

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 028**

51 Int. Cl.:
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07D 239/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01994463 .6**
96 Fecha de presentación: **23.10.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1333833**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2003**

54 Título: **NUEVO COMPUESTO DE 8H-PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-ONA TRISUSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR LA CSBP/P38 QUINASA.**

30 Prioridad:
23.10.2000 US 242461 P
06.08.2001 US 310349 P
02.10.2001 US 326618 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.01.2012

73 Titular/es:
GLAXOSMITHKLINE LLC
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US

72 Inventor/es:
ADAMS, Jerry, L.;
BOEHM, Jeffrey, C.;
HALL, Ralph;
JIN, Qi;
KASPAREC, Jiri;
SILVA, Domingos, J. y
TAGGART, John, J.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 028 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

Nuevo compuesto de 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona trisustituida para el tratamiento de enfermedades mediadas por la CSBP/p38 quinasa

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto 2,4,8-trisustituida-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, procedimientos para la preparación del mismo, el uso del mismo en el tratamiento de enfermedades mediadas por la CSBP/p38 quinasa y composiciones farmacéuticas para su uso en dicha terapia.

Antecedentes de la invención

- 10 La transducción de la señal intracelular es el medio por el cual las células responden a estímulos extracelulares. Con independencia de la naturaleza del receptor de superficie celular (p. ej. proteína tirosina quinasa o siete dominios transmembrana acoplado a proteína G), las proteínas quinasa y las fosfatasa, junto con las fosfolipasas, son la maquinaria esencial mediante la cual se transmite después dentro de la célula [Marshall, J. C. Cell, 80, 179-278 (1995)]. Las proteínas quinasa se pueden clasificar en cinco clases, siendo las dos clases principales tirosina quinasa y serina/treonina quinasa dependiendo de si la enzima fosforila su(s) sustrato(s) sobre residuos
- 15 específicos de tirosina o de serina/treonina [Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein Kinase Classification) p. 3, Hunter, T.; Sefton, B. M.; eds. vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991].

- En la mayoría de las respuestas biológicas participan múltiples quinasa intracelulares y una quinasa individual puede estar implicada en más de un acontecimiento de señalización. Estas quinasa a menudo son citosólicas y se pueden traslocar al núcleo o a los ribosomas, donde pueden afectar a los acontecimientos de transcripción y de traducción, respectivamente. En la actualidad se conoce mucho mejor la implicación de las quinasa en el control de la transcripción que su efecto sobre la traducción, tal como ilustran los estudios sobre la transducción de la señal inducida por factor de crecimiento, que implica MAP/ERK quinasa [Marshall, C. J. Cell, 80, 179 (1995); Herskowitz, I. Cell, 80, 187 (1995); Hunter, T. Cell, 80, 225 (1995); Seger, R, y Krebs, E. G. FASEB J., 726-735 (1995)].
- 20

- Aunque muchas vías de señalización forman parte de la homeostasis celular, numerosas citocinas (p. ej., IL-1 y TNF) y otros determinados mediadores de inflamación (p. ej., COX-2 y iNOS) solo se producen como respuesta a señales de estrés, tal como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano. Las primeras indicaciones que sugieren que la vía de transducción de la señal que conduce a la biosíntesis de citocinas inducida por LPS implicaba proteína quinasa procedían de los estudios de Weinstein [Weinstein, y col., J. Immunol. 151, 3829(1993)], pero las proteínas quinasa específicas implicadas no habían identificado. Trabajando desde una perspectiva similar, Han [Han, y col., Science 265, 808(1994)] identificaron la p38 murina como una quinasa que es tirosina fosforilada en respuesta a LPS. Las pruebas definitivas de la implicación de la p38 quinasa en la vía de transducción de señal estimulada por LPS que conduce al inicio de la biosíntesis de citocinas proinflamatorias fueron proporcionadas por el descubrimiento independiente de la p38 quinasa por Lee [Lee; y col., Nature. 372, 739(1994)] como diana molecular de una clase nueva de agentes antiinflamatorios. El descubrimiento de la p38 (denominada por Lee CSBP 1 y 2) proporcionó un mecanismo de acción de una clase de compuestos antiinflamatorios de los que SK&F 86002 era el ejemplo prototípico. Estos compuestos inhibían la síntesis de IL-1 y TNF en monocitos humanos a concentraciones en el límite inferior de μM [Lee, y col., Int. J. Immunopharmac. 10(7), 835(1988)] y exhibieron actividad en modelos animales que son resistentes a los inhibidores de la ciclooxigenasa [Lee, y col., Annals N. Y. Acad. Sci, 696, 149 (1993)].
- 25
- 30
- 35

- Actualmente está firmemente establecido que la CSBP/p38 es una de varias quinasa implicadas en una vía de transducción de señal de respuesta al estrés que es paralela a una cascada de proteínas quinasa activadas por mitógeno análoga y en gran medida independiente de la misma. Las señales de estrés, incluidas LPS, citoquinas proinflamatorias, oxidantes, luz UV y tensión osmótica, activan las quinasa en posición anterior de la CSBP/p38, que a su vez fosforila la CSBP/p38 en la treonina 180 y la tirosina 182, lo que tiene como resultado la activación de la CSBP/p38. La MAPKAP quinasa-2 y la MAPKAP quinase-3 se han identificado como sustratos posteriores de CSBP/p38, que, a su vez, fosforilan la proteína del shock térmico Hsp 27 (Figura 1). Otros sustratos posteriores adicionales que se sabe que son fosforilados por la p38 incluyen quinasa (Mnk1/2, MSK1/2 y PRAK) y factores de transcripción (CHOP, MEF2, ATF2 y CREB). Aunque muchas de las vías de señalización necesarias para la biosíntesis de citocinas siguen sin conocerse, parece claro que están implicados muchos de los sustratos para la p38 indicados anteriormente. [Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361(1997) y Lee, J. C. et al, Pharmacol. Ther. vol. 82, nos. 2-3, pp. 389-397, 1999].
- 40
- 45
- 50

- No obstante, lo que se sabe es que además de inhibir la IL-1 y el TNF, los inhibidores de la CSBP/p38 quinasa (SK&F 86002 y SB 203580) también disminuyen la síntesis de una amplia variedad de proteínas proinflamatorias, incluidas IL-6, IL-8, GM-CSF y COX-2. Se ha demostrado que los inhibidores de la CSBP/p38 quinasa suprimen la expresión inducida por TNF de VCAM-1 sobre las células endoteliales, la fosforilación inducida por TNF y la activación de PLA2 citosólica y la síntesis estimulada por IL-1 de colagenasa y estromelina. Estos y otros datos demuestran que la CSBP/p38 no sólo está implicada en la síntesis de citoquinas sino también en la señalización de citoquinas [CSBP/P38 quinasa revisada en Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997)].
- 55

- La interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) son sustancias biológicas producidas por diversas células, tales como monocitos o macrófagos. Se ha demostrado que la IL-1 participa en diversas actividades biológicas que se piensa que son importantes para la inmunorregulación y otras condiciones fisiológicas, tal como la inflamación [Véase, p. ej., Dinarello y col., *Rev. Infect. Disease*, 6, 51 (1984)]. La miríada de actividades biológicas conocidas de la IL-1 incluye la activación de linfocitos T colaboradores, inducción de fiebre, estimulación de prostaglandina o producción de colagenasa, quimiotaxis de neutrófilos, inducción de proteínas de fase aguda y la supresión de los niveles de hierro en plasma.
- Hay muchos estados patológicos en los que una producción excesiva o alterada de IL-1 está implicada en la exacerbación de la enfermedad y/o causa la enfermedad. Éstos incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, endotoxemia y/o síndrome del shock tóxico, otros estados patológicos inflamatorios agudos o crónicos, tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxina, enfermedad intestinal inflamatoria, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Roller, gota, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis por rubéola y sinovitis aguda. Las pruebas también vinculan la actividad de la IL-1 con la diabetes y las células β pancreáticas [revisión de las actividades biológicas que se han atribuido a la IL-1. Dinarello, J. *Clinical Immunology*, 5 (5), 287-297 (1985)].
- Un exceso de producción de TNF o regulación alterada del mismo se han implicado en la mediación o exacerbación de una serie de enfermedades, incluidas artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas; sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por bacterias gramnegativas, síndrome del shock tóxico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por repercusión, reacción del injerto contra el huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias por infección, tal como gripe, caquexia secundaria a infección o neoplasia maligna, caquexia secundaria al síndrome de deficiencia inmunitaria adquirida (SIDA), SIDA, CRS (complejo relacionado con el SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatricial, enfermedad e Crohn, colitis ulcerosa o piroxía.
- La interleuquina 8 (IL-8) es un factor quimiotáctico producido por varios tipos de células, incluidas células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos. Su producción a partir de células endoteliales está inducida por IL-1, TNF o lipopolisacárido (LPS). La IL-8 estimula una serie de funciones in vitro. Se ha demostrado que tiene propiedades de quimioatracción para neutrófilos, linfocitos T y basófilos. Además, induce la liberación de histamina a partir de los basófilos de individuos tanto normales como atópicos, así como la liberación de enzima lisosomal y descarga respiratoria por los neutrófilos. Asimismo, también se ha demostrado que la IL-8 incrementa la expresión en superficie de Mac-1 (CD11/CD18) sobre neutrófilos sin síntesis de novo de proteínas, lo que puede contribuir a una mayor adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos. Las afecciones asociadas con un incremento de la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de los neutrófilos en el punto de la inflamación) se beneficiarían de los compuestos que suprimen la producción de IL-8.
- La IL-1 y el TNF afectan a una amplia variedad de células y tejidos, y estas citocinas, así como otras citocinas derivadas de leucocitos, son importantes y cruciales mediadores inflamatorios de una amplia variedad de estados de enfermedad y afecciones. La inhibición de estas citoquinas supone un beneficio en el control, reducción y alivio de muchos de estos estados de enfermedad.
- Además de la implicación de la señalización de CSBP/p38 en la producción de IL-1, TNF, IL-8, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelina, la transducción de señal mediante CSBP/p38 es necesaria para la acción de varias de estas mismas proteínas proinflamatorias más muchas otras VEGF, PDGF, NGF) [Ono, K. y Han, J. *Cellular Signalling*, 12 1-13 (2000)]. La implicación de CSBP/p38 en múltiples vías de transducción de señal inducida por estrés proporciona una justificación adicional para la potencial utilidad de CSBP/p38 en el tratamiento de enfermedades debidas al exceso de activación y destrucción del sistema inmunitario. Esta expectativa viene avalada por las potentes y diversas actividades descritas para los inhibidores de la CSBP/p38 quinasa [Badger, y col., *J. Pharm. Exp. Thera.* 279 (3): 1453-1461.(1996); Griswold, y col., *Pharmacol. Comm.* 7, 323-229(1996); Jackson, y col., *J. Pharmacol.Exp. Ther.*284, 687- 692 (1998); Underwood, y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293, 281- 288 (2000); Badger, y col., *Arthritis Rheum.* 43, 175- 183 (2000)].
- Sigue existiendo la necesidad de tratamiento en este campo de compuestos que sean fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas, es decir compuestos que sean capaces de inhibir la CSBP/p38/RK quinasa.
- En la técnica se pueden encontrar otros farmacóforos que contienen pirido[2,3-d]pirimidina que tienen varias actividades farmacéutica, insecticida y herbicida, tal como en los documentos WO 98/33798; WO 98/23613; WO 95/19774, ahora patente de EE.UU. 6.265.410; en los documento WO 00/23444; WO 01/19828 (publicados después de la fecha de presentación de la presente solicitud); los documento US 5,532,370; US 5,597,776; JP 2000 - 38350; WO 00/43374; WO 98/08846; y WO 01/55147 (también publicados después de la fecha de presentación de la presente solicitud).

Descripción breve de las figuras

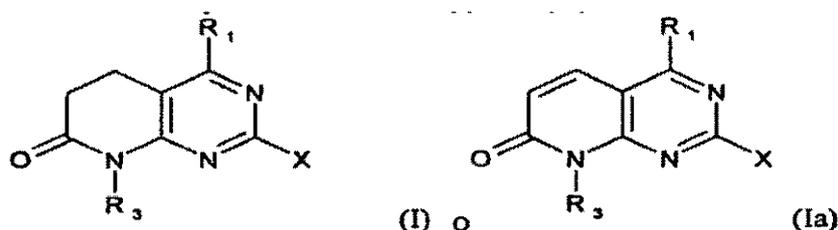
La figura 1 demuestra la cascada de la p38 quinasa.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere al compuesto 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, y a composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y a un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto que es 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona en la fabricación de un medicamento para el
10 tratamiento de una enfermedad mediada por la CSBP/RK/p38 quinasa.

Se divulga un compuesto de fórmula (I) y (Ia).



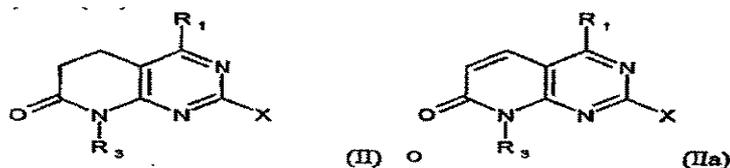
en las que

- 15 R₁ es un arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, en los que los restos están todos opcionalmente sustituidos, o R₂ es el resto X₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃) o C(A₁)(A₂)(A₃);
- 20 A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
- A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
- A₃ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido;
- R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, en los que los restos están opcionalmente sustituidos;
- 25 R₄ y R₁₄ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido o arilo-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, en el que el anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR₉;
- 30 R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclilo alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, en el que cada uno de estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;
- 35 R₉ es hidrógeno, C(Z)R₆ o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;
- R₁₀ y R₂₀ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄;
- X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)S(O)_mR₂, (CH₂)_nN(R₁₀)C(O)R₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄, o (CH₂)_nN(R₂)₂;
- 40 X₁ es N(R₁₀), O, S(O)_m, o CR₁₀R₂₀;
- n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2;
- q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- Z es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

45 **Descripción detallada de la invención**

Se divulga un compuesto de fórmula (II) y (IIa).



en las que

5	R ₁ R ₂	R ₁ es el resto YRa; R ₂ es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₃₋₇ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, en los que los restos están todos opcionalmente sustituidos, o R ₂ es el resto X ₁ (CR ₁₀ R ₂₀) _q C(A ₁)(A ₂)(A ₃) o C(A ₁)(A ₂)(A ₃);
10	A ₁ A ₂ A ₃ R ₃	A ₁ es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido; A ₂ es un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido; A ₃ es hidrógeno o un alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido; R ₃ es un alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , cicloalquilalquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , heterocíclico o un resto alquilo C ₁₋₁₀ heterocíclico, en los que los restos están opcionalmente sustituidos;
15	R ₄ y R ₁₄	se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C ₃₋₇ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C ₃₋₇ alquilo C ₁₋₄ , arilo opcionalmente sustituido o arilo-alquilo C ₁₋₄ opcionalmente sustituido, o R ₄ y R ₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, en el que el anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR ₉ ;
20	R ₆ R ₉	R ₆ es hidrógeno, alquilo C ₁₋₁₀ , cicloalquilo C ₃₋₇ , heterociclilo, heterociclilo alquilo C ₁₋₄ , arilo, arilalquilo C ₁₋₁₀ , heteroarilo, heteroarilalquilo C ₁₋₁₀ , en el que cada uno de estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos; R ₉ es hidrógeno, C(Z)R ₆ o alquilo C ₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo C ₁₋₄ opcionalmente sustituido;
25	R ₁₀ y R ₂₀ Y	R ₁₀ y R ₂₀ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C ₁₋₄ ; Y es C(R _b)(R _d), C(O), N(R _d), N(R _d)C(R _c)(R _d), oxígeno, OC(R _c)(R _d), S(O) _m , o S(O) _m C(R _c)(R _d);
30	R _a R _b R _c R _d X X ₁	R _a es un anillo arilo o heteroarilo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido; R _b es hidrógeno, alquilo C ₁₋₂ , NR _c , hidroxí, tio, alcoxi C ₁₋₂ , S(O) _m alquiloC ₁₋₂ ; R _c es hidrógeno o alquilo C ₁₋₂ ; R _d es hidrógeno o alquilo C ₁₋₂ ; X es R ₂ , OR ₂ , S(O) _m R ₂ , (CH ₂) _n N(R ₁₀)S(O) _m R ₂ , (CH ₂) _n N(R ₁₀)C(O)R ₂ , (CH ₂) _n NR ₄ R ₁₄ , o (CH ₂) _n N(R ₂) ₂ ; X ₁ es N(R ₁₀), O, S(O) _m , o CR ₁₀ R ₂₀ ;
35	n m q Z	n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10; m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10; Z es oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se divulgan compuestos nuevos de las Fórmulas (I) y (Ia) y los de las Fórmulas (II) y (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como se reconocerá con facilidad, la diferencia entre los compuestos de Fórmulas (I) y (Ia) y los de las Fórmulas (II) y (IIa) reside en la instauración del anillo de pirido-7-ona. Los términos R₁, R₂, X y R₃ respectivos son iguales para ambos grupos dentro de la propia fórmula, por ejemplo I y Ia. Para los fines del presente documento, todo lo aplicable a la Fórmula (I) también es aplicable a la Fórmula (Ia) a menos que se indique lo contrario y todo lo aplicable a la Fórmula (II) también es aplicable a la Fórmula (IIa) a menos que se indique lo contrario.

45 Adecuadamente, para los compuestos de Fórmula (I) y (Ia), R₁ es un anillo arilo o heteroarilo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido. Los anillos arilo o heteroarilo de R₁ se pueden sustituir una o más veces, preferentemente de 1 a 4 veces, de forma independiente, con sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₈, ZC(Z)R₁₁, NR₁₀C(Z)R₁₁ o NR₁₀S(O)₂R₇.

50 Preferentemente, R₁ es un resto arilo, más preferentemente un anillo fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno. Más preferentemente, el anillo fenilo está sustituido en la posición 2, 4, o 6 o disustituido en la posición 2,4, tal como 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, o 2-metil-4-fluoro; o trisustituido en la posición 2,4,6 tal como 2,4,6-trifluoro.

55 Preferentemente, cuando R₁ es un resto heteroarilo, el anillo no está fijado al farmacóforo mediante uno de los heteroátomos, tal como nitrógeno, para formar un anillo cargado. Por ejemplo, un anillo piridinilo se fijaría a través de

un átomo de carbono para dar un resto 2-, 3- o 4-piridilo, que está opcionalmente sustituido.

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

Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

5 Adecuadamente, R_a es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{5-7} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclalquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_vOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vNHS(O)_2R_7$, o $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; y en el que el arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

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

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

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

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

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

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

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

Como se apreciará, la diferencia entre los compuestos de Fórmula (I) y (II) reside en la sustitución de R_1 . Los grupos sustituyentes restantes son los mismos y para los fines del presente documento aplicables a las cuatro fórmulas, a menos que se indique lo contrario.

20 Adecuadamente, R_4 y R_{14} se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 7 miembros, en el que el anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_9 ;

25 El alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-4} , arilo y aril-alquilo C_{1-4} pueden estar opcionalmente sustituidos, uno o más veces, preferentemente de 1 a 4 veces, de forma independiente con halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo, alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; alquilo $S(O)_m$, tal como metiltio, metilsulfino o metilsulfonilo; aldehídos ($-C(O)$), o una cetona, tal como $-C(O)R_6$, tal como $C(O)$ alquilo C_{1-10} o arilo $C(O)$; amidas, tal como $C(O)NR_4$ R_{14} , o $NR_4C(O)$ alquilo

30 C_{1-10} , o $NR_4C(O)$ arilo; NR_4R_{14} , en los que R_4 y R_{14} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o en los que R_4R_{14} se puede ciclar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S; ciano, nitro, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{3-7} o grupo alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo etc. o ciclopropilmetilo; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como CF_2CF_2H , CH_2CF_3 , o CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como arilalquilo, tal como bencilo o fenetilo, en los que estos restos que contienen arilo pueden también estar sustituidos una o dos veces con halógeno, hidroxilo, alquilo hidroxisustituido, alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ alquilo; amino, alquilamino C_{1-4} mono y disustituidos, tal como en el grupo NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-4} o CF_3 .

40 Cuando R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno se ciclan para formar un anillo, adecuadamente dichos anillos incluyen, entre otros, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina (incluida la oxidación del azufre). El anillo puede estar sustituido opcionalmente, una o más veces, preferentemente de 1 a 4 veces, de forma independiente, con halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo, alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxilo; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; $S(O)_m$ alquilo, tal como metiltio, metilsulfino o metilsulfonilo; una cetona sobre al anillo ciclado ($-C(O)$), o una cetona o aldehído fuera del anillo ($-C(O)R_6$), tal como $C(O)$ alquilo C_{1-10} o $C(O)$ arilo; NR_4R_{14} ,

45 en los que R_4 , y R_{14} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-10} , grupo alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, etc., o ciclopropilmetilo; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como CF_2CF_2H , CH_2CF_3 , o CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, en los que estos restos que contienen arilo pueden también estar sustituidos una o dos veces con halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ alquilo; alquilamino C_{1-4} amino, mono y disustituido, tal como en el grupo NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-4} o CF_3 .

50 Adecuadamente, R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} o NR_4R_{14} , excluyendo los restos SR_5 siendo SNR_4R_{14} , $S(O)_2R_5$ siendo SO_2H y $S(O)R_5$ siendo SOH .

Adecuadamente, R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, heterociclilo alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , en el que estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos;

Adecuadamente, R_7 es alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heterocíclico, heterociclilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} ; y en el que cada uno de estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos.

5 Adecuadamente, R_8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{5-7} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_tOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_vNHS(O)_2R_7$, o $(CR_{10}R_{20})_iNR_4R_{14}$; y en el que los restos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y alquilheterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos.

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

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

Adecuadamente, R_{10} y R_{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} .

15 Adecuadamente, R_{11} es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{5-7} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclilalquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_tOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_iS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_iNHS(O)_2R_7$, o $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; y en el que los restos arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

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

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

Preferentemente, los sustituyentes opcionales se seleccionan de forma independiente de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, amino o alquilo sustituido con halógeno. Más preferentemente, halógeno o alquilo.

30 Preferentemente, R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} o arilo. Más preferentemente, R_3 es un alquilo C_{1-10} o arilo opcionalmente sustituido.

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

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

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

40 Adecuadamente, R_2 se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o R_2 es el resto $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o $C(A_1)(A_2)(A_3)$.

45 Los restos R_2 , excluido el hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, preferentemente de 1 a 4 veces, de forma independiente con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} alquilo C_{1-10} , halógeno, $-C(O)$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nR_{20}SH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$.

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

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

Adecuadamente, A₁ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, A₂ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, A₃ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido.

5 Los restos A₁, A₂ y A₃ y alquilo C₁₋₁₀ pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, de forma independiente, preferentemente de 1 a 4 veces, con halógeno, tal como cloro, flúor, bromo o yodo, alquilo C₁₋₁₀, tal como CF₃, o CHF₂CF₃; alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ alquilo C₁₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇ alquilo C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nFR₄R₁₄, (CR₁₀-R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₄R₁₄, o (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇.

Preferentemente, uno o más de A₁ a A₃ está sustituido con CR₁₀R₂₀)_nOR₆. Más preferentemente, R₆ es hidrógeno.

Una agrupación C(A₁)(A₂)(A₃) preferida es CH(CH₂OH)₂, o C(CH₃)(CH₂OH)₂, X₁ (CR₁₀R₂₀)_qCH(CH₂OH)₂, o X₁ (CR₁₀R₂₀)_qC(CH₃)(CH₂OH)₂. X₁ es, preferentemente, oxígeno o nitrógeno.

15 Como se usa en el presente documento, "opcionalmente sustituido", a menos que se defina específicamente, significará grupos tales como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxilo; alcoxi C₁₋₁₀, tal como metoxi o etoxi; alcoxi C₁₋₁₀ sustituido con halógeno; alquilo S(O)_m, tal como metililo, metilsulfonilo o metilsulfonilo; (-C(O), NR₄R₁₄, en los que R₄ y R₁₄ son, cada uno de forma independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, tal como alquilo C₁₋₄ amino o mono o disustituido, o en los que R₄R₁₄ se puede ciclar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ o grupo alquilo C₁₋₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo etc. o ciclopropilmetilo; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno, tal como CF₂CF₂H, CH₂CF₃, o CF₃; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, en los que estos restos que contienen arilo pueden también estar sustituidos una o dos veces con halógeno, hidroxilo, alquilo hidroxisustituido, alcoxi C₁₋₁₀; S(O)_m, alquilamino C₁₋₄ amino, mono y disustituidos, tal como en el grupo NR₄R₁₄; alquilo C₁₋₄ o CF₃.

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

30 Además, también se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Los expertos en la técnica conocen bien cationes farmacéuticamente aceptables adecuados e incluyen cationes alcalinos, alcalino-térreos, de amonio y de amonio cuaternario.

35 El término "halo" o "halógenos" se usa en el presente documento para hacer referencia a los halógenos flúor, cloro, bromo y yodo.

40 El término "alquilo C₁₋₁₀" o "alquilo" o "alquilo 1-10" se usa en el presente documento para hacer referencia a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que, de otro modo, la longitud de la cadena esté limitada, incluyendo, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares.

El término "cicloalquilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a radicales cíclicos, preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono, incluyendo, entre otros, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

45 El término "cicloalqueno" se usa en el presente documento para hacer referencia a radicales cíclicos, preferentemente de 5 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un enlace, incluyendo, entre otros, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "alqueno" se usa en el presente documento todas las veces para hacer referencia a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono, a menos que, de otro modo, la longitud de la cadena esté limitada, incluyendo, entre otros, metilo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

50 El término "arilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" (solo o en cualquier combinación, tal como "heteroariloxi" o "heteroarilalquilo") se usa en el presente documento para hacer referencia a un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O o S, tal como, entre otros, pirrol, pirazol, furano, pirano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, pirazina, uracilo,

oxadiazol, oxazol, isoxazol, oxatiadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, tetrazol, triazol, indazol, imidazol o bencimidazol.

El término "heterocíclico" (solo o en cualquier combinación, tal como "heterociclicilalquilo") se usa en el presente documento para hacer referencia a un sistema de anillo de 4-10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O o S, o S(O)_m, y m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; tal como, entre otros, versiones saturadas o parcialmente saturadas de los restos heteroarilo como se ha definido anteriormente, tal como tetrahidropirrol, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno (incluidas versiones oxidadas del resto azufre), pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, (incluidas versiones oxidadas del resto azufre) o imidazolidina.

El término "aralquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterociclicilalquilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente fijado a un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico, como también se define en el presente documento a menos que se indique lo contrario.

El término "sulfínilo" se usa en el presente documento para hacer referencia al óxido S(O) del sulfuro correspondiente, el término "tio" se refiere al sulfuro y el término "sulfonilo" se refiere al resto S(O)₂ completamente oxidado.

El término "aróilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a C(O)Ar, en el que Ar es un derivado de fenilo, naftilo o arilalquilo, tal como se ha definido anteriormente, dicho grupo incluye, entre otros, bencilo y fenetilo.

El término "alcanoilo" se usa en el presente documento para hacer referencia a C(O) alquilo C₁₋₁₀, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente.

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

Ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen los racematos, o formas ópticamente activas de los compuestos de los ejemplos de trabajo del presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Procedimientos de fabricación

Los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (II) y (IIa) pueden obtenerse aplicando los procedimientos sintéticos que se describen en el presente documento. La síntesis proporcionada es aplicable a la producción de compuestos de fórmulas (I), (Ia), (II) y (IIa) que tienen diversos grupos R₁, R₂, Y, X, y R₃ diferentes que se hacen reaccionar, empelando sustituyentes opcionales que están adecuadamente protegidos, para alcanzar compatibilidad con las reacciones indicadas en el presente documento. La posterior desprotección, en dichos casos, da después los compuestos de la naturaleza divulgada en general. Aunque en el presente documento se muestra una fórmula concreta con grupos sustituyentes concretos, la síntesis es aplicable a todas las fórmulas y todos los grupos sustituyentes en el presente documento.

Una vez que se ha establecido el núcleo, otros compuestos de fórmulas (I), (Ia), (II) y (IIa) pueden prepararse aplicando técnicas estándar para interconversión del grupo funcional, bien conocidas en la técnica. Por ejemplo: C(O)NR₄R₁₄ a partir de CO₂CH₃ calentando con HNR₄R₁₄ en CH₃OH con o sin cianuro metálico o trimetilaluminio catalítico o estequiométrico, por ejemplo NaCN; OC(O)R₃ de OH con, por ejemplo, ClC(O)R₆ en bases tales como trietilamina y piridina; NR₁₀-C(S)NR₄R₁₄ de NHR₁₀ con alquilisotiocianato, o ácido tiocianico y ClC(S)NR₄R₁₄; NR₁₀C(O)OR₆ de NHR₁₀ con un cloroformiato de alquilo o arilo; NR₁₀C(O)NR₄H de NHR₁₀ mediante tratamiento con un isocianato, por ejemplo, R₄N=C=O; NR₁₀-C(O)R₆ de NHR₁₀ mediante tratamiento con C₁-C(O)R₆ en piridina; C(=NR₁₀)NR₄R₁₄ de C(NR₄R₁₄)S con H₃NR₁₀+OAc mediante calentamiento en alcohol; C(NR₄R₁₄)SR₆ de C(S)NR₄R₁₄ con R₆-I en un disolvente inerte, por ejemplo acetona; NR₁₀SO₂R₇ de NHR₁₀ mediante tratamiento con ClSO₂R₇ mediante calentamiento en bases tales como piridina; NR₁₀C(S)R₆ de NR₁₀C(O)R₆ mediante tratamiento con reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiazolidiofosfetan-2,4-disulfuro]; NR₁₀SO₂CF₃ de NHR₁₀ con anhídrido trifílico y base, en el que R₃, R₆, R₁₀, R₄ y R₁₄ son como se ha definido en la Fórmula (I) en el presente documento.

Los precursores de los grupos R₁, R₂ y R₃, pueden ser otros grupos R₁, R₂ y R₃, etc. que pueden interconvertirse aplicando técnicas estándar para interconversión de grupo funcional. Por ejemplo, en el que un resto es un alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno y puede convertirse en el correspondiente derivado alquilo C₁₋₁₀N₃ haciendo reaccionar con una sal de azida adecuada y, después, si se desea, se puede reducir en el correspondiente compuesto alquilo C₁₋₁₀NH₂, que, a su vez, se puede hacer reaccionar con R₇S(O)₂X, en el que X es halógeno (p. ej., cloro), para dar el correspondiente compuesto alquilo C₁₋₁₀NHS(O)₂R₇.

Como alternativa en la que el resto es un alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno, se puede hacer reaccionar con una amina R₄R₁₄NH, para dar el correspondiente compuesto alquilo C₁₋₁₀NR₄R₁₄ o se puede hacer reaccionar con una sal de metal alcalino de R₇SH, para dar el correspondiente compuesto alquilo C₁₋₁₀SR₇.

Como se ha indicado anteriormente, puede ser deseable durante la síntesis de los compuestos de la presente invención, derivar grupos funcionales reactivos en la molécula que sufre la reacción para evitar las reacciones secundarias no deseadas. Los grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo, amino, ácido, normalmente están protegidos con grupos adecuados que se pueden eliminar fácilmente cuando se desee. Grupos protectores habituales adecuados para usar con grupos hidroxilo y grupos nitrógeno son bien conocidos en la técnica y se describen en muchas referencias, por ejemplo en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Greene y col., John Wiley & Sons, New York, New York, (2ª edición, 1991 o la versión anterior de 1981). Ejemplos adecuados de grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos formadores de éter, tal como grupos bencilo y arilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc), éteres de sililo, tal como t-butildimetilo o t-butildifenilo y alquiléteres, tales como metilo conectado mediante una cadena de alquilo de enlace variable $(CR_{10}R_{20})_n$. Grupos protectores de amino pueden incluir bencilo, arilo, tal como grupos acetilo y trialkilsililo. Normalmente, los grupos de ácido carboxílico se protegen mediante conversión en un éster que se pueden hidrolizar fácilmente, por ejemplo tricloroetilo, terc-butilo, bencilo y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (II) y (IIa) se pueden obtener de un modo conocido, mediante, por ejemplo, tratamiento de los mismos con una cantidad adecuada de ácido en presencia de un disolvente adecuado.

Una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención se muestra en el esquema siguiente. Para los fines del presente documento, los compuestos de los Esquemas I y II se muestran con un grupo S-metilo o $S(O)_2$ -metilo, que se estima representativo del grupo $S(O)_m-R_g$, como se describe en las fórmulas siguientes.

El material de partida del **1-Esquema I** se puede obtener a partir de la 4,6-dihidroxi-2-metil-mercaptopyrimidina comercialmente disponible mediante procedimientos conocidos en la literatura, tales como los que se indican en Santilli y col., *J. Heterocycl. Chem.* (1971), 445-53, en el que se usan $POCl_3$ y DMF.

El **2-Esquema I** intermedio se produjo mediante dos vías diferentes. En la primera vía, el acoplamiento del dicloroaldehído **1-Esquema I** con arilaminas en presencia de NaH en DMSO (Santilli y col., *J. Heterocycl. Chem.* (1971), 445-53) dio el compuesto deseado **2-Esquema I** junto con la imina **13-Esquema I**. La imina se convirtió en aldehído **2-Esquema I** mediante tratamiento con HCl acuoso en THF. La conversión de **1-Esquema I** en **2-Esquema I** también se puede conseguir usando trietilamina y la amina deseada en cloroformo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción fue muy eficaz para una serie de alquilaminas (rendimiento 78-95 %). Para las arilaminas, fueron necesarias temperaturas elevadas (Reflujo) y un tiempo de reacción más largo (24 horas) para finalizar la reacción. El uso de la base pudo omitirse cuando se usaron 3 o más equivalentes de amina. Otras bases adecuadas incluyen, entre otras, piridina, diisopropiltilamina o pirrolidina, que también se pueden usar en un disolvente orgánico adecuado, incluidos, entre otros, THF, dietiléter o dioxano.

En la segunda vía, el nitrilo **9-Esquema I** se preparó en tres etapas a partir del aldehído **1-Esquema I** (Santilli y col., *J. Heterocycl. Chem.* (1971), 445-53). El acoplamiento del nitrilo de dicloro **9-Esquema I** con arilaminas en presencia de NaH en DMSO dio el compuesto deseado **10-Esquema I**. Otras bases adecuadas, tales como piridina, diisopropiltilamina o sodio, también se pueden usar en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF, DMF o dioxano. La producción y uso del nitrilo **9-Esquema I** también se puede encontrar en el documento PCT/US01/06688, presentado el 2 de marzo de 2001, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

El nitrilo **10-Esquema I** se redujo fácilmente con DIBAL en diclorometano a temperatura ambiente (Boschelliat y col., *J. Med. Chem.* (1998), 4365-4377), para dar el **2-Esquema I** deseado junto con la imina **13-Esquema I** insustituída ($R=H$). Esto último se hidrolizó a **2-Esquema I** *in situ* con HCl. Otros agentes reductores, tales como hidruro de litio-aluminio, Ni Raney o $SnCl_2$, se pueden usar en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF, dietiléter o dioxano, para realizar la conversión de **10-Esquema I** en **2-Esquema I**.

El aldehído **2-Esquema I** se acopló a ácidos arilborónicos en condiciones de acoplamiento de Suzuki, usando un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), para dar rendimientos de buenos a excelentes de **3-Esquema I**. Como alternativa, la reacción de acoplamiento de bi-arilo de **2-Esquema I** se puede realizar usando arilo o heteroarilo organocinc, organocobre, organoestaño u otros reactivos organometálicos conocidos, para dar productos biarilo de acoplamiento cruzado, tal como **3-Esquema I** [véase, por ejemplo, Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chemica Scandinavia* 1989, 62-68]. El desplazamiento del cloro en **2-Esquema I** también se puede conseguir con nucleófilos de nitrógeno [para afinaciones relacionadas, véase las patentes de EE.UU. 3.631.045 y 3.910.913], nucleófilos de azufre [véase Tumkevicius, S. *Liebigs Ann.* 1995, 1703-1705], nucleófilos de oxígeno o nucleófilos de alquilo.

Después, el **3-Esquema I** se convirtió en piridopirimidinona **5-Esquema-I** mediante uno de tres procedimientos. El primer procedimiento usó la reacción de Wittig, modificada por Horner-Emmons, convirtiendo el **3-Esquema I** en el **4-Esquema I**. En esta reacción, el aldehído **3-Esquema I** se trató con un iluro de fósforo adecuado, tal como fosfonoacetato de trietilo o dietilfosfonoacetato de metilo, para dar la olefina intermedia **4-Esquema I**. La reacción se realizó a reflujo en una base adecuada, tal como hidruro sódico, metóxido sódico o hidróxido sódico, y en un disolvente orgánico adecuado, tal como dietiléter, dioxano o etanol. La conversión de **3-Esquema I** en **4-Esquema I**

también se puede realizar usando la reacción de olefinación de Peterson o una reacción de olefinación basada en aldol que usa anhídrido acético, ácido malónico y sus ésteres de monoalquilo o acetato de etilo.

El calentamiento de **4-Esquema I** en tolueno a 220 °C en un tubo sellado (Matyus y col., Heterocycles (1985), 2057-64), seguido de la eliminación del disolvente, dio el producto deseado **5-Esquema I**. Esta reacción se puede realizar en presencia de una base adecuada, tal como DBU o diisopropiletilamina, piridina, bi(trimetilsilil)amida de litio o LDA y en un disolvente orgánico adecuado, tal como hidrocarburo orgánico, cresol, dioxano, DMF, piridina o xileno.

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

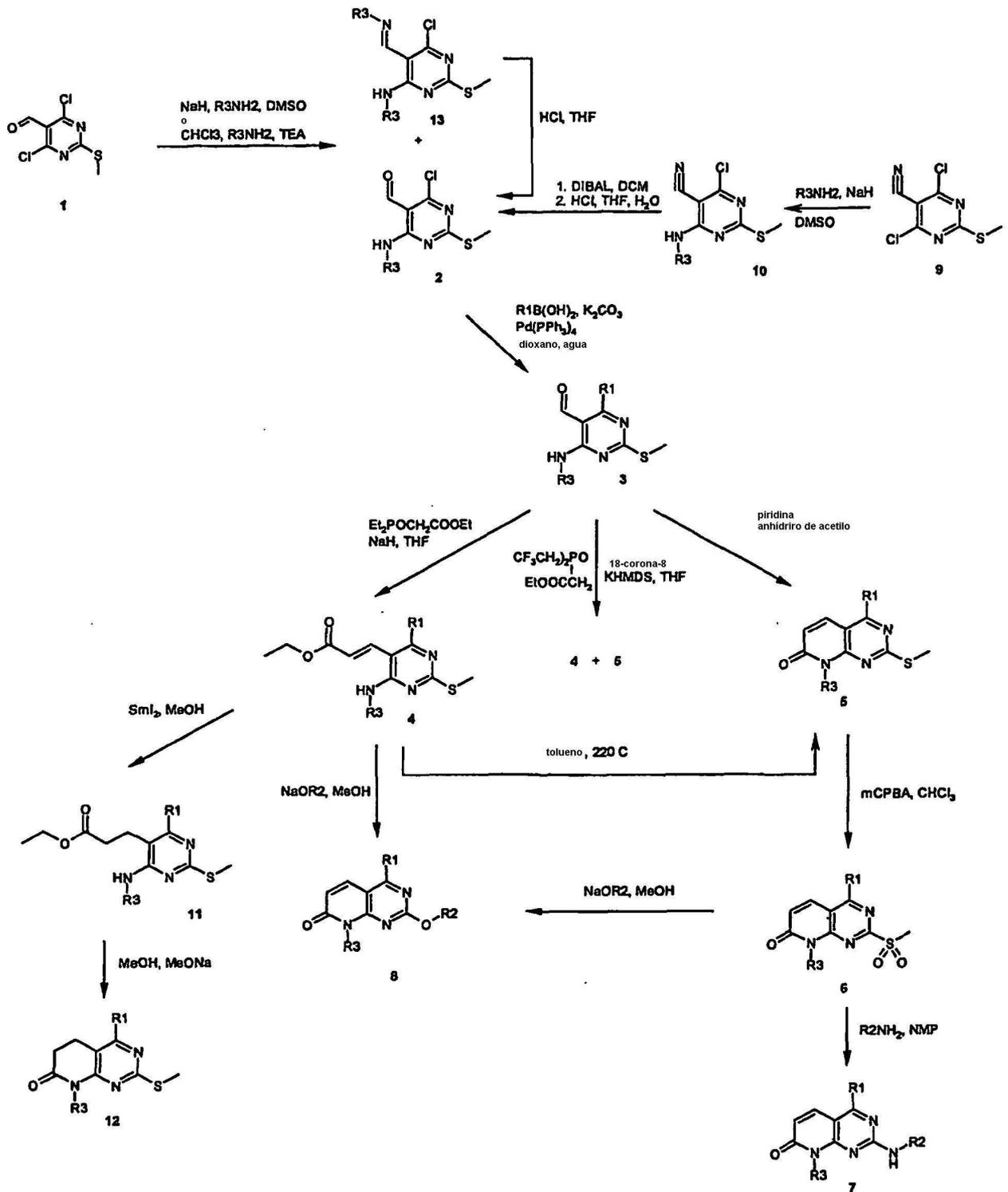
El tercer procedimiento implicó la acetilación del **3-Esquema I**, seguida de la condensación de aldol intramolecular, estimulada mediante un agente de acetilación (tal como anhídrido acético, cloruro de acetilo o un ceteno) y una base adecuada (tal como piridina, diisopropiletilamina o pirrolidina), para generar **5-Esquema I** con un rendimiento muy bueno. El tercer procedimiento es óptimo cuando R₃ es un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo. Cuando R₃ es un sustituyente arilalquilo, o heteroarilalquilo, no está claro que la reacción forme el intermedio clave de Fórmula (VII), como se muestra más adelante (**3a-Esquema II**), que puede aislarse, opcionalmente, como se muestra en el Esquema II más adelante. Los compuestos de Fórmula (VII) preferentemente no se aíslan, pero reaccionan después con una base o con calor para ciclarse en **5-Esquema I**. Los procedimientos primero y segundo se usarán para otros restos R₃.

La oxidación del sulfuro **5-Esquema I** en la sulfona **6-Esquema I** se realizó usando ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) con un rendimiento y una pureza elevados. Procedimientos de oxidación adecuados para usar en el presente documento incluyen el uso de uno o dos equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) u Oxone®, para dar los sulfóxidos o las sulfonas. La oxidación de los sulfuros en sulfóxidos o sulfonas también puede efectuarse mediante OsO₄ y N-óxido de amina terciaria catalítica, peróxido de hidrógeno, otros perácidos, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, permanganato de potasio o de cinc, persulfato de potasio e hipoclorito de sodio.

Los desplazamientos de las sulfonas **6-Esquema I** a los productos finales **7-Esquema I** normalmente se realizaron con un exceso de amina en N-metilpirrolidina (Barvian y col., J. Med. Chem. (2000), 4606-4616). Un amplio abanico de aminas primarias se sometió a esta reacción con excelentes rendimientos. En algunos casos (en O-desplazamiento o formación de sulfonamida) se preparó un anión del nucleófilo con base (normalmente hidruro sódico) en dimetilformamida y, después, se añadió a la sulfota. Los rendimientos para estas reacciones normalmente fueron menores. En la literatura se han dado a conocer sulfonas y sulfóxidos relacionados de forma similar de los compuestos del presente documento, en los que X es SO-alquilo o SO₂-alquilo desplazadas por una amplia variedad de nucleófilos. Por tanto, los análogos de los compuestos de la presente invención en los que X es una sulfona o sulfóxido de alquilo pueden ser desplazados por alquilaminas primarias y secundarias sin catálisis básica adicional, preferentemente en un disolvente aprótico polar, tal como, entre otros, N-metil-pirrolidin-2-ona (NMP) y a temperaturas variables en función de la nucleofilicidad de la amina. Por ejemplo, el desplazamiento de la sulfota de análogos de compuestos de Fórmula (I) con etanolamina, en NMP, se produjo en 30 minutos a 65 °C, mientras que una amina más dificultada, tal como tris(hidroximetil)aminometano, puede requerir temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados (80 °C durante un tiempo de reacción de 24 horas). La sulfota también se puede desplazar con una arilamina sustituida, o heteroarilamina, a temperaturas elevadas que, en ocasiones requiere la formación del anión arilo o heteroarilamino con hidruro sódico y otra base adecuada, en DMSO. Además, los análogos de sulfóxido de los compuestos de Fórmula (I) se pueden desplazar fácilmente con sales de aluminio de aril o heteroarilaminas como se ha descrito anteriormente en la literatura de patentes (documento WO 99/32121). Asimismo, los análogos de sulfota y sulfóxido de Fórmula (I) y (Ia) pueden desplazarse con aril o heteroaril o alquiltioles o alquil o aril o heteroarilalcoholes. Por ejemplo, análogos de sulfonas que contienen (I) como los sustituyentes X se pueden desplazar con alcóxido sódico en el alcohol o, como alternativa, se pueden generar nucleófilos de alcóxido o fenóxido a partir del alcohol o fenol con una base adecuada, tal como sodio, NaH o bistrimetilsililamida sódica en un disolvente aprótico polar, tal como DMSO, o realizar una reacción neta. Las sulfonas relacionadas de forma similar con la Fórmula (I) y (Ia), por ejemplo, pueden desplazarse con nucleófilos de carbono, tales como aril o alquil reactivos de Grignard u organometálicos relacionados, tales como organolitio, cinc, estaño o boro. Estas reacciones pueden, en algunos casos, requerir catálisis metálica, tal como catalizadores de Pd o Ni. El desplazamiento de 2-piridina-sulfonas relacionadas con cianuro, aniones de malonato, enolatos inactivados o nucleófilos C heterocíclicos, tales como el anión de 1-metilimidazol, mediante la generación del anión con NaH u otra base adecuada en THF también tiene precedente (véase, por ejemplo, Chem Pharm Bull. 1987, 4972-4976.). Por ejemplo, los análogos de compuestos de Fórmula (I) y (Ia), en los que X es una alquilsulfona se pueden desplazar con el anión de 1-metilimidazol, generado mediante tratamiento con 1-metilimidazol con n-butil-litio en un disolvente, tal como THF, a temperaturas de aproximadamente -70 °C, para dar el producto C-alquilado sustituido sobre el imidazol C-2.

Para los fines del presente documento, los compuestos de Fórmulas (I), (Ia), (II) y (IIa), en las que X es R₂ o NHS(O)_mR₂ se pueden obtener a partir de los compuestos de **6-Esquema I** mediante el desplazamiento de la

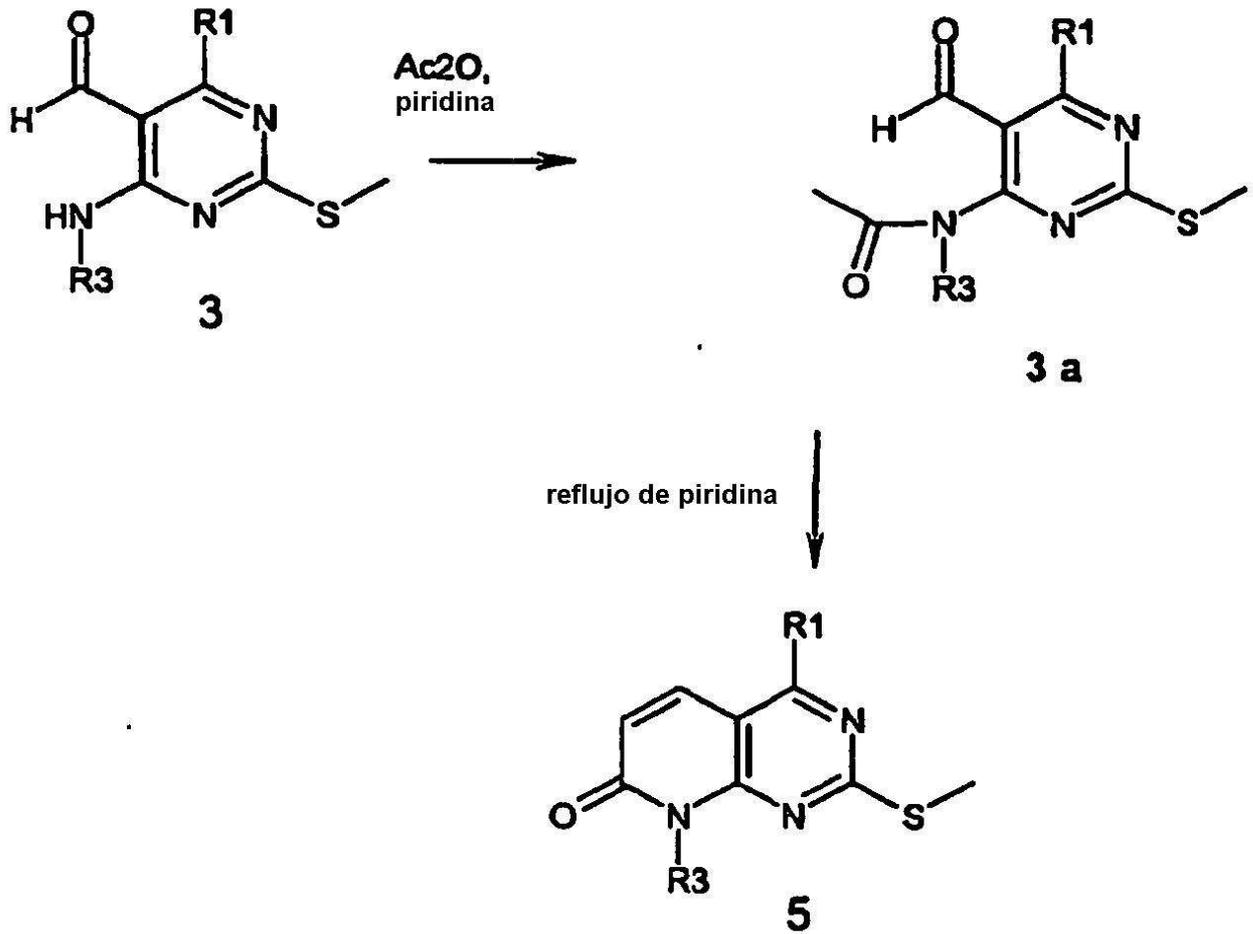
- 5 sulfona usando la funcionalidad "X" adecuada, como se define en las Fórmulas (I) y (Ia). Para obtener compuestos de Fórmulas (I), (Ia) (In y (IIa), en las que X es $S(O)_mR_2$ y R_2 es distinto a metilo, el desplazamiento de la sulfona sobre el correspondiente compuesto **6-Esquema I** mediante tiol (R_2SH) y, después, seguido de oxidación, si se desea, con un agente oxidante adecuado, tal como MCPBA, o $KMnO_4$. Procedimientos de oxidación adecuados para usar en el presente documento incluyen el uso de un oxidante tal como uno o dos equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico u Oxone®, para dar los sulfóxidos o las sulfonas. La oxidación de los sulfuros en sulfonas también se puede efectuar mediante OsO_4 y N-óxido de amina terciaria catalítica. Otros procedimientos para la oxidación de sulfuro incluyen el uso de peróxido de hidrógeno, otros perácidos, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, permanganato de potasio o de cinc, persulfato de potasio e hipoclorito de sodio.
- 10 El **8-Esquema I** también se puede preparar mediante calentamiento del *trans*-éster **4-Esquema I** en alcohol en presencia del correspondiente alcóxido sódico. El rendimiento de esta reacción fue muy alto para los alcoholes primarios, pero se requirieron tiempos de reacción más largos para alcoholes secundarios. Los alcóxidos sódicos se pueden preparar fácilmente a partir del correspondiente alcohol y la base, tal como sodio o hidruro sódico.
- 15 La reducción del *trans*-éster **4-Esquema I** con Sml_2 proporciona el análogo reducido **11-Esquema I**. Esta reducción se puede realizar también en presencia de otros agentes reductores, tales como gas hidrógeno, litio en amoníaco líquido, borohidruro de magnesio o sodio en el disolvente orgánico adecuado, tal como THF, etanol o dietiléter.
- 20 La ciclación del éster **11-Esquema I** se puede realizar usando metóxido sódico en metanol, para dar el análogo **12-Esquema I** reducido. Otras bases orgánicas, tales como sodio, etóxido sódico o TEA se pueden usar en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol, etanol o dioxano. El producto **12-Esquema I** también se puede obtener calentando el éster **11-Esquema I** hasta 150 °C en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, xileno o isopropanol.



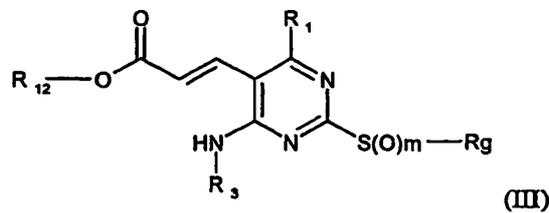
Esquema I

En el documento WO 99/41253, ahora patente de EE.UU. 6.200.977; y en los documentos US 6.153.619; US 6.268.310; US 5.468.751; US 5.474.996; y EP 1 040 831 el experto en la técnica puede encontrar procedimientos adicionales para producir intermedios similares a los del presente documento.

5 Una ilustración de una preparación alternativa de compuestos Fórmula (VII) de la presente invención se muestra en el esquema II siguiente y como se ha descrito anteriormente.



Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula (III)



5

en la que

- R₁ es un anillo arilo o heteroarilo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido;
- R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, en los que los restos están opcionalmente sustituidos;
- R₁₂ es un alquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo o arilalquilo;
- m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
- R_g es un alquilo C₁₋₄.

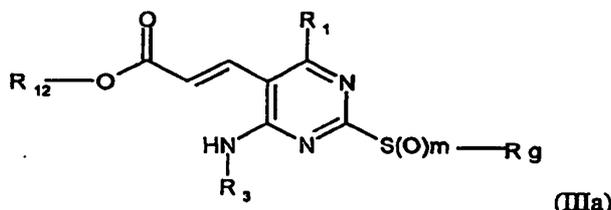
15 Preferentemente, R_g es un alquilo C₁₋₄, y más preferentemente, metilo.

Preferentemente, m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2. Más preferentemente, m es 0 o 2.

Preferentemente, R₁ es un resto arilo, más preferentemente un anillo fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno. Más preferentemente, el anillo fenilo está sustituido en la posición 2, 4, o 6 o disustituido en la posición 2,4, tal como 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, 2,4,6-trifluoro o 2-metil-4-fluoro;

5

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula (IIIa)

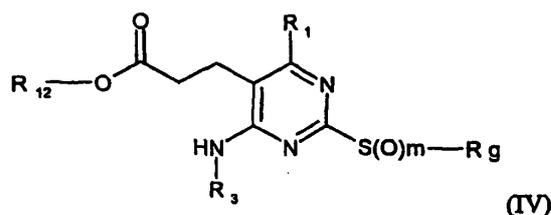


en la que

- 10 R₁ es el resto YRa;
 Y C(R_b)(R_d), C(O), N(R_d), NCR_d)C(R_c)(R_d), oxígeno. OC(R_c)(R_d), S(O)_m, o S(O)_mC(R_c)(R_d);
 R_a es un anillo arilo o heteroarilo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido;
 R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, NR_c, hidroxilo, tio, alcoxi C₁₋₂, S(O)_malquilo C₁₋₂;
 R_c es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
 15 R_d es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
 R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, en los que los restos están opcionalmente sustituidos;
 20 R₁₂ es un alquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo o arilalquilo;
 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
 R_g es un alquilo C₁₋₄.

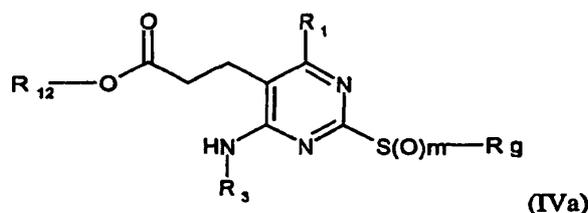
Los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas (III) y (IIIa) y (IV) y (IVa) siguientes siguen las preferencias de los compuestos finales de Fórmula (I) o (II), en el presente documento, respectivamente.

25 Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula (IV)



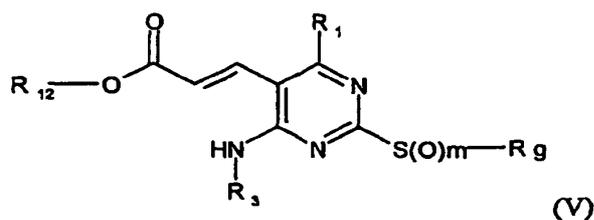
en la que R₃, R₁₂, m y R_g son como se ha definido en la Fórmula (III) anterior.

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula (IVa).



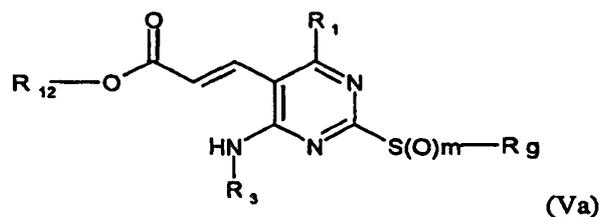
30 en la que R₁, R₃, R₁₂, m y R_g son como se ha definido en la Fórmula (IIIa) anterior.

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula (IV)



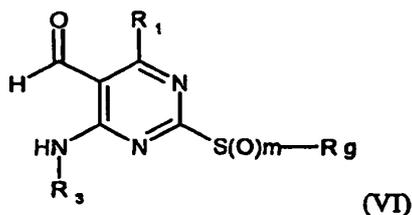
en la que R_3 , R_{12} , m y R_g son como se ha definido en la Fórmula (III) anterior.

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula (IVa)



5 en la que R_1 , R_3 , R_{12} , R_g y m son como se ha definido en la Fórmula (IIIa) anterior.

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula



en la que

- 10 R_1 es un halógeno, un arilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto alquilo C_{1-10} heterocíclico, en los que los restos están opcionalmente sustituidos; siempre que cuando R_3 es hidrógeno, R_1 es distinto a cloro;
- 15 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
- R_g es un alquilo C_{1-4} .

Preferentemente, R_1 es un halógeno, más preferentemente cloro, o un resto arilo, más preferentemente un anillo fenilo, opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno.

20 Más preferentemente, el anillo fenilo está sustituido en la posición 2, 4, o 6 o disustituido en la posición 2,4, tal como 2-fluoro, 4-fluoro, 2,4-difluoro, 2,4,6-trifluoro o 2-metil-4-fluoro;

Preferentemente, R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} o arilo opcionalmente sustituidos.

Preferentemente, los sustituyentes R_3 opcionales se seleccionan de forma independiente de alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} alquilo C_{1-10} , halógeno, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$.

25

Más preferentemente, los sustituyentes opcionales se seleccionan de forma independiente de halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino o alquilo sustituido con halógeno.

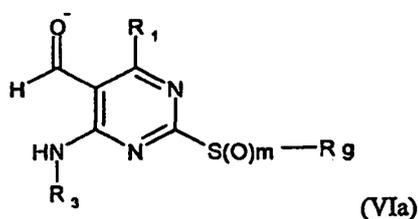
30

Ejemplos de compuestos de Fórmula (VI) incluyen, entre otros:

4-Cloro-2-metilsulfanil-6-fenilamino-pirimidina-5-carbaldehído
4-Cloro-6-(2,6-difluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído

- 4-Cloro-6-(2-cloro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-Cloro-6-(2-fluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-Cloro-6-(1-etil-propilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-Cloro-6-isopropilamino-2-metilsulfanil-6-pirimidina-5-carbaldehído
 5 4-Cloro-6-ciclopropilamino-2-metilsulfanil-6-pirimidina-5-carbaldehído
 4-Cloro-6-(ciclopropilmetil-amino)-2-metilsulfanil-6-pirimidina-5-carbaldehído
 2-metilsulfanil-4-fenil-6-fenilamino-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(2-clorofenil)-6-(1-etil-propilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(2-clorofenil)-6-(2-cloro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 10 4-(2-fluorofenil)-6-(2-cloro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(2-fluoro-fenil)-6-isopropilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-Cloro-2-metilsulfanil-6-ciclohexilaminopirimidina-5-carboxaldehído
 2-metilsulfanil-4-(2-metil-4-fluorofenil)-6-ciclohexilaminopirimidina-5-carbaldehído
 4-amino-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 15 4-ciclopropilamino-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(ciclopropilmetil-amino)-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(2-fluorofenil)-6-(2-fluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-sec-butilamino-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 20 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-isopropilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-ciclopropilamino-6-(4-fluoro-fenil-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(ciclopropilmetil-amino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-(2-fluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-sec-butilamino-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 25 4-amino-6-(2-fluoro-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-amino-6-cloro-2-metilsulfanil-6-pirimidina-5-carbaldehído
 4-sec-butilamino-6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 4-(1-etilpropilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído
 30 2-metilsulfanil-4-(2-metil-4-fluorofenil)-6-ciclohexilaminopirimidina-5-carbaldehído; y
 4-Cloro-2-metilsulfanil-6-ciclohexilaminopirimidina-5-carboxaldehído.

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula



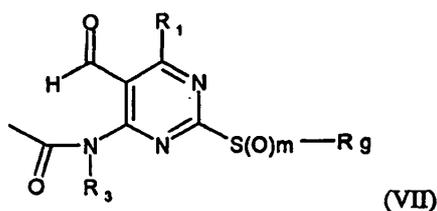
en la que

- 35 R_1 es YRa;
 Y es $C(R_b)(R_d)$, $C(O)$, $N(R_d)$, $N(R_d)C(R_c)(R_d)$, oxígeno, $OC(R_c)(R_d)$, $S(O)_m$, o $S(O)_mC(R_c)(R_d)$;
 R_a es un anillo arilo o heteroarilo, en el que el anillo está opcionalmente sustituido;
 R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , NR_c , hidroxilo, tio, alcoxi C_{1-2} , $S(O)$ alquilo C_{1-2} ;
 R_c es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;
 40 R_d es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;
 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
 R_3 es hidrógeno, un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilalquilo C_{3-7} , arilo, arilalquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-10} , heterocíclico o un resto alquilo C_{1-10} heterocíclico, en los que los restos están opcionalmente sustituidos;
 45 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
 R_g es un alquilo C_{1-4} .

Preferentemente, como se ha indicado anteriormente, los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas (VI) y (VIa) siguientes siguen las de los compuestos finales de Fórmula (I) o (II), en el presente documento.

- 50 Ejemplos de compuestos de Fórmula (VI) incluyen, entre otros, 4-(2-cloro-fenilamino)-2-metilsulfanil-6-fenoxi-pirimidin-5-carbaldehído.

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula (VII)

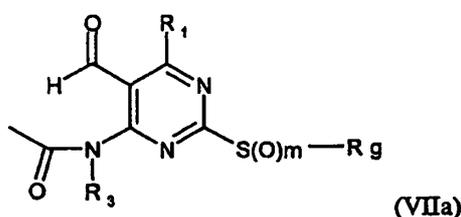


en la que

R₁ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de Fórmula (I) y R₃, R_g, y m es un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, como se ha definido para los compuestos de la Fórmula (III).

5

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula (VIIa)

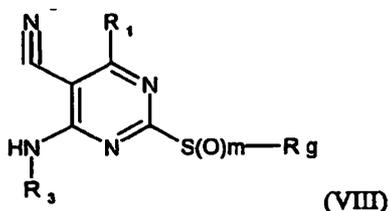


en la que

R₁ es como se ha definido anteriormente para los compuestos de Fórmula (II) y R₃, R_g, y m es un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, como se ha definido para los compuestos de la Fórmula (IIIa).

10

Se divulgan nuevos intermedios de la fórmula



en la que

15 R₁ es un halógeno;
R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilalquilo C₃₋₇, arilo, arilalquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₁₀, heterocíclico o un resto alquilo C₁₋₁₀ heterocíclico, en los que los restos están opcionalmente sustituidos; siempre que cuando R₃ es hidrógeno, R₁ es distinto a cloro;

20 m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y
R_g es un alquilo C₁₋₄.

Preferentemente, R₁ es un halógeno, más preferentemente cloro.

Adecuadamente, los sustituyentes R₃ son los mismos que los de los compuestos de Fórmulas (I) y (II) en el presente documento.

25 Procedimiento de tratamiento

Los compuestos de Fórmula (I) y (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de cualquier estado de enfermedad en un ser humano, u otro mamífero, que se exacerba o se debe a un exceso de producción de citoquina o a la alteración de su regulación en las células de dicho mamífero, tal como, entre otros, monocitos y/o macrófagos.

30 Para los fines del presente documento, los compuestos de Fórmula (I) y (Ia) también se denominarán compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique lo contrario.

- Los compuestos de Fórmula (I) pueden inhibir las citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-8, y TNF, y, por tanto, son útiles en terapia. Las IL-1, IL-6, IL-8 y el TNF afectan a una amplia variedad de células y tejidos, y estas citocinas, así como otras citocinas derivadas de leucocitos, son importantes y cruciales mediadores inflamatorios de una amplia variedad de estados de enfermedad y afecciones. La inhibición de estas citoquinas proinflamatorias supone un beneficio en el control, reducción y alivio de muchos de estos estados de enfermedad.
- De acuerdo con esto, se desvela un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por citoquinas, que comprende administrar una cantidad eficaz de interferencia con las citoquinas de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos de Fórmula (I) pueden inhibir las proteínas proinflamatorias inducibles, tales como COX-2, también conocidas por muchos otros nombres, tales como prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), y, por tanto, son útiles en terapia. Estos mediadores lipídicos proinflamatorios de la vía de la ciclooxigenasa (CO) se producen mediante la enzima COX-2 inducible. Por tanto, la regulación de COX-2 que es responsable de estos productos derivados de ácido araquidónico, tal como prostaglandinas, afectan a una amplia variedad de células y tejidos, y estas citocinas, así como otras citocinas derivadas de leucocitos, son importantes y cruciales mediadores inflamatorios de una amplia variedad de estados de enfermedad y afecciones. La expresión de COX-1 no la efectúan los compuestos de Fórmula (I). Esta inhibición selectiva de la COX-2 puede aliviar o ahorrar la responsabilidad ulcerogénica asociada con la inhibición de la COX-1, de modo que se inhiben las prostaglandinas esenciales para los efectos citoprotectores. Por tanto, la inhibición de estos mediadores proinflamatorios supone un beneficio en el control, reducción y alivio de muchos de estos estados de enfermedad. Más importante, estos mediadores inflamatorios, en particular las prostaglandinas, han estado implicados en el dolor, tal como en la sensibilización de receptores de dolor, o edema. Por tanto, este aspecto del tratamiento del dolor incluye el tratamiento del dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer y dolor artrítico. Los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son útiles en la profilaxis o terapia en un ser humano, u otro mamífero, mediante inhibición de la síntesis de la enzima COX-2.
- De acuerdo con esto, se divulga un procedimiento de inhibición de la síntesis de COX-2, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento profiláctico en un ser humano, y otro mamífero, mediante inhibición de la síntesis de la enzima COX-2.
- En particular, los compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son útiles en la profilaxis o terapia de cualquier estado de enfermedad en un ser humano, u otro mamífero, que se exacerba o se debe a un exceso de producción de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF o a la alteración de su regulación en las células de dicho mamífero, tal como, entre otros, monocitos y/o macrófagos.
- De acuerdo con esto, se divulga un procedimiento de inhibición de la producción de IL-1 en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.
- Hay muchos estados patológicos en los que una producción excesiva o alterada de IL-1 está implicada en la exacerbación de la enfermedad y/o causa la enfermedad. Éstos incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, meningitis, ictus isquémico y hemorrágico, neurotraumatismos/lesión cerebral cerrada, ictus, endotoxemia y/o síndrome del shock tóxico, otros estados patológicos inflamatorios agudos o crónicos, tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxina, enfermedad intestinal inflamatoria, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, esclerosis múltiple, caquexia, resorción ósea, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola y sinovitis aguda. Recientes pruebas también vinculan la actividad de la IL-1 con la diabetes, enfermedades de las células B pancreáticas y enfermedad de Alzheimer.
- El uso de un inhibidor de CSAID para el tratamiento de estados patológicos mediados por CSBP puede incluir, entre otros, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer (como se ha indicado anteriormente), enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple etc.
- Se divulga un procedimiento de inhibición de la producción de TNF en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.
- Un exceso de producción de TNF o regulación alterada del mismo se han implicado en la mediación o exacerbación de una serie de enfermedades, incluidas artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas; sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis por bacterias gramnegativas, síndrome del shock tóxico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por repercusión, reacción del injerto contra el huésped, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias por infección, tal como gripe, caquexia secundaria a infección o neoplasia maligna, caquexia secundaria al síndrome de deficiencia inmunitaria adquirida (SIDA), SIDA, CRS (complejo relacionado con el SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatricial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o piroxía.

Los compuestos de Fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de infecciones víricas, en las que dichos virus son sensibles a la regulación por aumento mediante TNF o provocarán producción de TNF *in vivo*. Los virus contemplados para tratamiento en el presente documento son aquéllos que producen TNF como resultado de infección o aquéllos que son sensibles a la inhibición, tal como mediante disminución de la replicación, directa o indirectamente, a través de los compuestos de inhibición de TNF de Fórmula (1). Dichos virus incluyen, entre otros, VIH-1, VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), Influenza, adenovirus y el grupo de virus del herpes, tales como, entre otros, herpes zoster y herpes simple. De acuerdo con esto, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratar un mamífero afectado con un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad inhibidora de TNF eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden usar en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, aparte de en seres humanos, que necesiten la inhibición de la producción de TNF. Las enfermedades mediadas por el TNF para tratamiento, terapéutico o profiláctico, en animales incluyen estados de enfermedad tales como los indicados anteriormente, pero, en concreto, infecciones víricas. Ejemplos de dichos virus incluyen, entre otros, infecciones por lentivirus tales como virus de la anemia equina infecciosa, virus de la artritis caprina, virus visna o virus maedi, o infecciones por retrovirus, tales como, entre otros, virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), virus de la inmunodeficiencia bovina o virus de la inmunodeficiencia canina u otras infecciones por retrovirus.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden también usarse tópicamente en el tratamiento o profilaxis de estados de enfermedad tópica mediados o exacerbados por una producción excesiva de citoquinas, tales como IL-1 o TNF, respectivamente, tales como articulaciones inflamadas, eccema, psoriasis y otras afecciones cutáneas inflamatorias, tales como quemaduras solares, afecciones oculares inflamatorias, incluida la conjuntivitis, pirexia, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación. La enfermedad periodontal también se ha implicado en la producción de citoquinas, tanto tópica como sistémicamente. Por tanto, el uso de los compuestos de Fórmula (I) para controlar la inflamación asociada con la producción de citoquinas en dichas enfermedades periorales, tales como gingivitis y periodontitis, es otro aspecto de la presente invención.

Se ha demostrado que los compuestos de Fórmula (I) inhiben la producción de IL-8 (interleuquina-8, NAP). De acuerdo con esto se divulga un procedimiento de inhibición de la producción de IL-8 en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

Hay muchos estados patológicos en los que una producción excesiva o alterada de IL-8 está implicada en la exacerbación de la enfermedad y/o causa la enfermedad. Estas enfermedades se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos, tales como psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, asma, lesión por reperusión cardíaca, cerebral y renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, trombosis y glomerulonefritis. Todas estas enfermedades se asocian con un incremento de la producción de IL-8, que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el lugar de la inflamación. En contraste con otras citoquinas inflamatorias ((IL-1, TNF y IL-6), la IL-8 tiene la propiedad única de estimular la quimiotaxis y activación de neutrófilos. Por tanto, la inhibición de la producción de IL-8 conduciría a una reducción directa de la infiltración de neutrófilos.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en cantidad suficiente para inhibir las citoquinas, en particular IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, cuya producción está regulada por disminución a los niveles normales o, en algunos casos, a niveles por debajo de lo normal, para mejorar o prevenir el estado de enfermedad. Los niveles anómalos de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, por ejemplo en el contexto de la presente invención, constituyen: (i) niveles de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF libres (no unidas a células) superiores o iguales a 1 picogramo por ml; (ii) cualquiera IL-1, IL-6, IL-8 o TNF asociado a célula; o (iii) la presencia de ARNm de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF por encima de los niveles basales en células o tejidos en los que se produce IL-1, IL-6, IL-8 o TNF respectivamente.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "que inhibe la producción de IL-1 (IL-6, IL-8 o TNF)" se refiere a:

- a) una disminución de los niveles excesivos de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) *in vivo* en un ser humano hasta niveles normales o inferiores a los normales, mediante inhibición de la liberación de la citoquina por todas las células, incluidas, entre otras, monocitos y macrófagos.
- 5 b) una regulación por disminución, a nivel genómico, del exceso de niveles *in vivo* de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano hasta niveles normales o inferiores a los normales;
- c) una regulación por disminución de la síntesis directa de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) como acontecimiento postraduccional; o
- d) una regulación por disminución, a nivel traduccional, del exceso de niveles *in vivo* de la citoquina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) hasta niveles normales o inferiores a los normales.
- 10 Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediada por TNF" se refiere a cualquiera y a todos los estados de enfermedad en os que el TNF desempeña un papel, bien mediante la producción del propio TNF o porque el TNF hace que se libere otra monocina, tal como, entre otras, IL-1, IL-6 o IL-8. Un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, la IL-1 es un componente mayoritario y cuya producción o acción se exacerba o secreta en respuesta al TNF, se consideraría un estado de enfermedad mediado por TNF.
- 15 Como se usa en el presente documento, el término "citoquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y que es una molécula que modula las interacciones entre células en la respuesta inmunitaria, inflamatoria o hematopoyética. Una citoquina incluye, entre otras, monoquinas y linfoquinas, con independencia de las células que las producen. Por ejemplo, una monoquina hace referencia, en general, a su producción y secreción por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o un monocito. Muchas otras células
- 20 también producen monoquinas, tales como células asesinas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células estromales de la médula ósea, queratinocitos epiderales y linfocitos B. En general, se hace referencia a que las linfoquinas son producidas por los linfocitos. Ejemplos de citoquinas incluyen, entre otros, interleuquina 1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), factor alpha de necrosis tumoral (TNF- α) y factor beta de necrosis tumoral (TNF- β).
- 25 Como se usa en el presente documento, la expresión "que interfiere en la citoquina" o "cantidad supresora de citoquina" se refiere a una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) que producirá una disminución en los niveles *in vivo* de la citoquina hasta niveles normales o inferiores a los normales cuando se administra a un paciente para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad que se exacerba con la producción excesiva o mal regulada de citoquinas o se debe a ello.
- 30 Como se usa en el presente documento, la citoquina a la que se hace referencia en la expresión "inhibición de una citoquina para uso en el tratamiento de un ser humano infectado por VIH" es una citoquina que está implicada en (a) el inicio y/o mantenimiento de la activación de linfocitos T y/o la expresión del gen del VIH mediado por los linfocitos T activados y/o la replicación y/o (b) cualquier problema asociado con una enfermedad mediada por citoquinas, tal como caquexia o degeneración muscular.
- 35 Como el TNF- β (también conocido como linfoxina) tiene una homología estructural estrecha con el TNF- α (también conocido como caquectina) y dado que cada uno induce respuestas biológicas similares y se une al mismo receptor celular, tanto el TNF- α como el TNF- β se inhiben por los compuestos de la presente invención y, por tanto, en el presente documento se denominan colectivamente "TNF" a menos que específicamente se indique lo contrario.
- 40 Varios laboratorios han identificado de forma independiente un miembro de la familia de las MAP quinastas, denominadas de otro modo CSBP, p38, o RK. La activación de esta nueva proteína quinasa a través de la fosforilación doble se ha observado en diferentes sistemas celulares tras la estimulación con un amplio espectro de estímulos, tales como estrés fisicoquímico, y tratamiento con lipopolisacárido o citoquinas proinflamatorias tales como interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral. Se ha determinado que los inhibidores de la biosíntesis de citoquinas de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I), son potentes y selectivos inhibidores de la actividad CSBP/p38/RK quinasa. Estos inhibidores son de ayuda a la hora de determinar la participación de las vías de señalización en las respuestas inflamatorias. En particular, por primera vez se puede prescribir una vía de transducción de señal definitiva a la acción del lipopolisacárido en la producción de citoquinas en macrófagos. Además de estas enfermedades ya indicadas, también se incluye el tratamiento de ictus, neurotraumatismos, lesión por repercusión cardíaca y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de derivación arterial coronaria (CABG),
- 45 insuficiencia renal crónica, angiogénesis y procesos relacionados, tales como cáncer, trombosis, glomerulonefritis, diabetes y células β pancreáticas, esclerosis múltiple, degeneración muscular, eccema, psoriasis, quemaduras solares y conjuntivitis.
- 50 Posteriormente se analizaron los inhibidores de la CSBP en una serie de modelos animales para determinar la actividad antiinflamatoria. Los sistemas modelos se escogieron de modo que fueran relativamente insensibles a los inhibidores de la ciclooxigenasa con el fin de revelar las actividades únicas de los agentes supresores de citoquinas. Los inhibidores exhibieron actividad significativa en muchos de estos estudios *in vivo*. Más considerable es su eficacia en el modelo de artritis inducida por colágeno e inhibición de la producción de TNF en el modelo del shock endotóxico. En este último estudio, la reducción de los niveles de plasma de TNF se correlacionó con la supervivencia y la protección de la mortalidad relacionada con el shock endotóxico. También de gran importancia
- 55 son la eficacia de los compuestos en la inhibición de la resorción ósea en un sistema de cultivo orgánico de hueso
- 60

largo fetal de rata. Griswold y col., (1988) *Arthritis Rheum.* 31:1406-1412; Badger, y col., (1989) *Circ. Shock* 27, 51-61; Votta y col., (1994) *in vitro.* *Bone* 15, 533-538; Lee et al., (1993). *B Ann. N. Y. Acad. Sci.* 696,149-170.

5 Las enfermedades crónicas que tienen un componente angiogénico adecuado son diversas neovascularizaciones oculares, tales como retinopatía diabética y degeneración macular. Otras enfermedades crónicas que tienen un exceso o incremento de la proliferación de la vasculatura son crecimiento de tumores y metástasis, aterosclerosis y ciertas afecciones artríticas. Por tanto, los inhibidores de la CSBP quinasa serán de utilidad en el bloqueo del componente angiogénico de estos estados de enfermedad.

10 La expresión "exceso o incremento de la proliferación de angiogénesis inadecuada en la vasculatura" como se usa en el presente documento incluye, entre otras, enfermedades que se caracterizan por hemangiomas y enfermedades oculares.

La expresión "angiogénesis inadecuada", como se usa en el presente documento incluye, entre otras, enfermedades que se caracterizan por proliferación de vesículas con proliferación acompañante de tejido, tal como se produce en cáncer, metástasis, artritis y aterosclerosis.

15 De acuerdo con esto, se divulga un procedimiento de tratar una enfermedad mediada por la CSBP quinasa en un mamífero que lo necesite, preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

20 Con el fin de usar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia se formulará, normalmente, en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Por tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de Fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los incorporar pueden administrarse de forma conveniente mediante cualquiera de las vías usadas convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo vía oral, tópica, parenteral o mediante inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos estándar de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencionales en combinación con un segundo terapéuticamente activo conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes según sea adecuado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma y el carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable vienen dictados por la cantidad de ingrediente activo con el que se va a combinar, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El(los) vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el receptor de los mismos.

35 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, tierra alba, sacarosa talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De igual forma, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

40 Se puede emplear una amplia variedad de formas farmacéuticas. Por tanto, si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede comprimir, introducir en una cápsula de gelatina dura en polvo o forma de pastilla o en forma de un trocisco o píldora. La cantidad del vehículo sólido varía ampliamente pero será, preferentemente, de aproximadamente 25mg a aproximadamente 1g. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida no acuosa.

45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía tópica, es decir mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojos y nariz, de modo que el compuesto no entra de forma significativa en la circulación sanguínea. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

50 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetrar a través de la piel hacia el sitio de la inflamación, tales como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración en ojos, oídos o nariz. El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, de 0,001 % a 10 % p/p, por ejemplo de 1 % a 2 % en peso de la formulación. No obstante, puede comprender hasta un 10 % p/p, pero, preferentemente, comprenderá menos del 5 % p/p, más preferentemente de 0,1 % a 1 % p/p de la formulación.

55 Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen las adecuadas para aplicación en la piel o los ojos. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y se puede preparar mediante procedimientos similares a los de la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicar

en la piel puede incluir también un agente para acelerar el secado y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un hidratante, tal como glicerol, o un aceite, tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden prepararse mediante mezclado del ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, solos o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de una maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos, tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abeja, un jabón metálico, un mucilago, un aceite de origen natural, tal como aceite de almendras, de maíz, de cacahuete, de ricino o de oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso, tal como ácido estérico u oleico, junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente de superficie activa adecuado, tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como un éster de sorbitano o un derivado de polioxietileno del mismo. También se pueden incluir agentes de suspensión, tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos, tales como sílices silicatosas, y otros ingredientes, tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/u otro conservante adecuado, y, preferentemente, incluye un agente de superficie activa. A continuación, la solución resultante se puede aclarar mediante filtración, se transfiere a un contenedor adecuado que después se sella y esteriliza en autoclave o se mantiene a 98-100 °C durante media hora. Como alternativa, la solución se puede esterilizar mediante filtración y transferir al contenedor mediante una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y/o fungicidas adecuados para incluir en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,0,2 %), cloruro de benzalconio (0,01 %) y acetato de clorhexidina (0,01 %). Disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicero, alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía parenteral, es decir mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarectal, intravaginal o intraperitoneal. En general, se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de administración parenteral. Las formas de dosificación adecuadas para dicha administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar mediante inhalación, es decir mediante administración en inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación adecuadas para dicha administración, tal como una formulación en aerosol o un inhalador de dosis medida, se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

Para todos los procedimientos de uso divulgado en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será, preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de aproximadamente 0,2 a 30 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 15 mg. El régimen de dosificación parenteral diario será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30 mg/kg y más preferentemente de 0,5 a 15 mg/kg. El régimen de dosificación tópica diaria será, preferentemente, de 0,1 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro, preferentemente dos o tres veces al día. El régimen de dosificación mediante inhalación diario diaria será, preferentemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 kg/mg al día. Asimismo, un experto en la técnica reconocerá que la cantidad óptima y espaciado de las dosificaciones individuales de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, vendrán determinados por la naturaleza y extensión de la afección que se esté tratando, la forma, vía y punto de administración, y el paciente concreto que se esté tratando, y que dicho valor óptimo se puede determinar mediante técnicas convencionales. Asimismo, un experto en la técnica apreciará que el curso de tratamiento óptimo, es decir, el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administradas al día durante un número definido de días, puede determinarlo el experto en la técnica usando pruebas de determinación del curso del tratamiento convencionales.

Los nuevos compuestos de Fórmula (I) también se pueden usar en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, aparte de en seres humanos, que necesiten la inhibición de CSBP/p38 o la inhibición o producción de citoquinas. En particular, las enfermedades mediadas por CSBP/p38 para tratamiento, terapéutico o profiláctico, en animales incluyen estados de enfermedad tales como los indicados en el presente documento en la sección Procedimientos de tratamiento, pero, en concreto, infecciones víricas. Ejemplos de dichos virus incluyen, entre otros, infecciones por lentivirus tales como virus de la anemia equina infecciosa, virus de la artritis caprina, virus visna o virus maedi, o infecciones por retrovirus, tales como, entre otros, virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), virus de la inmunodeficiencia bovina o virus de la inmunodeficiencia canina u otras infecciones por retrovirus.

Se divulga un procedimiento de tratamiento del resfriado común o de la infección respiratoria vírica producida por rinovirus humano (HRV), otros enterovirus, coronavirus, virus de la gripe, virus de la parainfluenza, virus sincitial respiratorio o adenovirus, en un ser humano que lo necesite, en el que el procedimiento comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un inhibidor de CBSP/p38. Se divulga un procedimiento de tratamiento, incluida la profilaxis, de neumonía inducida por gripe en un ser humano que lo necesite, en el que el procedimiento comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un inhibidor de CBSP/p38.

La presente invención también se refiere al uso del inhibidor de la CSBP/p38 quinasa para el tratamiento, incluida la

profilaxis, de la inflamación asociada con una infección vírica de un rinovirus humano (HRV), otros enterovirus, coronavirus, virus de la gripe, virus de la parainfluenza, virus sincitial respiratorio o adenovirus.

5 En particular, se divulga el tratamiento de una infección vírica en un ser humano causada por el rinovirus humano (HRV), otros enterovirus, coronavirus, virus de la gripe, virus de la parainfluenza, virus sincitial respiratorio o adenovirus. En particular, la invención está dirigida a infecciones víricas respiratorias que exacerban el asma (inducido por dichas infecciones), la bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la otitis media y la sinusitis. Aunque la inhibición de la IL-8 u otras citoquinas que puede ser beneficiosa para tratar un rinovirus es conocida, se cree que el uso de un inhibidor de la p38 quinasa para tratar HRV u otras infecciones víricas respiratorias que causan el resfriado común es nuevo.

10 Cabe destacar que la infección víricas respiratoria tratada en el presente documento también se puede asociar con una infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis o neumonía.

15 Para usar en el presente documento, el tratamiento puede incluir la profilaxis para usar en un grupo de tratamiento sensible a dichas infecciones. También puede incluir la reducción de los síntomas, mejorar los síntomas, reducir la gravedad, reducir la incidencia o cualquier otro cambio, de la afección del paciente, lo que mejora el resultado terapéutico.

Cabe destacar que el tratamiento en el presente documento no está dirigido a la eliminación o tratamiento del propio organismo vírico, pero está dirigido al tratamiento de la infección vírica respiratoria que exacerba otras enfermedades o síntomas de enfermedad, tal como asma (inducida por dichas infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media y sinusitis.

20 Un virus preferido para tratar en el presente documento es la infección por rinovirus humano (HRV) o virus sincitial respiratorio (RSV).

A continuación, la invención se describirá en referencia a los ejemplos biológicos siguientes, que son meramente ilustrativos y no se interpretarán como limitantes del ámbito de la presente invención.

Ejemplos biológicos

25 Los efectos de inhibición de las citoquinas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante los siguientes ensayos *in vitro*:

30 Los ensayos para interleuquina-1 (IL-1), interleuquina -8 (IL-8), y factor de necrosis tumoral (TNF) son bien conocidos en la técnica y se pueden encontrar en numerosas publicaciones y patentes. Ensayos adecuados representativos para uso en el presente documento se describen en Adams et al., US 5.593.992, cuya divulgación se incorpora por referencia en su totalidad.

Interleuquina-1 (IL-1)

35 Se aíslan monocitos de sangre periférica humana y se purifican en preparaciones frescas de sangre de donantes voluntarios o de capas leucocitarias de bancos de sangre, de acuerdo con el procedimiento de Colotta y col., J Immunol, 132, 936 (1984). Estos monocitos (1×10^6) se siembran en placas de 24 pocillos a una concentración de 1-2 millones/ml por pocillo. Se deja que las células se peguen durante 2 horas, tiempo tras el cual las células que no se han pegado se eliminan mediante lavado suave. Después, a las células se añaden los compuestos de prueba durante 1 hora antes de la adición de lipopolisacárido (59 ng/ml) y los cultivos se incuban a 37 °C durante 24 horas adicionales. Al final de este periodo se retiran los sobrenadantes y se aclaran las células y todos los residuos. A continuación, los sobrenadantes del cultivo se someten a ensayo para determinar la actividad biológica de la IL-1, bien mediante el procedimiento de Simon y col., J. Immunol. Methods, 84, 85, (1985) (basándose en la capacidad de la IL-1 para estimular una línea celular productora de interleuquina-2 (EL-4) para secretar IL-2, junto con el ionóforo A23187) o el procedimiento de Lee y col., J. Immunotherapy, 6 (1), 1-12 (1990) (ensayo ELISA).

Ensayo de TNF in vivo:

45 (1) Griswold y col., Drugs Under Exp. and Clinical Res., XIX (6), 243-248 (1993); o
(2) Boehm, y col., Journal Of Medicinal Chemistry 39, 3929-3937 (1996), cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Producción de TNF α inducido por LPS en ratones y ratas

Con el fin de evaluar la inhibición in vivo de la producción de TNF α inducida por LPS en roedores, se inyectó LPS en ratones y en ratas.

50 Procedimiento con ratones

Ratones macho Balb/c de Charles River Laboratories se pretrataron (30 minutos) con compuesto o con vehículo. Tras 30 minutos, el tiempo de pretratamiento, se administró LPS (lipopolisacárido de Escherichia coli, serotipo 055-

85, a los ratones Sigma Chemical Co., St Louis, MO), 25 ug/ratón en 25 ul de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) por vía intraperitoneal. Dos horas después se sacrificó a los ratones mediante inhalación de CO₂ y se extrajeron muestras de sangre mediante exanguinación en tunos de recolección de sangre heparinizados y se almacenaron en hielo. Las muestras de sangre se centrifugaron y se recogió el plasma y ase almacenó a -20 °C hasta el ELISA de TNF α .

Procedimiento en ratas en ratas

Ratas macho Lewis de Charles River Laboratories se pretrataron a varios tiempos con compuesto o con vehículo. Tras un tiempo predeterminado, se administró a las ratas LPS (lipopolisacárido de Escherichia coli, serotipo 055-85, a los ratones Sigma Chemical Co., St Louis, MO), 3,0 mg/kg por vía intraperitoneal. Se sacrificó a los ratas mediante inhalación de CO₂ y se recogió la sangre entera heparinizada de cada rata mediante punción cardíaca 90 minutos después de la inyección de LPS. Las muestras de sangre se centrifugaron y se recogió el plasma para análisis mediante ELISA para determinar los niveles de TNF α .

Procedimiento de ELISA

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

Producción de citoquinas estimulada por LPS en sangre entera humana

Ensayo: Se prepararon concentraciones del compuesto de prueba a concentraciones 10X y se preparó LPS a 1 μ g/ml (conc. final de 50 ng/ml de LPS) y se añadieron en volúmenes de 50 μ l a tubos eppendorf de 1,5 ml. La sangre entera humana heparinizada se obtuvo de voluntarios sanos y se dispensó en tubos eppendorf que contienen compuestos y LPS en volúmenes de 0,4 ml y los tubos se incubaron a 37 °C. Tras una incubación de 4 horas, los tubos se centrifugaron a 5000 rpm durante 5 minutos en un microfuga TOMY, se extrajo el plasma y se congeló a -80 °C.

Medición de citoquinas: Se cuantificó la IL-1 y/o el TNF usando una tecnología EILSA estándar. Se usó un kit ELISA interno para detectar IL-1 y TNF. Las concentraciones de IL-1 o TNF se determinaron a partir de curvas estándar de la citocina adecuada y se calcularon los valores de CI₅₀ para el compuesto de prueba (concentración que inhibía el 50 % de la producción de citoquinas estimulada por LPS) mediante análisis de regresión lineal.

Ensayo de CSBPp38 quinasa:

Este ensayo mide la transferencia catalizada por CSBP/p38 de ³²P de [α -³²P]ATP al residuo de treonina en un péptido derivado del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (T669) con la secuencia siguiente: KRELVEPLTPSGEAP-NQALLR (residuos 661-681). (Véase Gallagher y col., "Regulation of Stress Induced Cytokine Production by Pyridinyl Imidazoles: Inhibition of CSBP Kinase", BioOrganic & Medicinal Chemistry, 1997, 5, 49-64).

Las reacciones se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de fondo redondo (de Corning) en un volumen de 30 ml. Las reacciones contenían (en la concentración final): HEPES 25 mM, pH 7,5; MgCl₂ 8 mM; ATP 0,17 mM (la Km[ATP] de p38 (véase Lee y col., Nature 300, n72 pg. 639-746 (Dec. 1994)); 2,5 uCi de [g-³²P]ATP; ortovanadato sódico 0,2 mM; DTT 1 mM; 0,1% de BSA; 10% de glicerol; péptido T669 0,67 mM ; y 2-4 nM de p38 expresada en levadura, activada y purificada. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de [gamma-³²P]Mg/ATP y se incubaron durante 25 minutos a 37 °C. Los inhibidores (disueltos en DMSO) se incubaron con la mezcla de reacción en hielo durante 30 minutos antes de añadir el ³²P-ATP. La concentración final de DMSI fue 0,16 %. Las reacciones se terminaron añadiendo 10 ul de ácidos fosfórico 0,3 M y el péptido fosforilado se aisló de las reacciones capturándolo sobre filtros de fosfocelulosa p81. Los filtros se lavaron con ácidos fosfóricos 75 mM y el ³²P incorporado se cuantificó usando un contador de centelleo beta. En estas condiciones, la actividad específica de p38 fue 400-450 pmol/pmol de la enzima y la actividad fue lineal durante hasta 2 horas de incubación. Los valores de la actividad quinasa se obtuvieron después de restar los valores generados en ausencia de sustrato que fueron el 10-15 % de los valores totales. El ejemplo 64 demostró actividad inhibidora positiva en este ensayo de unión, que tiene un CI₅₀ de < 10uM.

TNF- α en ensato de lesión cerebral

Este ensayo proporciona análisis de la expresión de ARNm del factor de necrosis tumoral en regiones cerebrales específicas sometidas a lesión cerebral traumática (LCT) por percusión.-fluido lateral en ratas, Dado que el TNF- α es capaz de inducir factor de crecimiento neural (NGF) y estimular la liberación de otras citocinas por astrositos activados, esta alteración postraumática en la expresión del TNF- α desempeña un papel importante en la respuesta tanto aguda como regeneradora en el traumatismo del SNC. En el documento WO 97/35856, cuya divulgación se

incorpora en el presente documento por referencia, se puede encontrar un ensayo adecuado.

Modelo de lesión en el SNC para ARNm de IL-1b

5 Este ensayo se caracteriza por la expresión regional de ARNm DE interleuquina-1β (IL-1de-β) en regiones cerebrales específicas sometidas a lesión cerebral traumática (LCT) por percusión.-fluido lateral en ratas, Los resultados de estos ensayos indican que tras la LCT, la expresión temporal del ARNm de Estos cambios regionales en las citoquinas, tales como En el documento WO 97/35856, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, se puede encontrar un ensayo adecuado.

Ensayo de angiogénesis:

10 En el documento WO 97/32583, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, se describe un ensayo para la determinación de la angiogénesis inflamatoria, que se puede usar par mostrar que la inhibición de citoquinas detendrá la destrucción tisular de la proliferación excesiva o inadecuada de vasos sanguíneos.

Ensayo de rinovirus/influenza:

15 Las líneas celulares, rinovirus de serotipo 39 el virus de la gripe A/PR/8/34 se adquirieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC). Las células BEAS-2B se cultivaron de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por la ATCC usando medio MEGM (medio de crecimiento epitelial bronquial) adquirido en Clonetics Corp. Los cultivos de célula HELA, usados para la detección y titulación de virus, se mantuvieron en medio mínimo esencial de Eagle que contiene 10 % de suero bovino fetal, 1-glutamina 2 mM y tampón HEPES 10 Mm (MEM).

20 En estos estudios se usó una modificación del procedimiento notificada por Subauste y col., ant., para la infección in vitro de células epiteliales bronquiales humanas con rinovirus. Las células BEAS-2B (2×10^5 /pocillo) se cultivaron en pocillos revestidos con colágeno durante 24 horas antes de la infección con rinovirus. A los cultivos celulares se añadió rinovirus del serotipo 39 durante una hora de incubación a 34 °C, tras lo cual el inóculo se sustituyó con medio fresco y los cultivos se incubaron durante 72 horas adicionales a 34 °C. Los sobrenadantes recogidos a las 72 de la infección se analizaron para determinar la concentración de proteínas mediante ELISA con kit disponibles comercialmente (R&D Systems). Asimismo se determinó el rendimiento del virus a partir de los sobrenadantes del cultivo usando un ensayo de microtitulación en cultivos de células HELA (Subauste y col. ant., 1995). En los cultivos 25 tratados con inhibidores de p38 quinasa, el fármaco se añadió 30 minutos antes de la infección. Se prepararon reservas de compuestos en DMSO (fármaco 10mM) y se almacenaron a -20 °C.

30 Para la detección de p38 quinasa, los cultivos se incubaron en medio basal sin factores de crecimiento y aditivos para reducir los niveles endógenos de p38 quinasa activada. Las células se recogieron a varios puntos de tiempo tras la adición del rinovirus. La detección de p38 fosforilada en tirosina mediante inmunotransferencia se analizó mediante un kit disponible comercialmente y se realizó de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes (kit (PhosphoPlus p38 MAPK Antibody: New England BioLabs Inc.).

35 En algunos experimentos, células BEAS-2B se infectaron con el virus de la gripe (cepa A/PR/8/34) en lugar de rinovirus. El sobrenadante del cultivo se recogió 48 y 72 horas después de la infección y se analizó mediante ELISA para determinar las citoquinas, tal como se ha descrito anteriormente. **Células y virus:** Virus de la gripe A/PR/8/34 subtipo H1N1 (VR-95, Colección Americana de cultivos Tipo, Rockville, MD) se cultivó en la cavidad alantoidea de huevos de pollo de 10 días de edad. Tras incubación a 37 °C y refrigeración durante 1 ½ joras a 4 °C, se recogió el fluido alantoideo, se combinó y se centrifugó (1.000 rcf; 15 minutos; 4 °C) para eliminar las células. El sobrenadante se alícuotó y se almacenó a -70 °C. el título del cultivo madre de virus fue $1,0 \times 10^{10}$ la dosis infecciosa en cultivo tisular/ml (DICT₅₀). **Procedimiento de inoculación:** Cuatro ratones hembra Balb/cAnNcrlBr de seis semanas de edad se obtuvieron de Charles River, Raleigh, NC. Se infectó a los animales por vía intranasal. Se anestesió a los ratones mediante inyección intraperitoneal de quetamina (40 mg/kg; Fort Dodge Labs, Fort Dodge, Ia) y xilazina (5 mg/kg; Miles, Shawnee Mission, Ks) y se inoculó 100 DICT50 de PR8 diluida en PBS en 20 µl. Se sometió a los animales a observación diaria para detectar signos de infección. Todos los estudios con animales fueron aprobados por el 45 Comité Institucional de Uso y Cuidados de Animales de SmithKline Beecham Pharmaceuticals. **Titulación del virus:** Varios tiempos después de la infección se sacrificó a los animales y los pulmones se extrajeron en asepsia. Se homogeneizaron los tejidos en viales que contenían perlas de vidrio de 1 micrómetro (Biospec Products, Bartlesville, OK) y 1 ml de medio mínimo esencial de Eagle. Los residuos celulares se eliminaron mediante centrifugación a 1.000 rcf durante 15 minutos a 4 °C y los sobrenadantes se diluyeron en serie en células de riñón de perro Madin-Darby (MDCK). Tras 5 días de incubación a 37 °C (5 % de CO₂), se añadieron 50 µl de eritrocitos de pollo al 0,5 % por pocillo y la aglutinación se leyó tras 1 hora a temperatura ambiente. El título del virus se expresó como la dosis infecciosa del 50 % de cultivo tisular (DITC50) calculada mediante regresión logística. **ELISA:** Los niveles de citoquinas se midieron mediante ELISA cuantitativo usando kit comercialmente disponibles. Muestras de oreja se homogeneizaron usando un triturador de tejido en PBS. Los residuos celulares se eliminaron mediante 50 centrifugación 14.000 rpm durante 5 minutos. Las concentraciones de citoquinas y los umbrales se determinaron como ha descrito el fabricante; IL-6, IFN-γ, and KC (R&D Systems, Minneapolis, MN). **Ensayo de mieloperoxidasa:** La actividad de la mieloperoxidasa (MPO) se determinó cinéticamente como describen Bradley y col. (1982). En resumen, córneas de conejo se homogeneizaron en hexadecil-trimetil-bromuro amónico Sigma Chemical Co. St.

Louis, Mo) que se disolvió en 0,5 M de tampón de fosfato potásico (J.T. Baker Scientific, Phillipsburg, NJ). Tras la homogeneización, las muestras se sometieron a congelación-descongelación-ultrasonidos (Cole-Parmer 8853, Cole-Parmer, Vernon Hills, IL) 3 veces. Después, las suspensiones se aclararon mediante centrifugación a 12.500 x g durante 15 minutos a 4 °C. La actividad enzimática de MPO se determinó mediante el cambio colorimétrico en la absorbancia durante una reacción de O-dianisidina diclorhidrato (ODI) 0,175 mg/ml (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo) con 0,0002 % de peróxido de hidrógeno (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo). Las mediciones se realizaron usando un espectrofotómetro Beckman Du 640 (Fullerton, Ca.) provisto con un dispositivo de control de la temperatura. A 950 µl de ODI se añadieron 50 µl de material y se midió el cambio de la absorbancia a una longitud de onda de 460 nm durante 2 minutos a 25 °C. **Pletismografía de cuerpo entero:** los ratones infectados por el virus de la gripe se introdujeron en una caja para pletismografía de cuerpo entero con un volumen interno de aproximadamente 350 ml. Se aplicó un flujo de aire sesgado de un l/min a la caja y los cambios de flujo se midieron y registraron con un sistema de adquisición de datos Buxco XA y análisis respiratorio (Buxco Electronics, Sharon, CT). Se dejó que se aclimataran los animales a la caja de pletismografía durante 2 minutos antes de registrar los datos de flujo de aire. Las mediciones de aire se calcularon como Penh (pausa potenciada). Previamente se había mostrado la Penh como un índice de obstrucción de las vías aéreas y se correlaciona con el incremento de la presión intrapleural. El algoritmo para el cálculo de Penh es la siguiente: $Penh = [(tiempo\ de\ espiración/ tiempo\ de\ relajación) - 1] \times (flujo\ espiratorio\ máximo/ flujo\ inspiratorio\ máximo)$, donde el tiempo de relajación es la cantidad de tiempo requerido para expulsar el 70 % del volumen corriente. **Determinación de la saturación de oxígeno arterial:** Se usó un pulsioxímetro manual veterinario Nonin de 8500V con sensor lingual (Nonin Medical, Inc., Plymouth MN) para determinar la saturación de oxígeno arterial diaria, %SpO₂ como se ha descrito (Sidwell y col. 1992 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36:473-476).

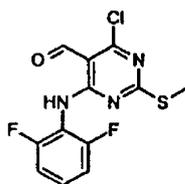
Datos y modificaciones adicionales de los ensayos se pueden encontrar en PCT/US00/25386, (documento WO 01/19322), presentada el 15 de septiembre de 2000, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

25 Ejemplos sintéticos

A continuación, la invención se describirá en referencia a los ejemplos siguientes, que son meramente ilustrativos y no se interpretarán como limitantes del ámbito de la presente invención. Todas las temperaturas se proporcionan en grados centígrados, todos los disolventes tienen la pureza más alta disponible y todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidridas en una atmósfera de Ar, en caso necesario.

Los espectros de masas se realizaron en un sistema de CL-EM de acceso abierto usando ionización por electronebulización. Condiciones de CL: 4,5% a 90% CH₃CN (0,02% de TFA) en 3,2 min con un tiempo de retención de 0,4 y de reequilibrado 1,4 min; detección mediante EM, UV a 214 nm, y un detector de dispersión de luz (ELS). Columna: 1 X 40 mm Aquasil (C18). Los espectros de RMN de ¹H (en lo sucesivo "RMN") de registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AM 400 o Bruker AVANCE 400. Las multiplicidades indicadas son: s= singlete, d=doblete, t= triplete, c=cuartete, m=multiplete y a indica una señal ancha. Para la HPLC preparativa (prep); aproximadamente 50 mg de los productos finales se inyectaron en 500 µl de DMSO sobre una columna de 50 X 20 mm I. D. YMC CombiPrep ODS-A a 20 ml/min con un gradiente de 10 min del 10% de CH₃CN (0,1% de TFA) a 90% de CH₃CN (0,1% de TFA) en H₂O (0,1% de TFA) y un tiempo de retención de 2 min (a menos que se indique lo contrario). La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice de Merck 60 (malla 230 – 400) en mezclas de disolventes que contienen concentraciones relativas variables de diclorometano y metanol, o EtAc y hexano, a menos que se indique lo contrario. Cromatografía Chromatotron como se ha descrito previamente (Desai, HK; Joshi, BS; Panu, AM; Pelletier, SW J. Chromatogr. 1985 223-227.) se realizó en placas de cromatotron disponibles en Analtech, Wilmington DE, EE.UU.. satd = saturado; ac = acuoso; NMP = 1-metil-2-pirrolidinona; otras abreviaturas son como se describe en la guía de estilo ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

45 Ejemplo 2

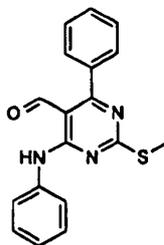


4-Cloro-6-(2,6-difluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído

A una solución de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (11,1 g, 50 mmol) [Santilli y col., J. Heterocycl. Chem. 1971, 8, 445-45] en CHCl₃ (100 ml) se añadió N2,6-difluoroanilina (8,07 ml, 75 mmol, 1,5 eq.), seguido de Et₃N (10,43 µl, 75 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se volvió amarilla y se calentó a reflujo durante 24 horas, se añadió H₂O (50 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se evaporó y el producto bruto se recrystalizó en

200 ml de una mezcla de metanol: H₂O (2:1) para dar 12,03 g (76 %) de 4-cloro-6-(2,6-difluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído RMN ¹H: δ 2,21 (s, 3H), 6,91 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 10,29 (s, 1H), 10,35 (a s, 1H). CL-EM (m/e)= 316 [M+H⁺].

Ejemplo 11



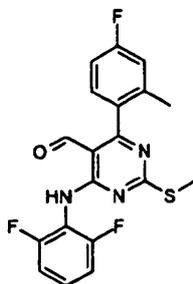
5

2-metilsulfanil-4-fenil-6-fenilamino-pirimidina-5-carbaldehído

A una solución de 4-cloro-2-metilsulfanil-6-fenilamino-pirimidina-5-carbaldehído (300 mg, 1,07 mmol) en dioxano (21 ml) y H₂O (7 ml) se añadió K₂CO₃ (443 mg, 3,21 mmol, 3 eq.) seguido por ácido fenilborónico (196 mg, 1,6 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (61 mg, 0,053 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se calentó después a reflujo durante 24 horas y se enfrió hasta 23 °C, se separaron las capas, reañadió EtOAc (50 ml), seguido de H₂O (10 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con NaCl ac. saturado, se secó (MgSO₄) y se filtró. La solución amarilla se evaporó después. El producto se purificó mediante cromatografía en columna o mediante cristalización en 10 ml de isopropanol: H₂O (2:1) para dar 240 mg (rendimiento 70 %) de 2-metilsulfanil-4-fenil-6-fenilamino-pirimidina-5-carbaldehído RMN de ¹H δ 2,60 (s, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,35-7,81 (m, 9H), 9,89 (s, 1H), 11,31 (a s, 1H), LC MS (m/e) = 322 (MH⁺),

15

Ejemplo 12

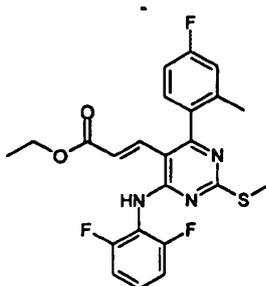


4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído

Preparado como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 11 a partir de 4-cloro-6-(2,6-difluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído y ácido 4-fluoro-2-metil-fenilborónico, para dar el compuesto del título 4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído. RMN ¹H: δ 2,21 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 6,95 (m, 4H), 7,18 (m, 4H), 9,54 (s, 1H), 10,29 (a s, 1H). CL-EM (m/e)= 390 [M+H⁺].

20

Ejemplo 30

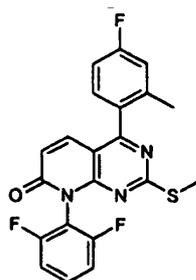


25

Etiléster de ácido E)-3-[4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il]-acrilico

5 A una solución de fosonoacetato de trietilo (8,18 ml, 41,3 mmol, 2 eq.) en 120 ml de THF anh. se añadió NaH (2,05 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 51,4 mmol, 2,5 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 23 °C. A esta solución se añadió 4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbaldehído (8 g, 20,65 mmol) como una solución en 10 ml de THF anh. y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas monitorizando con HPLC. Tras finalizar, se añadieron 20 ml de NH₄Cl acuoso saturado y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con Et₂O (100 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con H₂O, NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El producto bruto se recrystalizó en 100 ml de metanol: H₂O (1:1) para dar 8,1 g (88 %) del éster etílico de ácido (E)-3-[4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il]-acrílico. CL-EM (m/e)= 460 [M+H⁺]. Tr = 2,49 min.

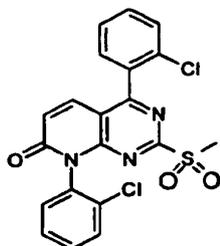
Ejemplo 31



8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

15 Etiléster de ácido (E)-3-[4-(2,6-difluoro-fenilamino)-6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il]-acrílico (8,1 g, 17,6 mmol) se disolvió en 50 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 220 °C durante 48 horas, se evaporó el tolueno y el residuo amarillo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, para dar 7,1 g (96 %) de 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 2,29 (m, 3H), 6,63 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,03-7,20 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,51 (m, 2H); CL EM (m/e) = 414 (MH⁺).

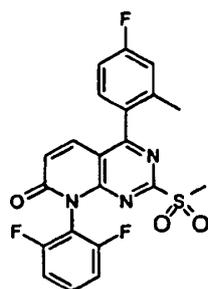
20 Ejemplo 47



4,8-Bis-(2-cloro-fenil)-2-metanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

25 A una solución de 4,8-Bis-(2-cloro-fenil)-2-metanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (414 mg, 1 mmol) en CHCl₃ (15 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (549 mg, 3 mmol, 3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó 5 horas a 23 °C, después se añadió Na₂CO₃ acuoso 1M (10 ml), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó, para dar 4,8-Bis-(2-cloro-fenil)-2-metanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (550 mg, rendimiento del 89 %) RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,15 (s, 3H), 6,96 (d, 1H, J=9,8 Hz), 7,26 (m, 2H), 7,51-7,80 (m, 9H). CL-EM (m/e)= 446 [M+H⁺].

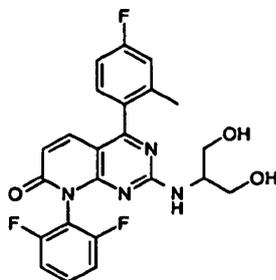
Ejemplo 48



8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

Se preparó como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 47 a partir de 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfanol-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, para dar el compuesto del título 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. CL-EM (m/e)= 446 [M+H⁺]. Tr = 2,13 min.

Ejemplo 64



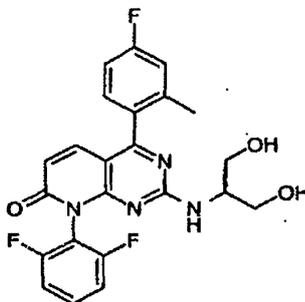
8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

A una solución de 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metanosulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (800 mg, 1,8 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (8 ml) se añadió serinol (819 mg, 9 mmol, 5 eq.) y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. Tras 1 hora se añadió H₂O (20 ml), seguido de Et₂O (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo amarillo se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida para dar 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (750 mg, rendimiento del 92 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,30 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,88 (m, 4H), 6,30 (a s, 1H), 6,41 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,08 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, J=9,6 Hz), 7,49 (m, 1H). CL-EM (m/e)= 457 [M+H⁺].

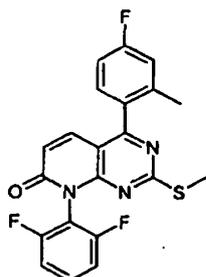
La descripción anterior divulga completamente la invención, incluidas las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones divulgadas específicamente en el presente documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, con la descripción precedente, utilizar la presente invención en toda su extensión. Por tanto, los ejemplos del presente documento deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como limitantes del alcance de la invención de ningún modo. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen del siguiente modo.

REIVINDICACIONES

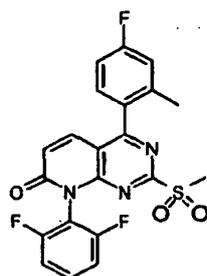
1. El compuesto 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene la fórmula:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.
3. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 4. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
5. El compuesto de acuerdo la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 quinasa.
- 15 7. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 quinasa.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 quinasa es artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis gramnegativa, síndrome del shock tóxico, malaria cerebral, meningitis, ictus isquémico y hemorrágico, traumatismo neurológico/traumatismo craneal cerrado, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad obstructiva pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, osteoporosis, reestenosis, lesión por repercusión cerebral, renal y cardíaca, insuficiencia congestiva cardíaca, cirugía de derivación de arteria coronaria (CABG), trombosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, reacción del injerto contra el huésped, rechazo del aloinjerto, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad neurodegenerativa, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, crecimiento tumoral y metástasis, enfermedad angiogénica, neumonía inducida por gripe, eccema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras solares o conjuntivitis.
- 20 9. El compuesto de acuerdo la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor.
10. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 35 11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el dolor es dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer o dolor artrítico.
12. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo la reivindicación 1, que comprende oxidar un compuesto que tiene la fórmula

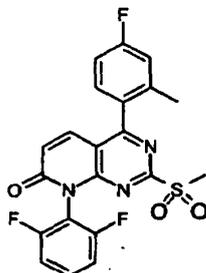


para formar un compuesto que tiene la fórmula:

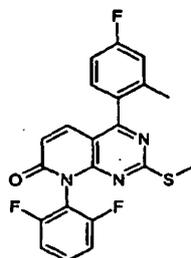


y, después, hacer reaccionar el producto resultante con serinol ($\text{H}_2\text{N-CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$).

- 5 13. El compuesto 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene la fórmula:



14. El compuesto 8-(2,6-difluoro-fenil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilsulfonil-5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que tiene la fórmula:



Vía de la p38/CSBP quinasa

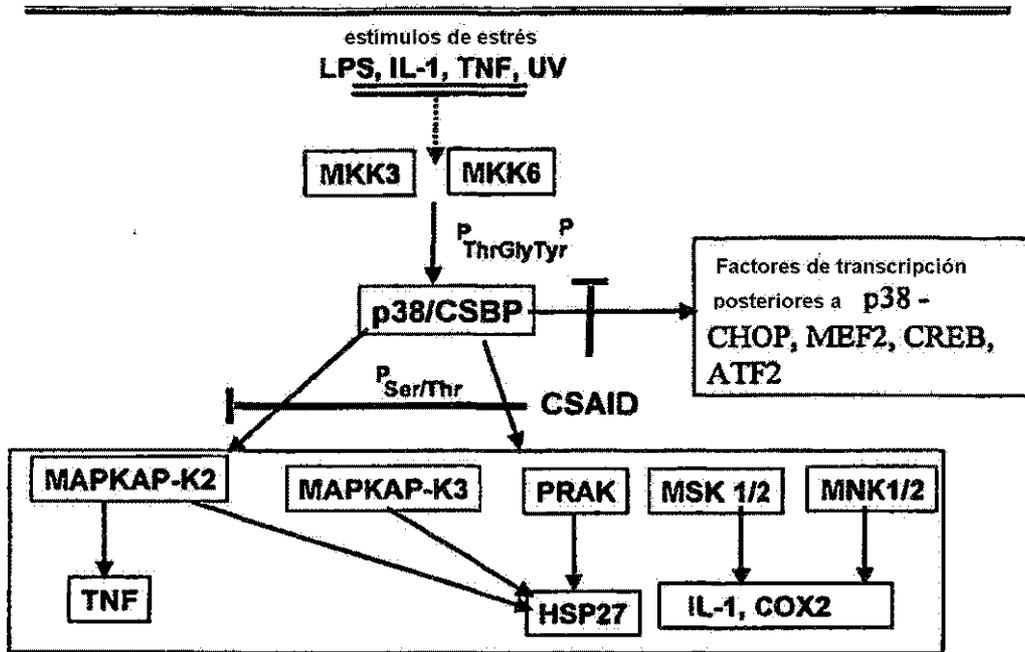


FIGURA 1