Cuando en el presente documento se hace referencia a la inhibición de la "p38 $\alpha$ / $\beta$  quinasa", esto significa que se inhibe una o las dos p38 $\alpha$  y p38 $\beta$  quinasas.

En vista de su actividad como inhibidores de p38 $\alpha$ / $\beta$  quinasa, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades virales y afecciones de reperusión por isquemia.

Más particularmente, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias incluidas, entre otras, artritis (p. ej., artritis reumatoide, artritis por la enfermedad de Lyme, osteoartritis, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis psoriásica, artritis gotosa y otras afecciones artríticas); glomerulonefritis, pancreatitis (aguda o crónica), diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, conjuntivitis, anemia aplásica, trombocitopenia, gastritis, tiroiditis crónica, hepatitis activa crónica, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, caquexia (incluida caquexia secundaria a infección, cáncer o cardiopatía), enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, formación de queloides, sarcoidosis pulmonar, miastenia gravis, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, espondilitis anquilosante, gripe, malaria cerebral, silicosis, enfermedad de resorción ósea, fiebre, mialgias por infección, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con el mieloma múltiple, enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática y lesión cerebral traumática.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar reacciones agudas o crónicas del injerto contra huésped (p. ej., aloinjerto de islotes pancreáticos), rechazo agudo o crónico de transplantes (p. ej., de riñón, hígado, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, heteroinjertos y/o células derivadas de dichos órganos) y afecciones cutáneas incluidas, entre otros, formación de tejido cicatricial, eccema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, urticaria, esclerodermia, escleroderma y psoriasis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar alergias y afecciones respiratorias, incluidas asma, síndrome disneico agudo, fiebre del heno, rinitis alérgica y cualquier enfermedad inflamatoria pulmonar crónica tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los compuestos se pueden usar además para tratar la resistencia a esteroides en el asma y las alergias.

Adicionalmente, los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias incluidas, entre otras, lupus eritematosos sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario) y enfermedad de Grave. Los compuestos de la invención también se pueden usar en enfermedades infecciosas, tales como sepsis, shock séptico, shigelosis y Helicobacter Pylori.

Los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades virales, incluidas herpes simple de tipo 1 (HSV-1), herpes simplex de tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección de hepatitis aguda (incluidas hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, CRS o neoplasias malignas y herpes.

Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar trastornos angiogénicos, incluidos tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles.

Además, los inhibidores de la p38 de esta invención inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperóxido sintasa 2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). De acuerdo con esto, las afecciones adicionales que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen edema, analgesia y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor producido por cáncer o cirugía, dolor dental y dolor por artritis. En vista de su actividad inhibidora de COX-2, los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar cáncer, incluidos, sin limitaciones, cáncer epitelial y adenocarcinoma.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención también son útiles para tratar isquemia, incluida la isquemia

resultante de oclusión vascular, infarto cerebral, ictus y enfermedades vasculares cerebrales relacionadas (incluidos accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio). De acuerdo con esto, los compuestos se pueden usar para tratar infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, IM sin onda Q, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, hipertensión arterial, claudicación intermitente, isquemia silente, hipertrofia cardíaca y arteriopatía oclusiva periférica (p. ej., arteriopatía periférica, isquemia crítica de las extremidades inferiores, prevención de amputación y prevención de morbilidad cardiovascular, tal como IM, ictus o muerte).

Adicionalmente, en vista de su actividad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar los síntomas o consecuencias producidos por trombosis, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica y síntomas tromboticos o tromboembolicos o consecuencias asociadas con y/o causadas por uno o más de los siguientes: ictus tromboembólico (incluido el resultante de fibrilación auricular o de trombos parietales ventriculares o aórticos), trombosis venosa (incluida la trombosis de venas profundas), trombosis arterial, trombosis cerebral, embolia pulmonar, embolia cerebral, trombofilia (p. ej., Factor de Leiden y homocistinemia), síndromes de coagulación y coagulopatías (p. ej., coagulación intravascular diseminada), reestenosis (p. ej., tras lesión arterial inducida de forma endógena o exógena), fibrilación auricular y aumento de tamaño del ventrículo (incluida miopatía cardíaca dilatada e insuficiencia cardíaca). Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar síntomas o consecuencias de enfermedades y trastornos ateroscleróticos, tales como enfermedad vascular aterosclerótica, rotura de placas ateroscleróticas, formación de placas ateroscleróticas, aterosclerosis por trasplante y aterosclerosis de remodelado vascular. Los compuestos de la invención además se pueden usar para tratar síntomas o consecuencias de afecciones tromboticas o tromboembolicas asociadas con cáncer, cirugía, inflamación, infección sistémica, superficies artificiales (tales como endoprótesis vasculares, oxigenadores de sangre, derivaciones, puertos de acceso vascular, injertos vasculares, válvulas artificiales etc.), cardiología intervencionista, tal como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), inmovilidad, medicación (tal como anticonceptivos orales, terapia de sustitución hormonal y heparina), embarazo y muerte fetal, y complicaciones de la diabetes, incluidas retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la conservación de tejido, por ejemplo la conservación de tejido relacionada con el trasplante de órganos y manipulación quirúrgica. Los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos en otros tejidos o músculos asociados con afecciones isquémicas y/o potenciar la resistencia o estabilidad del tejido y los músculos. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para tratar daños y necrosis de células musculares y/o potenciar el rendimiento de los atletas.

Enfermedades y trastornos adicionales que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen síndrome del intestino irritable, leucemia, trastornos del SNC asociados con isquemia cerebral, tal como infarto cerebral, edema cerebral y similares, y enfermedades asociadas con la proliferación de las células de músculo liso, células mesangiales y fibroblastos. Dichas enfermedades incluyen fibrosis renal, fibrosis hepática, hipertrofia prostática y fibrosis pulmonar.

Los compuestos de la invención se pueden usar también para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluidos, pero sin limitación, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluido el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando las expresiones “afección asociada con p38” o “enfermedad o trastorno asociado con p38” se usan en la presente memoria descriptiva, cada una está destinada a abarcar todas las afecciones identificadas en lo que antecede como si se repitiera la lista, así como cualquier otra afección modulada por la actividad de p38 quinasa.

Por tanto, la presente invención proporciona una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal, hidrato o del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de tales afecciones. Los procedimientos de tratar afecciones asociadas con la p38 quinasa pueden comprender administrar compuestos de fórmula (I) solos o en combinación con otro y/u otros agentes terapéuticos adecuados tales como fármacos antiinflamatorios, antibióticos, agentes antivirales, antioxidantes, agentes hipocolesterolémicos/hipolipemiantes, agentes antitumorales incluidos agentes antiproliferativos y agentes usados para tratar la isquemia.

Ejemplos de otros agentes antiinflamatorios adecuados con los que los compuestos de la invención se pueden usar incluyen aspirina, cromolina, nedocromilo, teofilina, zileuton, zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indometacina e inhibidores de la lipooxigenasa; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tal como ibuprofeno y naproxin); inhibidores del TNF- $\alpha$  (tales como tenidap y rapamicina o derivados de los mismos), o antagonistas del TNF- $\alpha$  (p.ej., infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), moduladores de citocinas (p.ej. inhibidores de la enzima convertidora del TNF- $\alpha$  [TACE], inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1 (ICE), antagonistas del receptor de la interleucina-1), prednisona, dexametasona, Enbrel®, inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX1

y/o COX-2 tales como Naproxen®, Celebrex®, o Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig (LEA29Y), antagonistas del ligando de CD40, inhibidores de IMPDH (tales como micofenolato [CellCept®] y VX-497), antagonistas de integrina, antagonistas de la alfa-4 beta-7 integrina, inhibidores de la adhesión celular, antagonistas del interferón gamma, ICAM-1, inhibidores de la síntesis de prostaglandina, budesónida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (p.ej., priliximab), otros inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógeno, inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK), inhibidores de IKK, terapias para el tratamiento del síndrome intestinal irritable (p.ej., abridores Zelmac®, Zelnorm® y Maxi-K® tales como los divulgados en la patente de EE.UU. n° 6.184.231 B1), u otros inhibidores de NF-KB (tales como calfofina, CSAID y quinoxalinas como los divulgados en la 4.200.750); corticosteroides (tales como beclometasona, triamcinolona, budesónida, fluticasona, flunisolida, dexametasona, prednisona y dexametasona); esteroides disociados; moduladores de los receptores de quimiocinas (incluidos antagonistas de los receptores CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, y CXCR2); inhibidores de la fosfolipasa A2 citosólica y secretora, antagonistas de VLA4, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; e inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG).

Para tratar el dolor, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con aspirina, AINE o con agonistas del receptor 5-HT 1, tales como buspirona, sumatriptán, eletriptán o rizatriptán.

Ejemplos de antibióticos adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la invención incluyen  $\beta$ -lactamas (p. ej., penicilinas, cefalosporinas y carbopenems); inhibidores de  $\beta$ -lactamas y lactamasa (p. ej., augmentin); aminoglucósidos (p. ej., tobramicina y estreptomina); macrólidos (p. ej., eritromicina y azitromicina); quinolonas (p. ej., cipro y tequin); péptidos y deptopéptidos (p. ej. vancomicina, sinercid y daptomicina) antibióticos basados en metabolitos (p. ej., sulfonamidas y trimetoprim); sistemas de policíclicos (p. ej., tetraciclinas y rifampicinas); inhibidores de la síntesis de proteínas (p. ej., zyvox, cloranfenicol, clindamicina, etc.); y antibióticos de clase nitro (p. ej., nitrofuranos y nitroimidazoles).

Ejemplos de agentes antivirales adecuados para usar con los compuestos de la invención incluyen inhibidores basados en nucleósidos, inhibidores basados en proteasas e inhibidores del ensamblaje viral.

Ejemplos de agentes antiosteoporóticos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato, risedronato, PTH, fragmento de PTH, raloxifeno, calcitonina, antagonistas del ligando de RANK, antagonistas de los receptores de detección de calcio, inhibidores de TRAP, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) e inhibidores de AP-1.

Ejemplos de antioxidantes adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la peroxidación de lípidos, tales como probucol, BO-653, Vitamina A, Vitamina E, AGI-1067, y ácido  $\alpha$ -lipoico.

Un uso adicional de los compuestos de esta invención es en combinación con agonistas esteroideos o no esteroideos de los receptores de progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (p. ej., metformina), inhibidores de la glucosidasa (p. ej., acarbosa), insulinas (incluidos secretagogos de insulina o sensibilizantes de insulina), meglitinidas (p. ej., replaglinida), sulfonilureas (p. ej., glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (p. ej., glucovance), tiozolidendionas (p. ej., troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los divulgados en la patente de EE.UU. n° 09/519,079 presentada el 6 de marzo de 2000 y transferida al presente cesionario, inhibidores de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), glucagón fosforilasa y dipeptidil peptidasa IV (DP4).

Además, los compuestos se pueden usar con agentes que incrementan los niveles de AMPc o GMPC en células para un beneficio terapéutico. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden tener efectos ventajosos cuando se usan en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa, incluidos inhibidores de PDE1 (tales como los descritos en el Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, pp. 2196-2210 [1997]), inhibidores de PDE2, inhibidores de PDE3 (tales como revizinona, pimobenda u olprinona), inhibidores de PDE4 (tales como rolipram, cilomilast o piclamilast), inhibidores de PDE7 u otros inhibidores de PDE tales como ipiridamol, cilostazol, sildenafilo, denbutilina, teofilina (1,2-dimetilxantina), ARIFLO<sup>TM</sup> (es decir, ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico), arofilina, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY19- 8004, cipamfilina, SCH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrina, CDC-998, IC-485, y KW-4490.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en combinación con estrategias y quimioterapias anticancerosas tales como taxol y/o cisplatino. Los compuestos pueden usarse junto con agentes antitumorales, tales como paclitaxel, adriamicina, epitilonas, cisplatino y carboplatino.



En vista de su utilidad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes para inhibir la  $F_1F_0$ -ATPasa, incluidos efrapentina, oligomicina, autovertina B, azida, y compuestos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. con n° de serie 1 0/315.818, presentada el 10 de diciembre de 2001 y transferida al presente cesionario; bloqueantes alfa o beta-adrenérgicos (tales como propranolol, nadolol, carvedilol, y prazosina), o agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (tales como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol y fenoterol); agentes antianginosos, tales como nitratos, por ejemplo, nitratos de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y nitrovasodilatadores; agentes antiarrítmicos incluidos agentes de clase I (tales como propafenona); agentes de clase II (propranolol); agentes de clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); moduladores de los canales de  $K^+$  tales como inhibidores de  $I_{ACh}$  e inhibidores de la subfamilia  $K_v1$  de los abridores de los canales de  $K^+$  tales como inhibidores de  $I_{Kur}$  (p.ej., los compuestos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. con n° de serie 09/729.731, presentada el 5 de diciembre de 2000); y moduladores de la unión gap, tales como conexiones; agentes anticoagulantes o antitrombóticos incluidos aspirina, warfarina, ximelagtran, heparinas de bajo peso molecular (tales como lovenox, enoxaparina, y dalteparina), agentes antiplaquetarios tales como bloqueantes de GPIIb/GPIIIa, (p.ej., abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de los receptores de tromboxano (p.ej., ifetroban), antagonistas de P2Y1 y P2Y12 (p.ej., clopidogrel, ticlopidina, CS-747 y combinaciones de aspirina/clopidogrel) e inhibidores del Factor Xa (p.ej., fondaparinux); y diuréticos tales como inhibidores del intercambio sodio-hidrógeno, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, benzoflometiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzitiazida, ácido etacrínico tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneo y amilorida.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con moduladores del perfil lipídico y agentes antiateroscleróticos, incluidos inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, itavastatina [Nissan/Kowa], ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, atavastatina o visastatina), pravacol, inhibidores de la escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares (tales como questran), combinaciones de niacina y niacina/estatina, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores ileales del covehículo de  $Na^+$ /ácido biliar, inhibidores de ACAT1, inhibidores de ACAT2, inhibidores dobles de ACAT1/2, inhibidores de la proteína microsómica de transporte de triglicéridos (tales como los divulgados en las patentes de EE.UU. N° 5.739.135, 5.712.279 y 5.760.246), inhibidores de la absorción de colesterol (tales como Zetia®), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (p. ej., CP529414), agonistas de PPAR-delta, agonistas de PPAR-alfa, agonistas dobles de PPAR alfa/delta, agonistas de LXR-alfa, agonistas de LXR-beta, agonistas dobles de LXR alfa/beta y moduladores de SCAP.

La combinación de los compuestos de la invención con otros agentes terapéuticos pueden tener efectos aditivos y sinérgicos. La combinación puede ser ventajosa para incrementar la eficacia de la administración o disminuir la dosis para reducir los posibles efectos secundarios.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como determine, de otro modo, un experto habitual en la técnica. En los procedimientos de la presente invención, dichos otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes, de forma simultánea o después de la administración de los compuestos de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con la p38 quinasa, incluidas las afecciones mediadas por  $TNF-\alpha$ , IL-1 y/o IL-8, tal como se ha descrito en lo que antecede. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal como se ha descrito en lo que antecede. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien descritas en la técnica de la formulaciones farmacéuticas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se va a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico de sitio o la cantidad de fármaco que se va a administrar. Generalmente se prefiere la administración tópica para las enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistémico es preferido para las afecciones cancerosas o pre-cancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; vía bucal; vía parenteral, tal como inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (p. ej., en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como mediante aerosol para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o ungüento; por vía rectal, tal como en forma de supositorios; o mediante liposomas. Se pueden administrar formulaciones de unidad de dosificación que contienen

vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación extendida. Se puede conseguir la liberación inmediata o liberación extendida con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular, en el caso de la liberación extendida, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

- 5 Entre los ejemplos de composiciones para administración tópica se incluyen un vehículo tópico, tal como PLASTIBASE<sup>®</sup> (aceite mineral gelificado con polietileno).

Ejemplos de composiciones para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los 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/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se incluyen en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (AVICEL<sup>®</sup>) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (*p.ej.*, GANTREZ<sup>®</sup>); y agentes de control de la liberación tales como copolímero poliacrílico (*p.ej.*, CARBOPOL 934<sup>®</sup>). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes para facilidad de fabricación y uso.

Entre las composiciones de ejemplo para administración nasal por aerosol o inhalación se incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico, u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/o otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

- 25 Entre las composiciones de ejemplo para administración parenteral se incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro sódico isotónico, u otros agentes de suspensión, dispersión o humidificación adecuados, incluidos mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

- 30 Entre los ejemplos de composiciones para administración rectal se incluyen supositorios, que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tal como manteca de cacao, ésteres glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales pero que se funden y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Un experto en la técnica puede determinar la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención e incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal del compuesto activo al día, que se puede administrar en una dosis única o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Debe entenderse que el nivel de dosis y la frecuencia de las dosis específicos para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplee, la estabilidad metabólica y duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección concreta. Sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamífero tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por tanto, cuando el término "paciente" se usa en la presente memoria, este término se pretende que incluya todos los sujetos, más preferentemente especies de mamífero que se ven afectadas por la mediación de los niveles de la enzima p38.

Los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) pueden analizarse para determinar la actividad como inhibidores de las enzimas p38 $\alpha/\beta$  y el TNF- $\alpha$  usando los ensayos descritos más adelante o variaciones de los mismos que están dentro del nivel del experto en la técnica. Los compuestos descritos en los ejemplos de la presente memoria han mostrado una actividad sorprendentemente ventajosa como inhibidores de quinasa, particularmente inhibidores de las enzimas p38 $\alpha/\beta$ .

**Ensayos biológicos****Generación de p38 quinasas**

5 ADNc de la p38 $\alpha$  humana y las isoenzimas  $\beta$  y  $\gamma$  se clonaron mediante PCR. Estos ADNc se pueden subclonar en el vector de expresión pGEX (Pharmacia). La proteína de fusión GST-p38 se expresa en *E. coli* y se purificó a partir de precipitados bacterianos mediante cromatografía de afinidad usando glutatión agarosa. La proteína de fusión p38 se activó mediante incubación con MKK6 activa de forma constitutiva. La p38 activa se separa de MKK6 mediante cromatografía de afinidad. La MKK6 constitutivamente activa se generó de acuerdo con Raingeaud y col. [Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)].

**10 Producción de TNF- $\alpha$  por PBMC estimulada con LPS**

Se obtiene sangre entera humana heparinizada de voluntarios sanos. Se purifican las células monocucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre entera humana mediante centrifugación por gradiente de densidades en ficoll-Hypaque y se resuspendieron a una concentración de  $5 \times 10^6$ /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contiene suero bovino fetal al 10%). Se incubaron 50  $\mu$ l de la suspensión celular con 50  $\mu$ l del compuesto de prueba (4 veces la concentración en el medio de ensayo que contienen DMSO al 0,2%) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después, a la suspensión celular se añadieron 100  $\mu$ l de LPS (200 ng/ml de solución madre) y la placa se incubó durante 6 horas a 37°C. Tras la incubación, se recogió el medio de cultivo y se almacenó a -20°C. La concentración de TNF $\alpha$  en el medio se cuantificó usando un kit de ELISA estándar (Pharmingen-San Diego, CA). Las concentraciones de TNF $\alpha$  y los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos de prueba (concentración del compuesto que inhibía la producción de TNF $\alpha$  estimulada por LPS en un 50%) se calculan mediante análisis de regresión lineal.

**Ensayo con p38**

Los ensayos se realizan en placas de 96 pocillos de fondo en V. El volumen final del ensayo es de 60  $\mu$ l preparados a partir de tres adiciones de 20  $\mu$ l de enzima, sustratos (MBP y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (Tris 50 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 50 mM y DTT 1 mM). La p38 activada expresada en bacterias se preincuba con los compuestos de prueba durante 10 minutos antes del inicio de la reacción con los sustratos. La reacción se incuba a 25°C durante 45 minutos y se terminó añadiendo a cada muestra 5  $\mu$ l de EDTA 0,5M. La mezcla de reacción se aspira sobre un filtro pre-humidificado usando un cosechador Skatron Micro96 Cell Harvester (Skatron, Inc.), después se lava con PBS. A continuación, el filtro se seca en un horno microondas durante 1 minuto, se trató con cera de centelleo MeltiLex A (Wallac) y se cuenta en un contador de centelleo Microbeta modelo 1450 (Wallac). Los datos de inhibición se analizan mediante regresión no lineal de mínimos cuadrados usando Prism (GraphPad Software). La concentración final de los reactivos en los ensayos es ATP, 1  $\mu$ M; [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP, 3 nM.; MBP (Sigma, # M1891), 2  $\mu$ g/pocillo; p38, 10 nM; y DMSO, 0,3%.

**Producción de TNF- $\alpha$  por ratones estimulados con LPS**

35 En ratones (hembras Balb/c, 6-8 semanas de edad, Harlan Labs; n=8/grupo de tratamiento) se inyectan por vía intraperitoneal 50ug/kg de lipopolisacárido (LPS; cepa 0111:B4 de *E coli*, Sigma) suspendido en solución salina estéril. Noventa minutos después los ratones se sedan mediante inhalación con CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub> y se obtuvo una muestra de sangre. Se separa el suero y se analiza para determinar las concentraciones de TNF-alfa mediante un ensayo de ELISA comercial según las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN).

40 Los compuestos de ensayo se administran por vía oral varias veces antes de la inyección de LPS. Los compuestos se administran bien en forma de suspensiones o como soluciones en varios vehículos o agentes solubilizantes.

**Abreviaturas**

Para facilitar la referencia, en la presente memoria se emplean las abreviaturas siguientes, incluidos los procedimientos de preparación y los Ejemplos que les siguen.

- 45 Ph = Fenilo  
Bz = bencilo  
*t*-Bu = *terc*-butilo  
Me = Metilo

- Et = Etilo
- Pr = Propilo
- n-propilo o n-Pr= propilo de cadena lineal
- Iso-P, iPr, iso-Pr = isopropilo
- 5 MeOH = metanol
- EtOH = etanol
- EtOAc = acetato de etilo
- Boc = *terc*-butiloxicarbonilo
- BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio
- 10 DCM = Diclorometano
- DCE = 1,2-dicloroetano
- DIPEA = diisopropiletilamina
- DMF = N, N-dimetilformamida
- DMF-DMA = N, N-dimetilformamida dimetil acetal
- 15 DMSO = dimetilsulóxido
- DPPA = difenilfosforil azida
- EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- HATU = hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- 20 IPA = isopropanol (alcohol isopropílico)
- KOH = hidróxido potásico
- $K_2CO_3$  = carbonato de potasio
- $POCl_3$  = oxiclورو de fósforo
- m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico
- 25 NaH = hidruro de sodio
- NaOH = hidróxido sódico
- p-TsOH = ácido p -toluenosulfónico
- Pd = paladio
- Pd/C = paladio sobre carbono
- 30 TFA = ácido trifluoroacético
- THF = tetrahidrofurano
- min =minuto(s)
- h o hr = hora(s)
- l =litro
- 35 ml =mililitro

µl = microlitro

g =gramo(s)

mg= miligramo(s)

mol = moles

5 mmol =milimol(es)

meq =miliequivalente

TA o Ta = temperatura ambiente

t. ret.= tiempo de retención en HPLC (minutos)

Sat. = saturado

10 Ac. = acuoso

TLC= cromatografía en capa fina

HPLC= cromatografía de líquidos de alto rendimiento

RP HPLC = HPLC de fase inversa

HPLC prep= HPLC preparativa

15 CL/EM = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas

EM= espectrometría de masas

RMN= resonancia magnética nuclear

Pf.= punto de fusión

**Condiciones de la HPLC:**

20 Columna Ballistic YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, caudal 4 ml/min, 4 min., elución en gradiente lineal (Disolvente de partida %B = 0; Disolvente final %B = 100), disolvente A = MeOH al 10%/ H<sub>2</sub>O al 90% / H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%. Disolvente B = MeOH al 90%/H<sub>2</sub>O al 10% / H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2%.

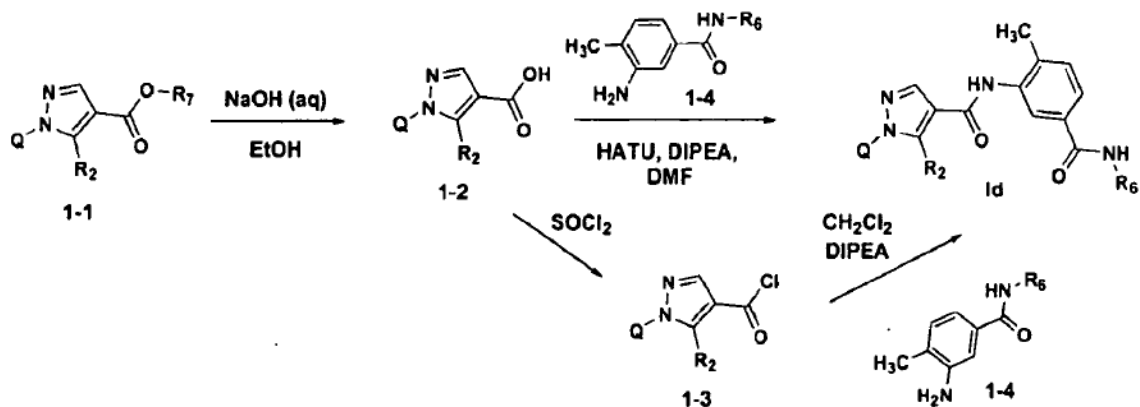
25 Cuando se usa el superíndice <sup>a</sup>, se pretende hacer referencia a las condiciones siguientes. Columna: Phenomenex 4,6 x 30 mm; Caudal: 5 ml/min; Tiempo de gradiente: 2 min con 1 min de conservación; Longitud de onda de detección: 220 nm; Disolvente de partida: MeOH al 10%- H<sub>2</sub>O al 90%- TFA al 0,1%, y Disolvente final: MeOH al 90%- H<sub>2</sub>O al 10%-TFA al 0,1%.

30 Para los ejemplos de oxadiazolilo (Ejemplos nº 82 – 88), se determinaron los tiempos de retención de HPLC usando una columna de cromatografía Ballistic YMC S5 ODS 4,6 mm x 50 mm con un tiempo de elución en gradiente total de 4 minutos y un caudal de 4 ml/minuto. El gradiente de elución usa el 100% del disolvente A y aumenta de forma gradual hasta el 100% del disolvente B durante los 4 minutos de tiempo de elución (disolvente A = metanol al 10%/ agua al 90%/ácido fosfórico al 0,2% y disolvente B = metanol al 90% / agua al 10% / ácido fosfórico al 0,2%). Los productos eluidos se detectaron usando un detector uv a una longitud de onda de 220 nm.

35 **Química de microondas:** Las reacciones de microondas se realizaron usando el sintetizador Smith Synthesizer disponible comercialmente en Personal Chemistry. Este reactor permite un control preciso de las temperaturas y tiempos de la reacción y presiones mayores que la atmosférica.

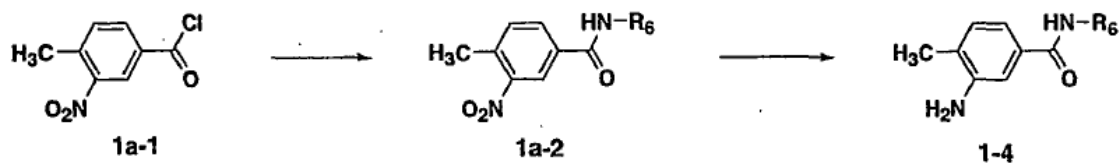
**Procedimientos de preparación**

40 Los compuestos de la formula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas siguientes y los conocimientos de un experto en la técnica. Las variables de los esquemas (p. ej., Q, R<sub>2</sub>-R<sub>11</sub> ) son como se define en las reivindicaciones que figuran más adelante. Un experto habitual en la técnica puede seleccionar con facilidad los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción.

**Esquema 1**

Los compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (Id) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1. Los pirazoles sustituidos (1-1) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía y/o como se describe en la presente memoria. Véase, p. ej., Europ. J. Org. Chem., 17, 2913-2920 (2002); el documento WO 01/46172; Heterocycles, 53, 2775-2780 (2000); J. Heterocyclic Chem., 37, 175-180 (2000); Nippon Kagaku Kaishi, 10, 1144-1147 (1992); Pakistan J. Scientific and Industrial Research, 30, 1-4 (1987); J. Heterocyclic Chem., 16, 657-660 (1979); J. Org. Chem., 21, 1240 (1956); y Joule y col., Heterocyclic Chemistry, 3<sup>a</sup> edición, Capítulo 22. Cada una de las referencias bibliográficas anteriores se incorpora en la presente memoria por referencia en la medida en que divulgan procedimientos para fabricar pirazoles sustituidos (1-1) y/u otros materiales de partida y/o condiciones de reacción útiles para fabricar compuestos de fórmula (I) en la presente memoria.

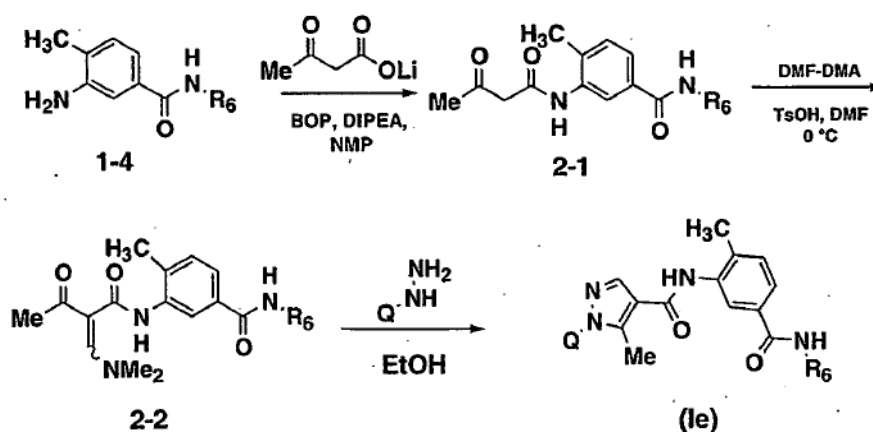
La hidrólisis de (1-1) da los correspondientes ácidos de pirazol (1-2), que se pueden acoplar con anilina (1-4) o su forma de sal (tal como HCl), dando los compuestos (Id) en las condiciones de acoplamiento de amida estándar. Como alternativa, el resto ácido carboxílico de (1-2) se puede convertir en el cloruro de ácido (1-3), que reacciona directamente con benzamida (1-4) en disolventes tales como DCM en presencia de DIPEA (u otras bases) dando (Id). Los compuestos de benzamida pueden estar disponibles comercialmente y/o se pueden preparar aplicando procedimientos descritos en la bibliografía, o como se describe a continuación en los Esquemas 1a y 1 b.

**Esquema 1a**

El compuesto (1-4) se puede preparar como se indica en el Esquema 1a mediante 1) reacción de un cloruro de 3-nitro-benzóilo (1a-1) (que está disponible comercialmente o puede prepararlo un experto en la técnica) y una amina H<sub>2</sub>N-R<sub>6</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dando un intermedio nitro (1a-2); y 2) reducción de (1a-2) en condiciones tales como gas hidrógeno y un catalizador en un disolvente dando anilina (1-4). Su forma de sal se puede preparar mediante la reacción de (1-4) con un ácido adecuado (p. ej., HCl).

**Esquema 1b**

5 Como alternativa, el compuesto (1-4) se puede preparar como se indica en el Esquema 1b mediante la reacción de ácido 3-aminobenzoico (1b-1) (que está disponible comercialmente o puede prepararlo un experto en la técnica) con la amina  $H_2N-R_6$  en presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDC/HOBt, en un disolvente adecuado. Su forma de sal se puede preparar mediante la reacción de (1-4) con un ácido adecuado (p. ej., HCl).

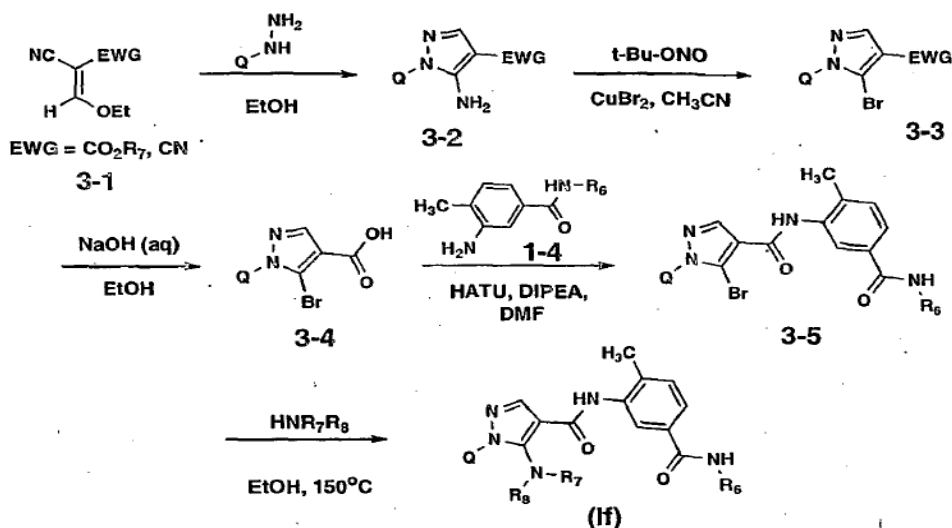
**Esquema 2**

10

Los compuestos que tienen la fórmula (Ie) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2. El acoplamiento con BOP de anilina (1-4) con acetoacetato de litio da el compuesto (2-1), que se puede hacer reaccionar con DMF-DMA dando el compuesto (2-2). Después, el compuesto (2-2) se puede hacer reaccionar con hidracinas dando el compuesto (Ie).

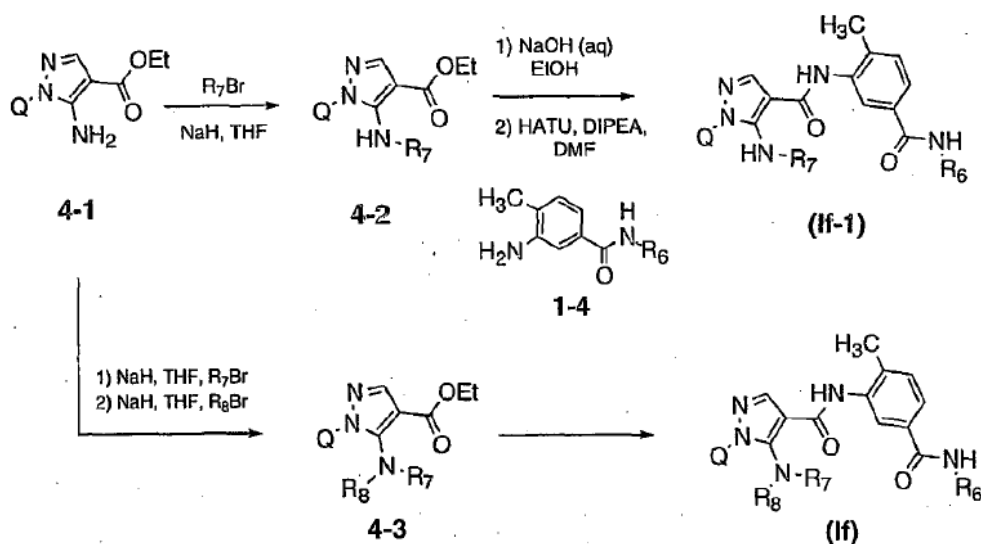
15

## Esquema 3



5 Los pirazoles que portan una sustitución con halo (intermedios), amino o alquilamino en C5 (la posición R<sub>2</sub> como se ha citado en las reivindicaciones adjuntas) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3. La reacción del compuesto (3-1) (tal como 2-etoximetileno-malonitrilo o éster etílico de ácido 2-ciano-3-etoxi-acrílico) con hidracinas da pirazoles (3-2), en los que la posición C4 está sustituida por un grupo atractor de electrones (EWG) tal como nitrilo, metilo o éster etílico. La conversión del grupo amino-C5 en el grupo bromo-C5 se puede conseguir mediante la reacción con tBuONO y bromuro de cobre (II). La hidrólisis del éster o el nitrilo en el ácido carboxílico, seguida por la formación de un enlace amida, tal como mediante la reacción con HATU y la anilina (1-4), da el compuesto (3-5). Se puede conseguir la sustitución del bromuro con nucleófilos (carbono, oxígeno, azufre, pero, en particular, nucleófilos basados en nitrógeno). La reacción de los compuestos (3-5) con aminas primarias o secundarias en EtOH a presión y temperatura elevada, en irradiación con microondas, da pirazoles amino-sustituidos (If).

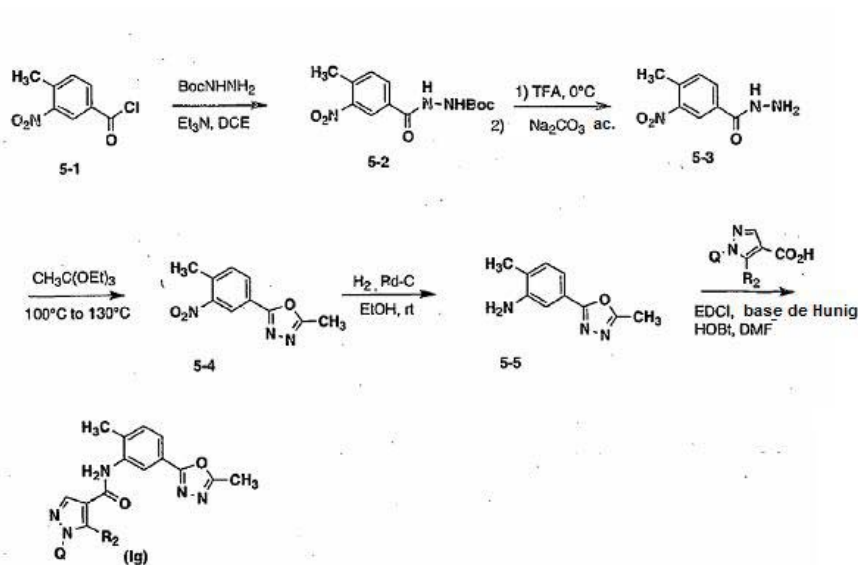
## Esquema 4



15 Los pirazoles sustituidos con amino en C5 pueden prepararse de forma alternativa como se muestra en el Esquema 4. Los aminopirazoles (4-1) (generalmente preparados de acuerdo con el esquema 3) pueden estar mono o bisalquilados mediante la reacción con haluros de alquilo (tal como bromuro de etilo) en presencia de una base adecuada (tal como NaH) dando (4-2) o (4-3). La hidrólisis del éster, seguido por la formación de un enlace amida, tal como a través de acoplamiento de HATU con (1-4), conduce a los pirazoles C5-alquilamino sustituidos (If) o (If-1).

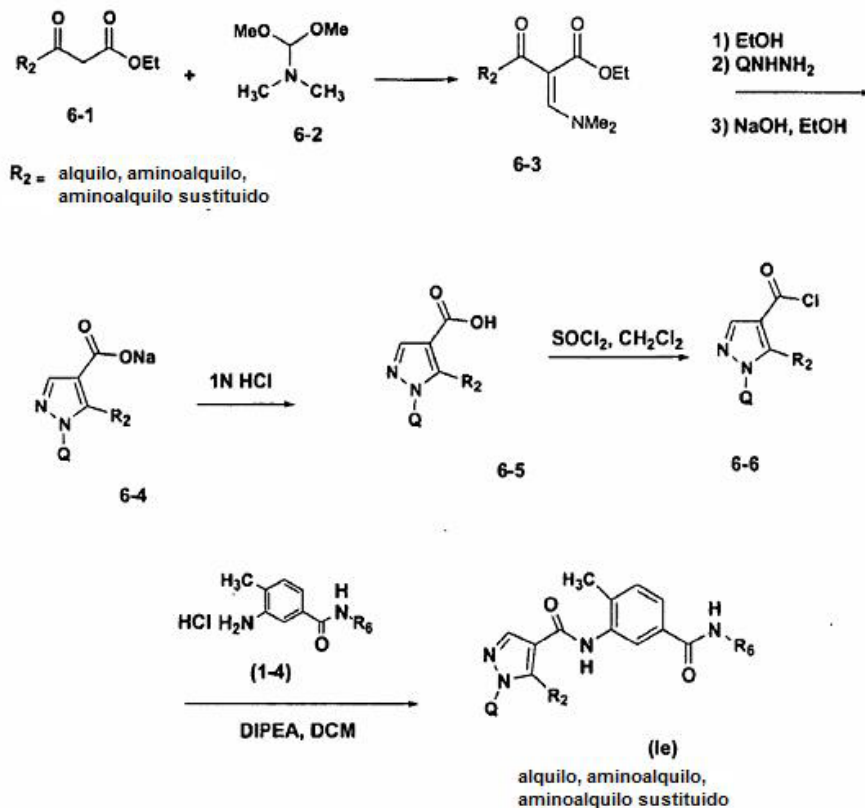


Esquema 5



- Los compuestos de fórmula (Ig) se pueden preparar a partir del compuesto comercialmente disponible (5-1) como se representa en el Esquema 5. El compuesto (5-1) se puede hacer reaccionar con carbazato de terc-butilo en un disolvente orgánico, tal como DCE, en presencia de una base, tal como trietilamina, dando el compuesto (5-2). El compuesto (5-2) se puede hacer reaccionar con un ácido, tal como TFA, y se neutraliza con una base, tal como carbonato sódico acuoso, dando el compuesto (5-3). La formación del oxadiazol se puede conseguir mediante calentamiento del compuesto (5-3) en ortoacetato de trietilo dando el compuesto (5-4) que se puede reducir con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente, tal como EtOH, dando el compuesto (5-5). A continuación, el compuesto (5-5) se puede acoplar a ácido carboxílico (6) en un disolvente tal como DMF para proporcionar el compuesto (Ig). Debe entenderse, a partir de lo anterior, que en los Esquemas 1-4 y 6-8 en la presente memoria, el compuesto anilina sustituido con oxadiazolilo de fórmula (5-5) se puede sustituir con la anilina de fórmula (1-4) y se hace reaccionar con pirazoles de ácido carboxílico, como en los Esquemas 1, 3 y 4, y/o se trata como se muestra en los Esquemas 2 y 8, para proporcionar compuestos de fórmula (I) y/o precursores de los mismos.

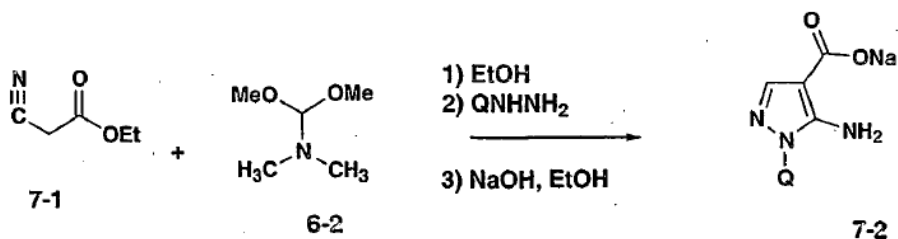
## Esquema 6



El esquema 6 muestra un procedimiento para fabricar compuestos de fórmula (Ie), en la que  $\text{R}_2$  es alquilo, aminoalquilo o aminoalquilo sustituido. El etiloacetoacetato de (6-1), por ejemplo 3-oxobutanoato de etilo, se puede hacer reaccionar con metanamina, tal como dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (6-2) en disolvente para proporcionar el compuesto intermedio (6-3), que cuando se hace reaccionar con una hidracina adecuada, tal como, por ejemplo, fenilhidracina, piridilhidracina etc., seguida por la adición de hidróxido sódico, proporciona la sal de sodio intermedia de fórmula (6-4). La reacción de la sal de sodio con ácido tal como HCl proporciona ácido carboxílico de fórmula (6-5). Después, el ácido carboxílico se puede convertir en el cloruro de ácido tras la reacción con cloruro de sulfurilo (véase también el esquema 1) en disolventes tales como DCM para proporcionar compuestos (6-6), que reaccionan con clorhidrato de benzamida (1-4) en disolventes tales como DCM en presencia de una base tal como DIPEA para proporcionar compuestos que tienen la fórmula (Ie). (Véase también los Ejemplos 11-12, más adelante).

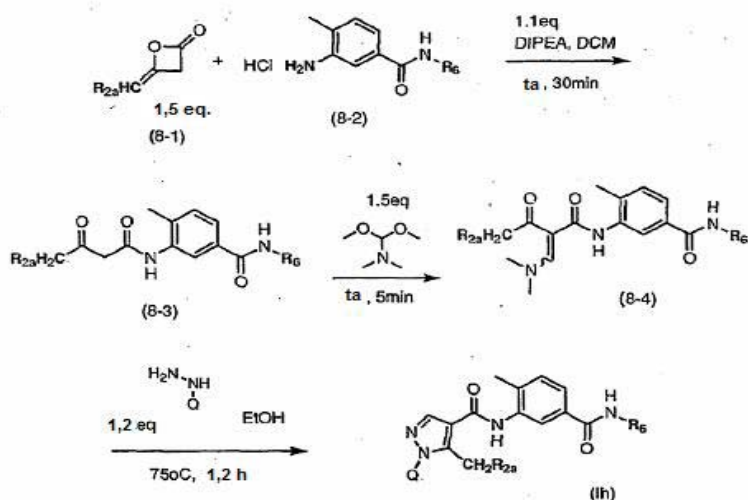
15

## Esquema 7



El Esquema 7 refleja un procedimiento alternativo siguiendo la esquemática general del Esquema 6, pero en el que  $R_2$  es un grupo amina directamente unida, es decir el compuesto ciano **7-1** se hace reaccionar con metanamina, tal como dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (**6-2**) en disolvente, seguido por una hidracina adecuada, tal como, por ejemplo, fenilhidracina, piridilhidracina etc., en disolvente tal como etanol, seguido por la adición de hidróxido sódico, para proporcionar la sal de sodio intermedia de fórmula (**7-2**). El grupo amino del compuesto (**7-2**), que después se puede elaborar dando una alquilamina o grupo amina sustituida  $R_2$ , aplicando los principios conocidos en el campo y/o el compuesto (**7-2**) se puede incorporar en otros esquemas y procedimientos divulgados en la presente memoria. Un experto en el campo apreciará si el uso de grupos protectores de amina para la amina del compuesto (**7-2**) puede aplicarse adecuadamente a otros reactivos.

### 10 **Esquema 8**

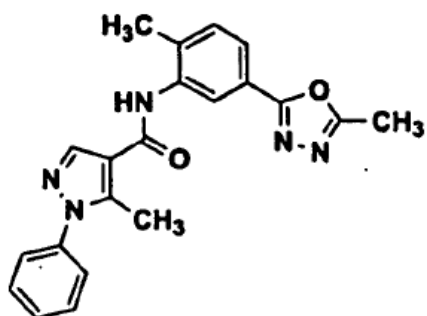


El diceteno (**8-1**), en el que  $R_{2a}$  es hidrógeno, alquilo, cicloamino, aminoalquilo (preferentemente en el que  $R_{2a}$  es hidrógeno) y clorhidrato de 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida se puede hacer reaccionar con DIPEA en DCM a TA para proporcionar los compuestos (**8-3**). La adición de DMF-DMA a TA y la eliminación de DCM proporciona compuestos (**8-4**), que tras la reacción con la hidracina adecuada ( $QNHNH_2$ ), tal como fenilhidracina, piridilhidracina opcionalmente sustituida etc. en disolvente tal como EtOH, proporciona compuestos de fórmula (Ih) en la que  $R_{2a}$  es como se ha definido en lo que antecede, preferentemente hidrógeno.

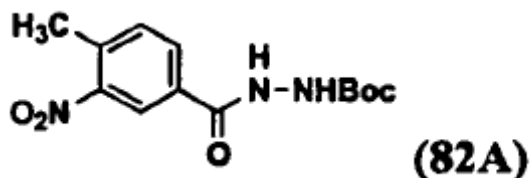
Además, se pueden preparar otros compuestos de fórmula (I) usando procedimientos conocidos generalmente para los expertos en la técnica. En particular, los ejemplos siguientes proporcionan procedimientos adicionales para la preparación de los compuestos de esta invención.

A continuación, la invención se describirá más mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son formas de realización ejemplares no limitantes de la invención. Las purificaciones mediante HPLC se realizaron en columnas C18 de fase inversa (RP) usando mezclas de agua y MeOH y TFA como solución tampón. Estos ejemplos son ilustrativos y no limitantes. Puede haber otras formas de realización que entran dentro del espíritu y alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

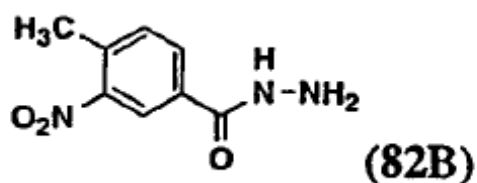
## Ejemplo 82



## Etapa A:

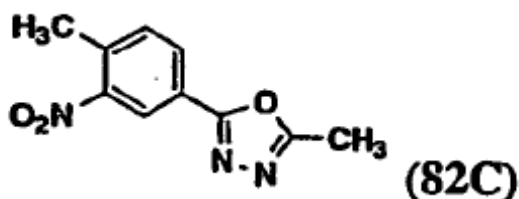


- 5 A una solución ta carbazato de *terc-butilo* (2,6 g, 20 mmol) y trietilamina (3,1 ml, 22 mmol) en DCE (100 ml) se añadió una solución de cloruro de 4-metil-3-nitrobenzoilo en DCE (25 ml) durante 30 minutos. Después de que se completara la adición, la mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después la mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (2 x 75 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se diluyó con AcOEt (100 ml), se filtró y se concentró en vacío hasta un volumen aproximado de 50 ml. La mezcla se diluyó con hexanos (50 ml) y se sonicó durante unos minutos, y el sólido precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó en vacío produciendo 4,7 g (74%) del compuesto **(82A)** en forma de un sólido blanco. HPLC *t.ret.* = 2,54 min. <sup>1</sup>H RMN (*d*<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 10,30 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).
- 10

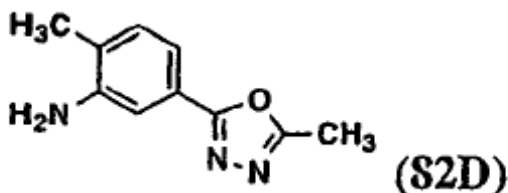
Etapa B:

- 15 El compuesto **82A** (4,4g, 15 mmol) en forma de un sólido se añadió en porciones a ácido trifluoroacético (45 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Después, la mezcla se concentró al vacío y el sólido blanco resultante se dividió entre 2N carbonato de sodio acuoso (200 ml) y EtOAc (200 ml). Se separaron las fases y la porción acuosa se extrajo con EtOAc adicional (5 x 100 ml), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 2,96g (99 %) del compuesto **(82B)** en forma de un sólido blanco. HPLC *t.ret.* = 1,05 min. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 10,20 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 5,43 (s a, 2H), 2,56 (s, 3H). CL/EM [M + H]<sup>+</sup> = 196,3.
- 20

25

**Etapa C:**

5 Una suspensión del compuesto **82B** (2.9g, 15 mmol) en ortoacetato de trietilo (50 ml) se calentó a 100°C dando solución transparente. Después de calentar a esta temperatura durante dos horas, la mezcla se calentó a 130°C durante una hora adicional después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró heterogéneamente en vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (75 ml) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar 3,2 g del compuesto **82C** en forma de un sólido amarillo claro. CL/EM t.ret. = 2,45 min. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

10 **Etapa D:**

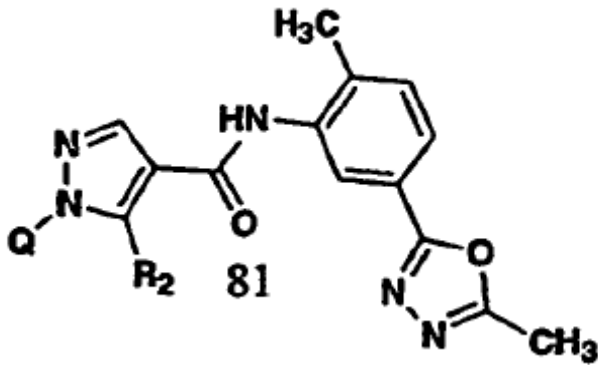
15 A una suspensión del compuesto 82C (0,37 g) en EtOH (40 ml) se añadió un Pd / C al 5% (35 mg) y la mezcla se dejó agitar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado resultante transparente se concentró al vacío y el residuo se trituró con metanol. La filtración y secado de los sólidos recogidos proporcionaron 220 mg de compuesto 82D en forma un sólido de color crema. HPLC t.ret. = 1,19 min. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7,23 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). CL/EM [M + H]<sup>+</sup> = 190,3.

**Etapa E: Ejemplo 82**

20 Una mezcla de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (28 mg, 0,14 mmol), 1 - [3 - (dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida (33 mg, 0,17 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (23 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidro (0,4 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h. En este momento, la anilina (82D) se añadió en forma sólida seguido de DIPEA (36 µl, 0,20 mmol). La mezcla resultante se calentó después a 60°C durante 16 h, entonces la solución se diluyó con agua (0,4 ml) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración en vacío y se secaron en vacío para obtener 33 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color canela. HPLC Tiempo Ret.: 2,78 min. CL/EM MH<sup>+</sup> (m / z) 374.

25

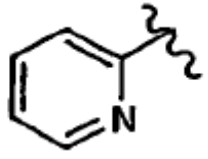
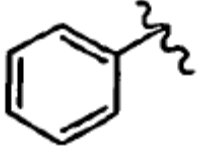
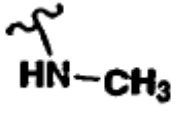
## Ejemplos 83 - 88



5 Los Ejemplos 83 - 88, que tiene la fórmula anterior en la que las variables Q y R<sub>2</sub> tienen los valores indicados en la en la tabla 6, se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del ejemplo 82. Los materiales de partida están disponibles en el mercado, pueden ser preparados de acuerdo con los esquemas de la presente memoria descriptiva, o procedimientos de aplicación conocidos en el campo.

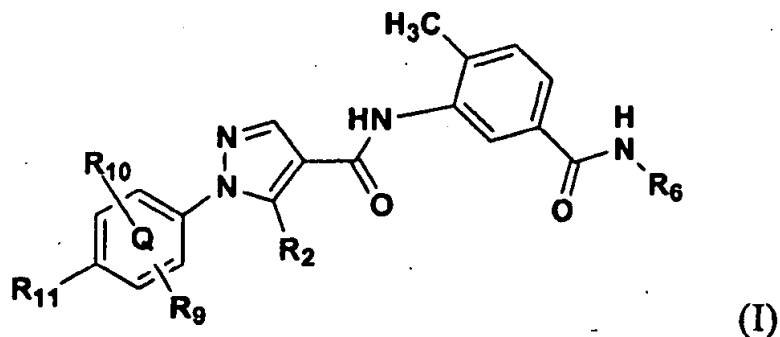
TABLA 6

| Ej. N° | Q | R <sub>2</sub>  | HPLC Tiempo de retención (min) | Espectrometría de masas M+H <sup>+</sup> (m/z). |
|--------|---|-----------------|--------------------------------|---|
| 83     |   | CH <sub>3</sub> | 2,75                           | 392   |
| 84     |   |                 | 2,85                           | 392   |
| 85     |   | CH <sub>3</sub> | 2,82                           | 392   |
| 86     |   | CH <sub>3</sub> | 2,80                           | 410   |

| Ej. N° | Q   | R <sub>2</sub>  | HPLC Tiempo de retención (min) | Espectrometría de masas M+H <sup>+</sup> (m/z). |
|--------|---|---|--------------------------------|---|
| 87     |  | CH <sub>3</sub>   | 2,54                           | 375   |
| 88     |  |  | 2,86                           | 389   |

REIVINDICACIONES

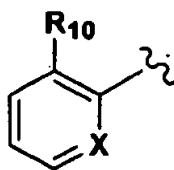
1. Un compuesto que tiene la fórmula (I),



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

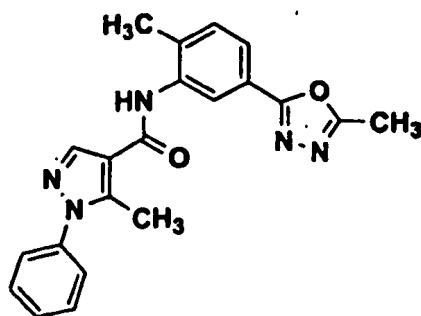
- 5 Q es un anillo de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, y R<sub>11</sub> se seleccionan, cada uno de forma independiente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> O(alquilo C<sub>1-4</sub>), halógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) y/o nitro; y R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, en el que R<sub>7</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con OH, metoxi, piridilo, tetrahidrofurilo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, imidazolilo, y N-morfolinilo; o, como alternativa, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se combinan para formar morfolinilo, piperidinilo o piperacinilo

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo Q es un grupo

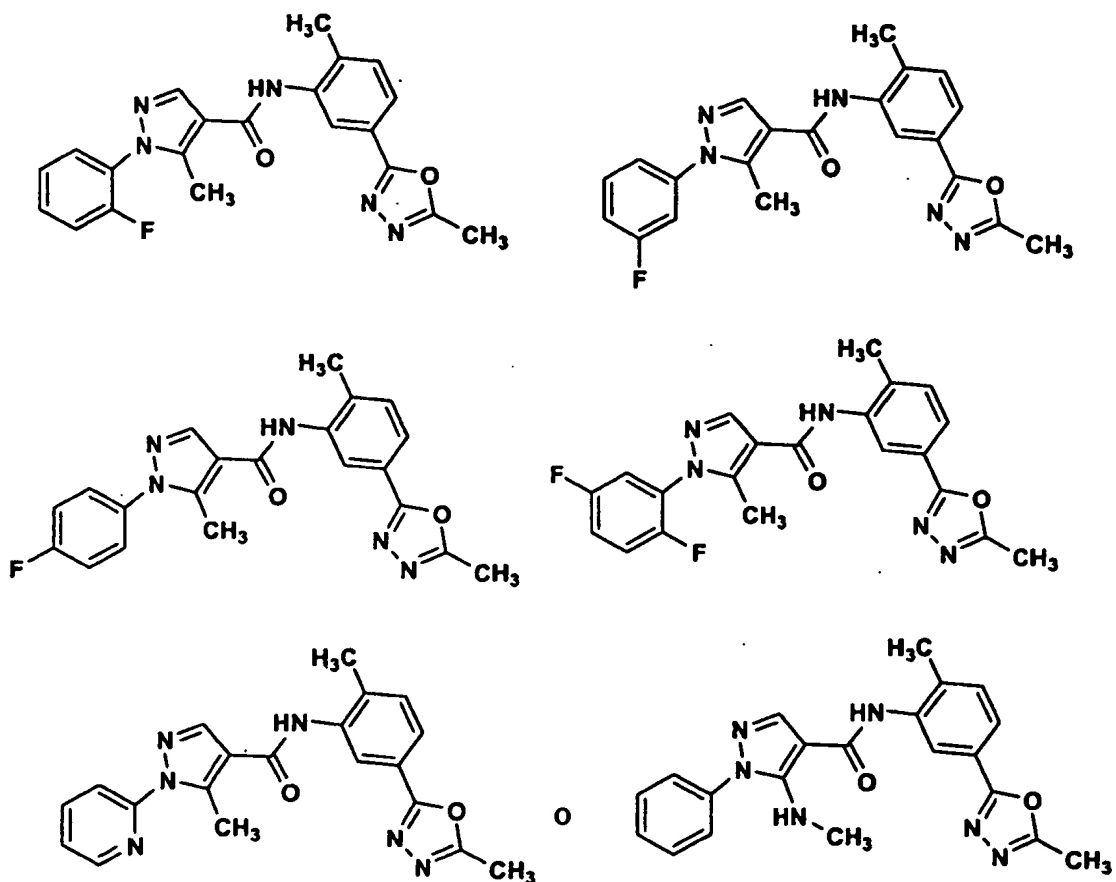


en el que R<sub>10</sub> es halógeno o trifluorometilo, y X es CH o N; R<sub>2</sub> es NH<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub> y/o una sal, solvato, estereoisómero y/o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es







- 5
4. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
  5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en terapia.
  6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de un
- 10 trastorno inflamatorio.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento del asma, síndrome disneico agudo del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto contra huésped, aterosclerosis, dolor y artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis por
- 15 rubéola, artritis gotosa u osteoartritis.
8. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio.
  9. Uso de un compuesto según la reivindicación 8, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo
- 20 que consiste en asma, síndrome disneico agudo del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad intestinal inflamatoria, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto contra huésped, aterosclerosis, dolor y artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis gotosa y osteoartritis