

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 120**

51 Int. Cl.:
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09763363 .0**
96 Fecha de presentación: **08.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2300485**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2011**

54 Título: **Derivados de la pirrolo-[2, 3-c]-piridina como agentes inhibidores de la quinasa p38**

30 Prioridad:
13.06.2008 US 131928

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.05.2012

73 Titular/es:
Merck Sharp & Dohme Corp.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065, US

72 Inventor/es:
SAHOO, Soumya, P.;
CHEN, Meng-Hsin;
DYKSTRA, Kevin, D.;
KOYAMA, Hiroo;
MEINKE, Peter, T.;
O'KEEFE, Stephen, J. y
YANG, Ginger Xu-Qiang

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 120 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

Derivados de la pirrolo-[2, 3-c]-piridina como agentes inhibidores de la quinasa p38

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos heterobíciclicos que inhiben la acción de la proteína quinasa activada por mitógeno p38, una proteína quinasa de mamíferos que esta involucrada en la proliferación celular, la respuesta celular a estímulos, y la muerte celular. En particular, la presente invención se refiere a compuestos heterobíciclicos que son selectivos e inhibidores potentes de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contengan tales compuestos heterobíciclicos que inhiben la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

Antecedentes relacionados

10 Las quinasas de proteína activada por mitógeno (MAP) son una familia de quinasas de serina/treonina dirigidas a prolina que se activan mediante fosforilación dual, y a su vez fosforilan sus sustratos en los sitios de Treonina-Prolina o en los sitios de Serina-Prolina.

15 Las quinasas MAP se activan en respuesta a determinadas señales que incluyen estrés nutricional y osmótico, luz W, factores de crecimiento, endotoxinas y citoquinas inflamatorias. El subgrupo p38 de las quinasas MAP (p38, también conocido como CSBP y RK) es una familia de quinasa MAP de diversas isoformas, que es responsable de la fosforilación de un gran número de sustratos, incluyendo factores de transcripción (por ejemplo, ATF2, CHOP y MEF2C), otras quinasas (por ejemplo, MAPKAP-2 y MAPKAP-3), supresores de tumores (por ejemplo, p53) y reguladores translacionales (por ejemplo, 3EBP, PRAK).

20 Se ha reconocido que un gran número de afecciones crónicas y agudas se asocian con perturbaciones de la respuesta inflamatoria. Un gran número de citoquinas participa en esta respuesta, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF. Parece que la expresión, la secreción, y la actividad de estas citoquinas en la regulación de la inflamación depende al menos en parte de la activación de la p38. Estas quinasas se activan mediante fosforilación dual después de una estimulación de estrés físicoquímico, tratamiento con lipopolisacáridos o con citoquinas pro-inflamatorias tales como IL-1, y TNF.

25 El TNF y las interleuquinas tales como IL-1 e IL-8 afectan a una gran diversidad de células y tejidos y son mediadores inflamatorios importantes de una gran variedad de enfermedades y afecciones. El TNF- α es una citoquina producida de forma primaria por monocitos y macrófagos activados. La producción excesiva o no regulada de TNF está involucrada en la mediación de determinadas enfermedades. Los estudios recientes indican que el TNF tiene una función causal en la patogénesis de la artritis reumatoide. Estudios adicionales demuestran que la inhibición de TNF tiene una amplia aplicación en el tratamiento de la inflamación, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple y asma. El TNF también está involucrado en infecciones virales, tales como HIV, el virus influenza, y virus de herpes incluyendo el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), el virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus (CMV), el virus de la varicela zóster (VZV), el virus de Epstein-Barr, el herpesvirus-6 humano (HHV-6), el herpesvirus-7 humano (HHV-7), el herpesvirus-8 humano (HHV-8), la pseudorrabia y la rinotraqueitis, entre otros. La IL-8 es otra citoquina pro-inflamatoria, que se produce por las células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales, y queratinocitos, y se asocia con afecciones patológicas que incluyen la inflamación.

30 La IL-1 se produce por monocitos y macrófagos activados y está involucrada en la respuesta inflamatoria. La IL-1 desempeña una función en muchas respuestas patofisiológicas que incluyen la artritis reumatoide, la fiebre, y la reducción de la reabsorción ósea. TNF, IL-1 e y L-8 afectan a una gran diversidad de células y tejidos que son importantes mediadores inflamatorios de una gran variedad de enfermedades y afecciones. La inhibición de estas citoquinas por inhibición de la quinasa p38 es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchas de estas enfermedades.

35 En los últimos años, se ha mostrado que la p38 comprende un grupo de quinasas MAP I designadas p38 δ , p38 γ , p38 β , p38 α . Jiang, Y., et al., (A Biol Chem I (1996) 271:17920-17926) informaron de la caracterización de la p38- β como una proteína de 372 aminoácidos estrechamente relacionada con la p38- α . Comparando la actividad de la p38- α con la de la p38- β , los autores establecen que mientras que ambas se activan mediante citoquinas pro inflamatorias y estrés ambiental, la p38- β se activaba preferentemente mediante una MAP quinasa quinasa-6 (MKK6) y activaba preferentemente el factor 2 de transcripción, lo que sugiere que puede haber mecanismos de acción separados asociados con estas formas. Kumar, S., et al., (Biochem Biophys Res Comm (1997) 235: 533-538) y Stein, B., et al., (JBiol Chem (1997) 272: 19509-19517) informaron de una segunda isoforma de la p38- β , p38- β 2, que contiene 364 aminoácidos con una identidad del 73% respecto a la p38- α . Todos estos informes muestran la evidencia de que la p38- β se activa mediante citoquinas proinflamatorias y estrés medioambiental, aunque la segunda isoforma de la p38- β informada, p38- β 2, parece expresarse preferentemente en el SNC, corazón y músculo esquelético comparado con la expresión tisular más generalizada de la p38- α . Además, se observó que el factor 2 de transcripción activado (ATF-2) es un mejor sustrato para la p38- β 2 que para la p38- α lo que sugiere que puede haber mecanismos de acción separados asociados con estas formas. El papel fisiológico de la p38- β 1 se ha puesto

en entredicho por los últimos dos informes debido a que no se puede encontrar en tejido humano y no exhibe una actividad quinasa apreciable con los sustratos de la p38- α .

La identificación de la p38- γ se notificó por Li, Z., et al., (Biochem Biophys Res Comm (1996)228:334-340) y la de la p38- δ por Wang, X., et al., (JBiol Chem (1997) 272:23668-23674) y por Kumar, S., et al., (Biochem Biophys Res Comm (1997) 235:533-338). Los datos sugieren que estas dos isoformas de la p38 (γ y δ) representan un único subconjunto de la familia MAPK basándose en sus patrones de expresión tisular, utilización de sustratos, respuesta a estímulos directos e indirectos, y susceptibilidad a inhibidores de la quinasa. Diversos resultados con respecto a la respuesta diferencial a fármacos situando a la familia p38 entre la p38- α y la p38- β 1 putativa o la p38- β 2, o ambas, se notificaron por los anteriormente citados Jiang, Kumar, y Stein así como por Evers, P. A., et al., (Chem and Biol (1995)5:321-328). Una publicación adicional de Wang, Y., et al., (JBiol Chem (1998)273:2161-2168) sugiere la trascendencia de tales efectos diferenciales. Como señalan Wang et al., algunos estímulos, tales como infarto de miocardio, hipertensión, enfermedades vasculares, miocarditis viral, y cardiomiopatía dilatada conducen a un incremento en la carga cardíaca y a un elevado estrés mecánico en los cardiomiocitos.

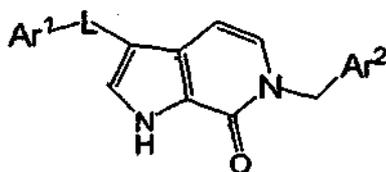
Se dice que todo esto conduce a una respuesta hipertrófica adaptativa, que, si no se controla, tiene consecuencias negativas de forma indudable. Wang et al. citan estudios previos que ha mostrado que en corazones tratados de perfusión isquémica, las actividades MAPK p38 son elevadas en asociación con la hipertrofia y la muerte celular programada. Wang et al. muestran en la publicación citada que la activación de la actividad de la p38- β provoca hipertrofia, mientras que la activación de la actividad de la p38- α conduce a la apoptosis de los miocitos.

Por lo tanto, la inhibición selectiva de la actividad de la p38- α en comparación con la actividad de la p38- β será beneficiosa en el tratamiento de afecciones asociadas con el fallo cardíaco. Estas afecciones incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, vasculitis, estenosis vascular, enfermedad valvular, afecciones asociadas con bypass cardiopulmonar, bypass coronario arterial, prótesis y prótesis vasculares. Además, en la medida que la isoforma α es tóxica en otros tipos de células musculares, los inhibidores selectivos α serían útiles para afecciones asociadas con caquexia atribuidas a TNF u otras afecciones como el cáncer, infecciones, o enfermedades autoinmunes.

Las solicitudes PCT con documentos W 098/06715, W 098/07425, W 098/28292 y WO 96/40143, describen la relación de los inhibidores de la quinasa p38 con diversas enfermedades. Como se menciona en estas solicitudes, los inhibidores de la quinasa p38 son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades asociadas con la inflamación crónica. Estas solicitudes enumeran la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis Gram-negativa, síndrome de shock tóxico, asma, síndrome de distrés respiratorio en adulto, apoplejía, lesión por isquemia, lesiones del SNC como trauma e isquemia neural, psoriasis, reestenosis, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcosis pulmonar, enfermedades de reabsorción ósea tales como osteoporosis, enfermedad del huésped contra el injerto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y piresis.

Sumario de la invención

Los compuestos descritos por la fórmula química (A) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

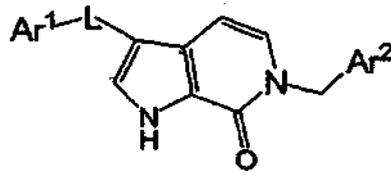


(A)

son inhibidores de la p38 y son útiles en el tratamiento de la inflamación tales como en el tratamiento de asma, EPOC, SRDA, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas; inflamación en las articulaciones, eccema, psoriasis u otras afecciones inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares; afecciones inflamatorias de los ojos incluyendo la conjuntivitis; piresis, dolores y otras afecciones asociadas con la inflamación.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención proporciona compuestos inhibidores de la p38 de fórmula química (A):



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

L se selecciona entre el grupo que consiste en:

5

- (a) -C(O)-,
- (b) -CH(OH)-,
- (c) -CH(NR³R⁴)-,
- (d) -C(=NOR³)-,
- (e) -CH₂-, y
- (f) -S(O)_n-, en la que n es 0, 1 ó 2;

10

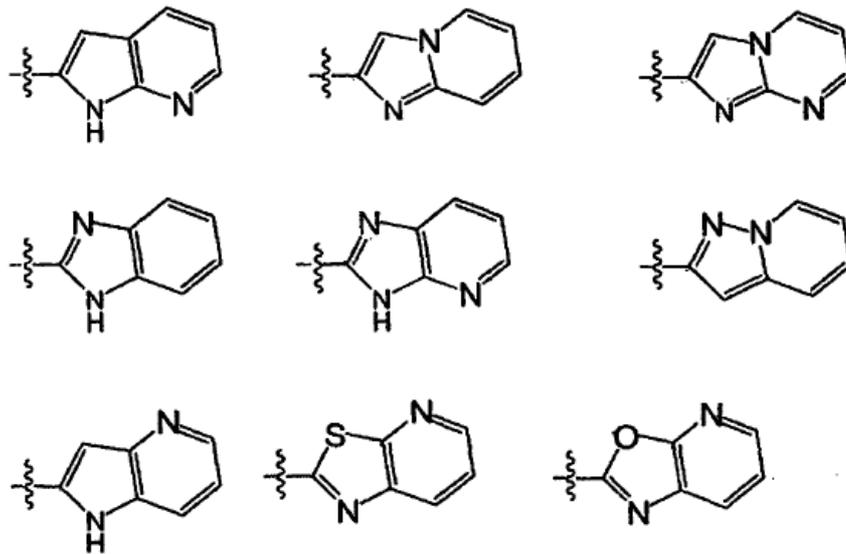
Ar¹ es un anillo de seis átomos aromático o heteroaromático opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que el anillo heteroaromático puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

15

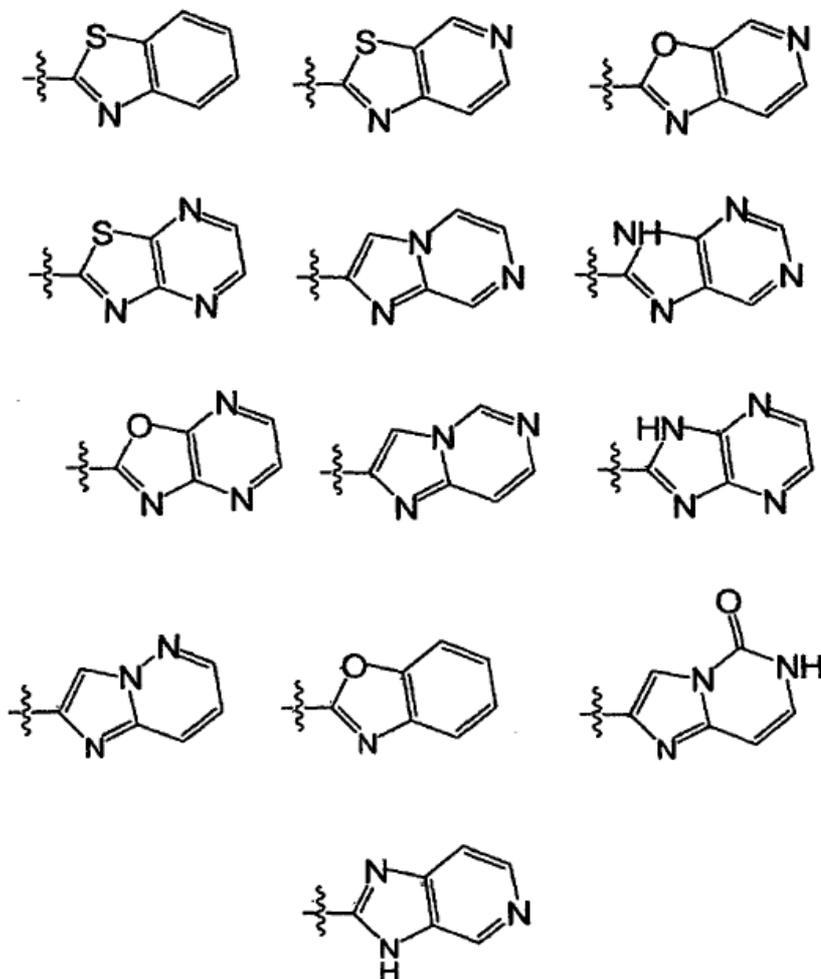
- (a) halo,
- (b) - alquiloC₁₋₄,
- (c) -O- alquiloC₁₋₄,
- (d) -CF₃,
- (e) -NH₂,
- (f) -NH-CH₃,
- (g) -CN,
- (h) -C(O)NH₂, y
- (i) -S(O)_n-CH₃;

20

Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



25



o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 5 (a) halo,
 (b) - alquilo_{C1-4},
 (c) -O- alquilo_{C1-4},
 (d) -CF₃,
 (e) NH₂, y
 10 (f) -NH₂-CH₃,
 (g) -NH₂-CH₂CF₃,
 (h) -C(O)-morfolinilo,
 (i) -C(O)-NR¹R²,
 (j) -C(O)OH,
 15 (k) -CN,
 (l) un anillo de 5 o 6 miembros heteroaromático o heterocíclico que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en S, O y N;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidrógeno, y
 (b) C₁₋₄alquilo,
 20 o R¹ y R² o R³ y R⁴ se pueden unir juntos para formar un anillo saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre S, N y O.

En esta realización hay un género en el que

L se selecciona entre el grupo que consiste en

- (a) -C(O)-, y
(b) -CH₂-;

En este género hay un subgénero en el que

L es -C(O)-.

5 En esta realización hay un género en el que

Ar¹ es un anillo de seis átomos aromático o heteroaromático opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que el anillo heteroaromático puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 10 (a) halo,
(b) - alquiloC₁₋₄, y
(c) -O- alquiloC₁₋₄,

En este género hay un subgénero en el que

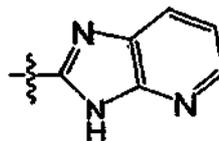
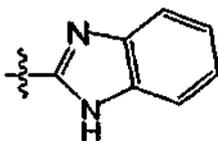
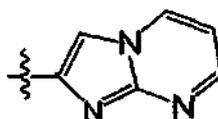
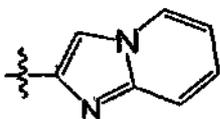
Ar¹ es un fenilo o piridilo opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15 (a) flúor,
(b) cloro, y
(c) -CH₃,

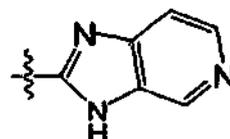
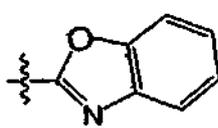
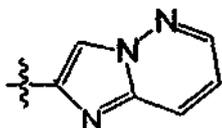
20 En esta realización hay un género en el que en la elección (1) de Ar², el anillo de 5 o 6 miembros heteroaromático o heterocíclico que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en S, O y N se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 (a) piridinilo,
(b) piridazinilo,
(c) pirimidinilo,
(d) pirazinilo,
(e) tiazolilo,
(f) tiofenilo,
(g) pirrolilo,
(h) oxazolilo,
30 (i) pirrolidinilo,
(j) piperidinilo,
(k) piperazinilo, y
(l) morfolinilo.

En esta realización hay un género en el que Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



35

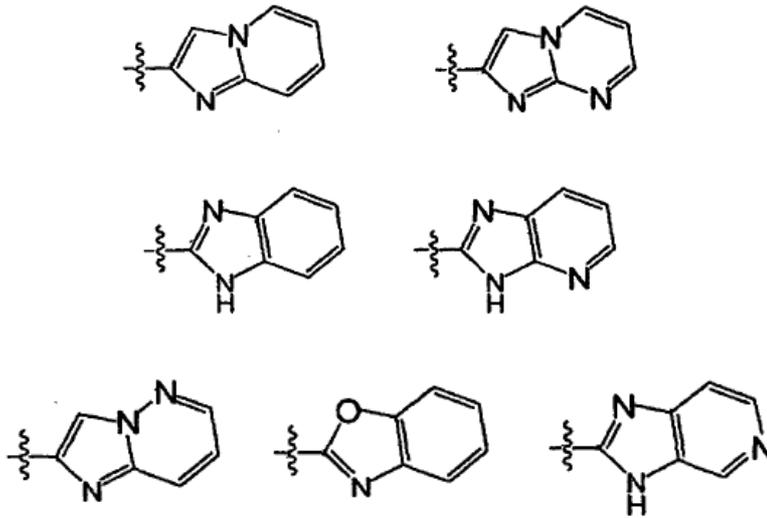


o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste

en:

- 5 (a) halo,
 (b) - alquilo_{C1-4},
 (c) -O- alquilo_{C1-4},
 (d) -OF₃,
 (e) -C(O)-morfolinilo,
 (f) -C(O)-NR¹R², y
 (g) -C(O)OH.

10 En este género hay un subgénero en el que Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 15 (a) halo,
 (b) -CH₃,
 (c) -O-CH₃, y
 (d) -CF₃.

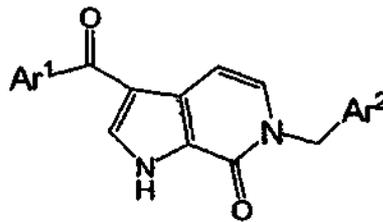
En esta realización hay un género en el que

20 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidrógeno, y
 (b) metilo,

o R¹ y R² o R³ y R⁴ se pueden unir juntos para formar un anillo saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre S, N y O.

25 En la realización hay un género de compuestos de Fórmula (I)



(I)

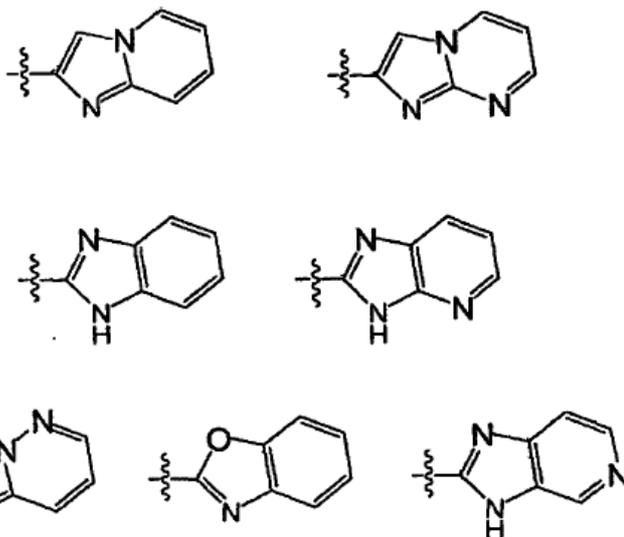
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

Ar¹ es un anillo de seis átomos aromático o heteroaromático opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que el anillo heteroaromático puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

5

- (a) halo,
- (b) - alquiloC₁₋₄, y
- (c) -O- alquiloC₁₋₄;

Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



10

o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

15

- (a) halo,
- (b) - alquiloC₁₋₄,
- (c) -O- alquiloC₁₋₄,
- (d) -CF₃,
- (e) -C(O)-morfolinilo,
- (f) -C(O)-NR¹R², y
- (g) -C(O)OH; y

20

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidrógeno, y
- (b) alquiloC₁₋₄,

o R¹ y R² se pueden unir juntos para formar un anillo saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre S, N y O.

25

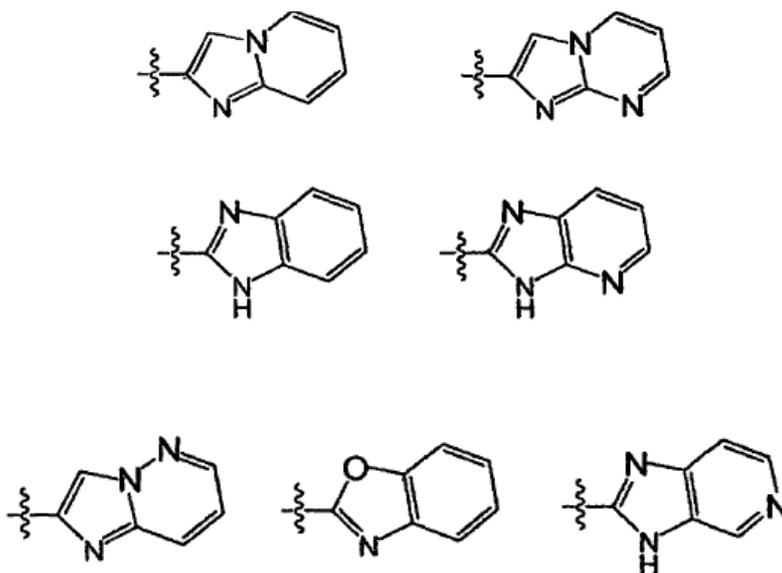
En este género hay un subgénero en el que

Ar¹ es un fenilo o piridilo opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

30

- (a) fluoro
- (b) cloro, y
- (c) -CH₃;

Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) halo,
- (b) $-\text{CH}_3$,
- (c) $-\text{O}-\text{CH}_3$,
- (d) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$, y
- (e) $-\text{CF}_3$; y

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidrógeno, y
- (b) metilo,

o R^1 y R^2 se pueden unir juntos para formar un anillo saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre S, N y O.

Como se ha analizado anteriormente, el subgrupo p38 de las quinasas MAP es una familia de las quinasas MAP de diversas isoformas (incluyendo p38 δ , p38 γ , p38 β , p38 α), que es responsable de la fosforilación de un gran número de sustratos corriente abajo. Los datos sugieren que dos isoformas de la p38 (α y β) representan un subconjunto único de la familia de las MAPK basándose en sus patrones de expresión tisular, utilización de sustratos, respuesta a estímulos directos e indirectos, y susceptibilidad a inhibidores de la quinasa. Diversos resultados con respecto a la respuesta diferencial a fármacos situando a la familia p38 entre la p38- α y la p38- β putativa o la p38- β -2, o ambas, se notificaron por Jiang, Kumar, y Stein citados anteriormente así como por Eysers, P. A., et al., [Chem and Biol (1995)5:321-328]. Una publicación adicional de Wang, Y., et al., [J Biol Chem (1998)273:2161-2168] sugiere la trascendencia de tales efectos diferenciales en la inhibición selectiva de la p38- α . Los inhibidores canónicos de la p38- α inhiben la fosforilación de sustratos corriente abajo, incluyendo, pero sin limitación, MK2, MK3, ATF2, Mnk2a, MSK1, TAB1, CREB y HSP27. Basándose en estos datos, los inhibidores de la p38- α que inhiban preferentemente la fosforilación de un subconjunto de estos sustratos corriente abajo deberían exhibir un índice terapéutico aumentado con respecto a los inhibidores canónicos de la p38.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I que inhiben selectivamente p38- α en lugar de p38- β y/o p38 δ y/o p38 γ . En este aspecto están los compuestos de Fórmula I, que inhiben selectivamente p38- α en lugar de p38- β y/o p38 δ y/o p38 γ , como se ha medido mediante un ensayo de quinasa in vitro.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que son inhibidores potentes de la p38- α y que inhiben selectivamente la fosforilación de una o más de MK2, MK3, ATF2, Mnk2a, MSK1 y TAB1, en lugar del resto de estos u otros sustratos corriente abajo. Por ejemplo, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que inhiben selectivamente la fosforilación de MK2 y MK3 en lugar de MSK1, ATF2 o un sustrato peptídico. En este aspecto están los compuestos de Fórmula I, que son inhibidores potentes de la p38- α y que inhiben selectivamente la fosforilación de MK2 en lugar de un sustrato peptídico como se ha medido mediante un ensayo de quinasa in vitro.

El término "acetal" se refiere a un grupo funcional o molécula que contiene un CH unido a dos grupos-OR. Un "acetal cíclico" se refiere de esta manera a una estructura cíclica o anular que contiene un grupo acetal.

5 El término "alquilo" se refiere a cadenas de carbono que no tienen dobles ni triples enlaces, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. De esta manera, se define alquilo C₁-C₆ para identificar el grupo que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición que es lineal, ramificada, o una combinación de las mismas. Los ejemplos de grupo alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. El término "alquilo C₀-C₄" incluye alquilos que contienen 4, 3, 2, 1, o ningún átomo de carbono. Un alquilo con ningún átomo de carbono es un átomo de hidrógeno sustituyente cuando el alquilo es un radical terminal. Un alquilo con ningún átomo de carbono es un enlace directo cuando el alquilo es un radical puente.

10 El término "alqueno" se refiere a estructuras lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas, del número de átomos de carbono indicado, que tienen al menos un doble enlace carbono carbono, en el que el hidrógeno se puede reemplazar por un doble enlace carbono carbono adicional. Alqueno C₂-C₆ incluye, por ejemplo, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno y similares.

15 El término "alquinil" se refiere a estructuras lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas, del número de átomos de carbono indicado, que tienen al menos un triple enlace carbono carbono. De esta manera se define alquinil C₂-C₆ para identificar el grupo que contiene 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición que es lineal, ramificada, o una combinación de las mismas, de modo que alquinil C₂-C₆ incluye específicamente 2-hexinil y 2-pentinilo.

20 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, sólo o en combinación, incluye un grupo alquilo conectado al átomo de oxígeno de conexión. El término "alcoxi" también incluye grupos éteres de alquilo, donde el término 'alquilo' se definió anteriormente, y 'éter' se refiere a dos grupos alquilo con un átomo de oxígeno entre los mismos. Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, metoximetano (también mencionado como 'dimetil éter'), y metoxietano (también mencionado como 'etil metil éter').

25 El término "amina", a menos que se indique lo contrario, incluye aminas primarias, secundarias y terciarias.

El término "arilo", a menos que se indique lo contrario, pretende indicar cualquier anillo de carbono estable monocíclico o bicíclico condensado de hasta siete miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, naftilo y toliilo.

30 El término "ariloxi", a menos que se indique lo contrario, incluye sistemas anulares múltiples así como sistemas anulares sencillos tales como, por ejemplo, fenilo o naftilo, conectados a través del átomo de oxígeno de conexión al lugar de conexión.

35 El término "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos que no contienen heteroátomos, e incluyen hidrocarburos cíclicos saturados mono, bi y tricíclicos, así como sistemas anulares condensados. Tales sistemas anulares condensados pueden incluir un anillo que está total o parcialmente insaturado tal como un anillo de benceno para formar sistemas anulares condensados tales como hidrocarburos cíclicos benzocondensados. Cicloalquilo incluye sistemas anulares condensados tales como los sistemas anulares espirocondensados. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftalenilo, adamantanilo, indanilo, indenilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares. De forma análoga, "cicloalquenilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos que no contienen heteroátomos y contienen al menos un doble enlace C-C no aromático, e incluyen hidrocarburos cíclicos parcialmente saturados mono, bi y tricíclicos, así como cicloalquenos benzocondensados. Ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclohexenilo, indenilo, y similares.

El término "cicloalquiloxi", a menos que se indique lo contrario, incluye un grupo cicloalquilo conectado al átomo de oxígeno de conexión.

45 El término "hetero", a menos que se indique lo contrario, incluye uno o más átomos de O, S o N. Por ejemplo, heterocicloalquilo y heteroarilo incluyen sistemas anulares que contienen uno o más átomos de O, S o N en el anillo, incluyendo mezclas de tales átomos. Los hetero átomos reemplazan a los átomos de carbono en el anillo.

50 Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidrofuranilo, imidazolinilo, acetales cíclicos, cetales cíclicos, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona y tiomorfolinilo. Como se usa en la presente memoria, "heterocicloalquilo" incluye heterocicloalquilos con puente que tienen dos o más grupos heterocicloalquilo unidos mediante átomos adyacentes o no adyacentes.

55 El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria excepto donde se indique lo contrario, pretende indicar un sistema anular estable heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico condensado de 9 a 10 miembros que contiene un anillo aromático, pudiendo estar cualquier anillo saturado, tal como en el piperidino, parcialmente saturado, o insaturado, tal como en el piridinilo, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, y en el que los heteroátomos de azufre y nitrógeno pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente

- cuaternarizado, e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente esta condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridina, pirimidina, pirazina, tiofeno, oxazol, tiazol, triazol, tiadiazol, oxadiazol, pirrol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,2,4-triazol.
- 5 Ejemplos adicionales de heteroarilo incluyen quinolinilo, pirimidinilo, isoquinolinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.
- 10 El término "heteroariloxi", a menos que se indique lo contrario, describe un grupo heteroarilo conectado a través de un átomo de oxígeno de conexión al lugar de conexión.
- Ejemplos de heteroarilalquilo(C₁₋₆) incluyen, por ejemplo, furilmetilo, furiletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirazolilmetilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, benzoimidazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, oxadiazoliletilo, tiadiazolilmetilo, tiadiazoliletilo, triazolilmetilo, triazoliletilo, tetrazolilmetilo, tetrazoliletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridazinilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo y quinoxalinilmetilo.
- 15 A menos que se indique otra cosa, el término "carbamoilo" se usa para incluir -NHC(O)OalquiloC1-C4, y -OC(O)NHalquiloC1-C4.
- El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 20 El término "cetal" se refiere a un grupo funcional o molécula que contiene un carbono unido a dos grupos -OR. De esta manera un "cetal cíclico" se refiere a una estructura anular o cíclica que contiene un grupo cetal.
- El término "opcionalmente sustituido" pretende incluir tanto sustituido como no sustituido. De esta manera, por ejemplo, un arilo opcionalmente sustituido podría representar un anillo pentafluorofenilo o un anillo fenilo. Además, la sustitución se puede realizar en cualquiera de los grupos. Por ejemplo, un arilalquilo(C₁₋₆) sustituido incluye la sustitución en el grupo arilo así como la sustitución en el grupo alquilo.
- 25 El término "óxido" de grupos heteroarilo se usa en un sentido químico ordinario bien conocido e incluye, por ejemplo, N-óxidos de heteroátomos de nitrógeno.
- Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más dobles enlaces y por tanto pueden dar lugar a isómeros cis/trans así como otros isómeros conformacionales. La presente invención incluye todos estos posibles isómeros así como las mezclas de tales isómeros.
- 30 A menos que se indique otra cosa o se indique mediante un símbolo de enlace (guión o doble guión), el lugar de conexión de un grupo citado será a través del grupo nombrado más a la derecha. Es decir, por ejemplo, un grupo fenilalquilo se conecta a la estructura principal a través del alquilo y el fenilo es un sustituyente del alquilo.
- Los compuestos de la presente invención son útiles en determinadas formas salinas farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas formas salinas que serían evidentes para un químico farmacéutico, es decir, aquellas que básicamente no son tóxicas y que proporcionan las propiedades farmacocinéticas deseadas, palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo o excreción. Otros factores, de carácter más práctico, que también son importantes en la selección, son el coste de los materiales de partida, la facilidad de cristalización, el rendimiento, la estabilidad, la capacidad higroscópica y la fluidez del fármaco resultante en bruto. De forma conveniente, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar a partir de ingredientes activos junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 35 Los compuestos descritos en la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos estos posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos básicamente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La Fórmula I citada anteriormente se muestra sin una estereoquímica definida en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen las mezclas de estereoisómeros así como los estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos de síntesis usados para preparar tales compuestos, o mediante el uso de los procedimientos de racemización y epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de tales procedimientos
- 40 pueden ser mezclas de estereoisómeros.
- 45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (ico y oso), férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso
- 55

- (ico y oso), potásicas, sódicas, de cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como las aminas sustituidas presentes en la naturaleza y sintéticas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio de iones tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.
- 5 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, los ácidos acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, las sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; las sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y las similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.
- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, las sales se preparan por reacción de la base o el ácido libres con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base orgánico o inorgánico formador de la sal deseado, en un disolvente o combinación de disolventes adecuados.
- 15 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros individuales. Todos estos isómeros, incluyendo los isómeros ópticos, se incluyen en la presente invención.
- 20 La invención descrita en el presente documento también incluye una composición farmacéutica que se compone de un compuesto descrito por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 La invención descrita en el presente documento también incluye una composición farmacéutica que se compone de un compuesto descrito por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Tales ingredientes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, i) antagonistas del receptor de Leucotrieno, ii) inhibidores de la biosíntesis del Leucotrieno, iii) corticosteroides, iv) antagonistas del receptor de H1, v) antagonistas del receptor beta 2 adrenérgico, vi) inhibidores selectivos de la COX-2, vii) estatinas, viii) fármacos anti inflamatorios no esteroideos (AINES), y ix) antagonistas de M2/M3.
- 30 La invención descrita en el presente documento también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar la artritis, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es efectiva para tratar la artritis, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación o en coadministración con un inhibidor de la COX-2.
- 35 La invención descrita en el presente documento también incluye un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por citoquinas en un mamífero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es efectiva para tratar dicha enfermedad mediada por citoquinas.
- 40 De interés particular es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar la inflamación en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 Otro compuesto que es de interés particular es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por citoquinas como se describe en el presente documento en el que la enfermedad es osteoporosis.
- 50 Otro compuesto que es de interés particular es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por citoquinas como se describe en el presente documento en el que la enfermedad es reabsorción ósea no osteoporótica.
- 55

Otro compuesto más que es de interés particular es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por citoquinas como se describe en el presente documento en el que la enfermedad es la enfermedad de Crohn.

5 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar la artritis en un mamífero con necesidad de tal tratamiento. Dicho método incluye el tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis.

10 Cuando se administra a un paciente para tratamiento de artritis, la dosificación usada puede variar dependiendo del tipo de artritis, la edad y la condición general del paciente, el compuesto particular administrado, la presencia o el nivel de toxicidad o los efectos adversos experimentados con el fármaco, y otros factores. Un ejemplo representativo de un rango de dosificación adecuado es desde una cantidad mínima de aproximadamente 0,01 mg/kg a una cantidad máxima de aproximadamente 100 mg/kg. Sin embargo, la dosificación administrada se deja generalmente a discreción del médico.

15 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para inhibir la acción de la p38 en un mamífero con necesidad de ello, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir dicha acción de la p38, por debajo de los niveles normales, o en algunos casos a niveles por debajo de lo normal, para de ese modo mejorar, prevenir o tratar la patología.

Los compuestos de fórmula 1 también se pueden usar en el tratamiento terapéutico o profiláctico de patologías en mamíferos que están exacerbadas o causadas por un exceso o la falta de regulación de las citoquinas, de forma más específica IL-1, IL-6, IL-8 o TNF.

20 Debido a que los compuestos de fórmula I inhiben las citoquinas, tales como IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, mediante la inhibición de la acción de la p38, los compuestos son útiles para la tratar enfermedades en las que esté involucrada la presencia o actividad de citoquinas, tales como el dolor, la artritis reumatoide, la espondilitis reumatoide, la osteoartritis, la artritis gotosa y otras afecciones artríticas.

25 Los compuestos descritos por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también son útiles para tratar otras patologías mediadas por una producción o actividad del TNF excesiva o no regulada. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a la sepsis, shock séptico, shock endotóxico, sepsis Gram negativa, síndrome de shock tóxico, síndrome de distrés respiratorio en adulto, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de reabsorción ósea, tales como la osteoporosis, daños por reperfusión, rechazo del huésped frente injerto, rechazo a aloinjerto, fiebre, mialgia debida a infección, caquexia secundaria a la infección o maligna, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatricial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, piresis, SIDA y otras infecciones causadas por virus, tales como citomegalovirus (CMV), virus influenza, y la familia de los virus herpes tales como el herpes zoster o el herpes simple I y II.

35 Los compuestos descritos por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también son útiles por vía tópica en el tratamiento de la inflamación como en el tratamiento de la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas; inflamación de las extremidades, eccema, psoriasis u otras afecciones inflamatorias de la piel como las quemaduras solares; afecciones inflamatorias de los ojos que incluyen la conjuntivitis; piresis, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación.

40 Los compuestos descritos por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también son útiles en el tratamiento de enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades caracterizadas por una actividad excesiva de la IL-8. Estas patologías incluyen psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, daños por reperfusión cardíaca y renal, síndrome de distrés respiratorio en adulto, trombosis y glomerulonefritis.

45 La presente invención incluye de esta manera compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, asma, daño por reperfusión cardíaca y renal, síndrome de distrés respiratorio en adulto, trombosis y glomerulonefritis, en un mamífero con necesidad de dicho tratamiento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad que sea efectiva para tratar dicha enfermedad o afección.

50 Los compuestos descritos por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son también útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer. La presente invención incluye de esta manera un procedimiento para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero con necesidad de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho mamífero de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad o afección.

55 Cuando se administra a un paciente para el tratamiento de una enfermedad en la que una o varias citoquinas están involucradas, la dosificación empleada puede variar dependiendo del tipo de enfermedad, la edad y la condición general del paciente, el compuesto particular administrado, la presencia o el nivel de toxicidad o los efectos adversos

experimentados con el fármaco y otros factores. Un ejemplo representativo de un rango de dosificación adecuado es desde un mínimo de aproximadamente 0,01 mg/kg a un máximo de aproximadamente 100 mg/kg. Sin embargo, la dosificación administrada se deja generalmente a la discreción del médico.

5 Los procedimientos de tratamiento pueden realizarse mediante el suministro del compuesto de fórmula I por vía parenteral. El término 'parenteral' como se usa en el presente documento incluye la administración intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal. La presente invención también se puede realizar para el suministro del compuesto de fórmula I por vía subcutánea, intranasal, intrarectal, transdérmica o intravaginal.

10 Los compuestos de fórmula I también se puede administrar por inhalación. Por 'inhalación' se entiende la administración por inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación adecuadas para dichas administraciones, tales como una formulación de aerosol o un inhalador de dosis medida, se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula I también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas junto con un segundo compuesto terapéuticamente activo.

15 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido o un gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, goma de 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. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

20 De forma análoga, el vehículo o diluyente pueden incluir materiales de retardo en el tiempo bien conocidos en la técnica, tales como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

25 Se pueden emplear una amplia variedad de formas de dosificación farmacéuticas. Si se usa una dosificación sólida para administración oral, la preparación puede estar en forma de un comprimido, cápsula de gelatina dura, trociscos o pastillas para chupar. La cantidad de vehículo sólido podrá variar ampliamente, pero generalmente será de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se desea una forma de dosificación líquida para administración oral, la preparación es generalmente en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, suspensión o solución. Cuando se va a emplear una forma de dosificación parenteral, el fármaco puede estar en forma sólida o líquida, y se puede formular para la administración directa o se puede adecuar para reconstitución.

30 También se incluyen formas de dosificación tópica. Ejemplos de formas de dosificación tópica son sólidos, líquidos y semisólidos. Los sólidos podrían incluir polvos de uso externo, emplastos y similares. Los líquidos incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Los semisólidos incluyen cremas, pomadas, geles y similares.

35 La cantidad de un compuesto de fórmula I usado por vía tópica podrá, por supuesto, variar según el compuesto elegido, la naturaleza y la gravedad de la afección, y se puede variar según la discreción del médico. Una dosificación tópica representativa de un compuesto de fórmula I es desde un mínimo de aproximadamente 0,01 mg hasta un máximo de aproximadamente 2,0 g, administrada de una a cuatro, o, de forma ventajosa, de una a dos veces al día.

El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 10% p/p.

40 De acuerdo con la presente invención las gotas pueden comprender soluciones o suspensiones, estériles o no estériles, acuosas u oleosas, y se pueden preparar mediante disolución del ingrediente activo en una solución acuosa adecuada, incluyendo opcionalmente un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, e incluir opcionalmente una gente tensioactivo. La solución resultante se puede clarificar después mediante filtración, y transferir a un contenedor adecuado que es posteriormente sellado y esterilizado mediante autoclave o manteniéndolo a 98-100 °C durante una hora y media. De forma alternativa, la solución se puede esterilizar mediante filtración y transferirse al contenedor de forma aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para la inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

50 De acuerdo con la presente invención las lociones incluyen aquellas adecuadas para la aplicación en la piel o los ojos. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que contenga opcionalmente un bactericida y se puede preparar mediante procedimientos similares a aquéllos para la preparación de gotas. Las lociones o linimientos para la aplicación en la piel también pueden incluir un agente para acelerar el secado y para 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.

55 De acuerdo con la presente invención las cremas, pomadas o pastas son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Se pueden fabricar mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, sólo o en solución o en suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, 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 mucílago, un aceite de origen natural como aceite de almendra, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados, o un ácido graso tal como el ácido esteárico u oléico junto con un alcohol como el propilenglicol o macrogeles. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado como tensioactivos aniónicos, catiónicos o no iónicos como los ésteres de sorbitan o derivados de polietileno de los mismos. También se pueden incluir agentes de suspensión como las gomas naturales, derivados de la celulosa o materiales inorgánicos como los geles de sílice, y otros ingredientes tales como lanolina.

Para formulaciones de inhalación, la cantidad de dosificación por administración es generalmente menor que la de una formulación oral tal como un comprimido o cápsula. Por ejemplo, una dosis diaria del compuesto activo administrada mediante una formulación de inhalación puede variar desde 0,010 mg a 10 mg, y particularmente desde 0,010 mg a 2,5 mg. Las dosificaciones sencillas o múltiples de inhalación se pueden usar por día, pero se prefiere una dosis de inhalación sencilla.

Para administración por inhalación, las sales del Compuesto I de la presente invención son suministradas de forma conveniente en forma de un aerosol adecuado para el suministro del fármaco a los pulmones. Estas formas de dosificación en aerosol incluyen pero sin limitación soluciones y suspensiones nebulizadoras, inhaladores de dosificación medida o inhaladores de polvo seco. Para la nebulización del ingrediente o ingredientes activos se formulan generalmente en un vehículo acuoso y se administran mediante dispositivos de chorro o electrónicos capaces de generar una fina nube de aerosol. Los inhaladores de dosificación medida (MDI) usan proponentes tales como hidrofluorocarbonos para solubilizar o suspender el ingrediente activo en un contenedor presurizado capaz de generar el aerosol disperso. Para la inhalación de polvo seco, las sales del Compuesto I se usan solas o con excipientes junto con un dispositivo de suministro capaz de suministrar la sustancia activa a los pulmones.

En una realización la preparación medicinal se adapta para su uso con un inhalador de dosificación medida presurizado que libera una dosis medida de medicina en cada actuación. La formulación para los inhaladores de dosificación medida presurizados (pMDI) puede ser en forma de soluciones o suspensiones en propelentes de hidrocarburos halogenados. El tipo de propelente que se usa en los inhaladores de dosificación medida presurizados (pMDI) se está cambiando a hidrofluoroalcanos (HFA), también conocidos como hidrofluorocarbonos (HFC) debido a que el uso de clorofluorocarbonos (también conocidos como Freones o CFC) se está eliminando gradualmente. En particular, el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) se usan en varios productos de inhalación farmacéutica actualmente en el mercado. La composición puede incluir otros excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en inhalación como etanol, ácido oléico, polivinilpirrolidona y similares.

Los inhaladores de dosificación medida (MDI) presurizados tienen generalmente dos componentes. En primer lugar, hay un componente depósito en el que se almacenan las partículas del fármaco a presión en forma de una suspensión o una solución. En segundo lugar, hay un componente receptáculo usado para contener y accionar el depósito. Generalmente un depósito podrá contener múltiples dosificaciones de la formulación, aunque también son posibles los depósitos de dosificación única. El componente depósito generalmente incluye una válvula de salida por la que se puede descargar el contenido del depósito. La medicación en aerosol de los inhaladores de dosificación medida presurizados (pMDI) se dispensa aplicando una fuerza al componente depósito para empujarlo en el interior del componente receptáculo abriendo de este modo la válvula de salida y provocando que las partículas de medicación se transporten de la válvula de salida a través del componente receptáculo y se descarguen a través de una salida en el receptáculo. Tras la descarga del depósito, las partículas de medicación se atomizan, formando un aerosol. Se pretende que el paciente coordine la descarga de la medicación en forma de aerosol con su inhalación, de modo que las partículas de medicación se arrastren por el flujo inspiratorio del paciente y se transporten a los pulmones. Generalmente, los inhaladores de dosificación medida presurizados (pMDI) usan propelentes para presurizar el contenido del depósito y para expulsar las partículas de medicación al exterior del componente receptáculo. En los inhaladores de dosificación medida presurizados (pMDI), la formulación se proporciona en forma de un líquido o una suspensión, y se sitúa en el interior del depósito junto con el propelente. El propelente puede tomar una diversidad de formas. Por ejemplo, el propelente puede comprender un gas comprimido o un gas licuado.

En otra realización la preparación medicinal se adapta para su uso con un inhalador de polvo seco. La composición de inhalación adecuada para su uso en inhaladores de polvo seco (DPI) comprende generalmente partículas del ingrediente activo y partículas de un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tamaño de partícula del material activo puede variar desde aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 10 μm ; sin embargo, para un suministro eficaz al pulmón distal, al menos el 95% de las partículas de agentes activos deben ser de un tamaño de 5 μm o inferior. Cada uno de los agentes activos se puede presentar en una concentración del 0,01 al 99%. Sin embargo, generalmente, cada uno de los agentes activos se presenta en una concentración de aproximadamente el 0,05 al 50%, más generalmente de aproximadamente el 0,2 al 20% de peso total de la composición.

Como se ha indicado anteriormente, además de los ingredientes activos, los polvos de inhalación incluyen preferentemente un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede componerse de cualquier material o combinación de materiales farmacológicamente inertes que sean aceptables para inhalación. De forma ventajosa, las partículas del vehículo se componen de uno o más azúcares cristalinos; las partículas del vehículo pueden estar compuestas de uno o más alcoholes o polioles de azúcar. Preferentemente, las partículas del vehículo son partículas de dextrosa o lactosa, especialmente lactosa. En realizaciones de la presente invención que utilizan inhaladores de

polvo seco convencionales, tales como el Rotohaler, Diskhaler, y Turbohaler, el tamaño de partícula de las partículas del vehículo puede variar desde aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En algunas de estas realizaciones, el tamaño de partícula de las partículas del vehículo puede variar de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 120 micrómetros. En algunas otras realizaciones, el tamaño de las partículas del vehículo de al menos el 90% en peso es menor de 1000 micrómetros y preferentemente está entre 60 micrómetros y 1000 micrómetros. El tamaño relativamente grande de estas partículas del vehículo proporciona unas buenas propiedades de flujo y arrastre. Donde se presenten, la cantidad de partículas del vehículo será generalmente hasta el 95%, por ejemplo, hasta el 90%, de forma ventajosa hasta el 80% y preferentemente hasta el 50% en peso en base al peso total del polvo. La cantidad de cualquier material excipiente fino, si está presente, puede ser hasta el 50% y de forma ventajosa hasta el 30%, especialmente hasta el 20%, en peso, basado en el peso total del polvo.

La presente invención proporciona en una realización una composición para su uso en inhalador de polvo seco, que comprende ácido montelukast y Compuesto X, y lactosa para inhalación como vehículo, en la que dicha composición se adapta para la administración simultánea, secuencial o separada de los agentes activos. La relación en peso de lactosa frente al ácido montelukast es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1, y frente al Compuesto X es de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 30:1. En un ejemplo la relación en peso de lactosa frente al ácido montelukast es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 25:1, y frente al Compuesto X es de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 25:1.

La presente invención proporciona en una realización una composición para su uso en inhalador de polvo seco, que comprende ácido montelukast y un corticosteroide de inhalación, y lactosa para inhalación como vehículo, en la que dicha composición se adapta para la administración simultánea, secuencial o separada de los agentes activos. En tales composiciones la relación en peso de lactosa frente al ácido montelukast es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1. En una composición en la que el corticosteroide de inhalación es furoato de mometasona, la relación en peso de lactosa frente al furoato de mometasona es de aproximadamente 130:1 a aproximadamente 4:1, y en una realización la relación es de aproximadamente 124:1 a aproximadamente 60:1. En una composición en la que el corticosteroide de inhalación es ciclesonida, la relación en peso de lactosa frente a la ciclesonida es de aproximadamente 350:1 a aproximadamente 100:1.

El polvo también puede contener partículas finas de un material excipiente, que puede ser por ejemplo un material como alguno de los mencionados anteriormente que sea adecuado para su uso como material de vehículo, especialmente un azúcar cristalino como la dextrosa o lactosa. El material excipiente fino puede ser el mismo o diferente material que las partículas del vehículo, cuando ambos estén presentes. El tamaño de partícula del material excipiente fino de forma general no excederá de 30 μm , y preferentemente no excederá de 20 μm . En algunas circunstancias, por ejemplo, en las que cualquiera de las partículas del vehículo y/o cualquier material excipiente fino presente sean materiales capaces de inducir por sí mismos una sensación en la región orofaríngea, las partículas del vehículo y/o el material excipiente fino pueden constituir el material indicador. Por ejemplo, las partículas del vehículo y/o cualquier excipiente de partícula fino pueden comprender manitol.

Las formulaciones descritas en el presente documento también pueden incluir uno o más aditivos, en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso, y preferentemente de aproximadamente un 0,15% a un 5%, más preferentemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 2%. Los aditivos pueden incluir, por ejemplo, estearato de magnesio, leucina, lecitina, y fumarato estearilo sódico. Cuando el aditivo es leucina o lecitina micronizadas, se proporciona preferentemente en una cantidad de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso, preferentemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5%, preferentemente aproximadamente un 2%, de leucina micronizada. Preferentemente, al menos un 95% en peso de la leucina micronizada tiene un diámetro de partícula de menos de 150 micrómetros, preferentemente menos de 100 micrómetros, y más preferentemente menos de 50 micrómetros. Preferentemente, el diámetro medio de masa de la leucina micronizada es menor de 10 micrómetros.

Si se usa estearato de magnesio o fumarato estearilo sódico como aditivo, se proporciona preferentemente en una cantidad de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 5%, preferentemente de aproximadamente un 0,15% a aproximadamente un 2%, más preferente de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 0,5%.

Cuando se haga referencia al tamaño de partícula de las partículas del polvo, se entiende, a menos que se indique lo contrario, que el tamaño de partícula es el tamaño de partícula del volumen medio ponderado. El tamaño de partícula se puede calcular mediante un procedimiento de difracción con láser. Cuando la partícula también incluya un material indicador en la superficie de la partícula, de forma ventajosa el tamaño de partícula de las partículas recubiertas se encuentra también en los rangos de los tamaños preferentes indicados para las partículas no recubiertas.

Las composiciones farmacéuticas de polvo seco de acuerdo con la presente invención se pueden preparar usando procedimientos estándar. Los agentes farmacéuticamente activos, partículas del vehículo, y otros excipientes, si los hubiera, se pueden mezclar íntimamente usando cualquier aparato de mezcla adecuado, tal como un mezclador de tambor. Los componentes particulares de la formulación se puede mezclar en cualquier orden. En determinadas circunstancias se puede encontrar ventajoso el mezclado previo de determinados componentes particulares. La

mezcla en polvo se usa después para rellenar cápsulas, blisters, depósitos, u otros dispositivos de almacenamiento para su uso junto con los inhaladores de polvo seco.

En un inhalador de polvo seco, la dosis a administrar se almacena en forma de polvo seco no presurizado y, por accionamiento del inhalador, las partículas de polvo se inhalan por el paciente. Los inhaladores de polvo seco pueden ser dispositivos de dosis única en los que el polvo está contenido en cápsulas individuales, de dosis única múltiple en los que se usan cápsulas o blisters múltiples, y dispositivos de depósito en los que el polvo se mide en tiempos de dosificación del depósito de almacenamiento. Los inhaladores de polvo seco pueden ser dispositivos pasivos en los que la respiración del paciente se usa para dispersar el polvo que se suministra a los pulmones, o dispositivos activos en los que la activación de un mecanismo distinto a la respiración se usa para dispersar el polvo. Ejemplos de dispositivos inhaladores de polvo seco pasivos incluyen el Spinhaler, Handihaler, Rotahaler, Diskhaler, Diskus, Turbuhaler, Clickhaler, etc. Ejemplos de inhaladores activos incluyen Nektar Pulmonary Inhaler (NektarTherapeutics), el dispositivo Aspirair™ de Vectura Limited, Microdose DPI (MicroDose), y Oriel DPI (Oriel). Se debería tener en cuenta, sin embargo, que las composiciones de la presente invención se pueden administrar con dispositivos inhaladores activos o pasivos.

15 **Ensayos**

Expresión y purificación de proteínas.

La murina p38 que contiene la marca del epítipo FLAG se expresó en células de Drosophila S2 bajo control transcripcional de un promotor de metalotioneína inducido por cobre. La expresión de la p38 recombinante se indujo mediante tratamiento de células transfectadas con CuSO₄ 1 mM durante 4 horas. Para generar la murina p38 recombinante activa, las células S2 tratadas con CuSO₄ se estimularon 10 minutos antes de cosecharse con NaCl 400 mM, Na₃VO₄ 2 mM, y ácido okadaico 100 µg/l. El sedimento de células se lavo con salino taponado con fosfato, Na₃VO₄ 2 mM, y se lisó en Tris HCl 20 mM, pH 7,5, NaCl 120 mM, Triton X-100 al 1%, AEDT 2 mM, NaF 20 mM, Na₃VO₄ 4 mM, Prefabloc SC 2 mM (Boehringer Mannheim). Los lisados de células se centrifugaron durante 10 minutos a 13 000 x g, se activaron, y la murina p38 recombinante se purificó por inmunoafinidad a partir del lisado mediante cromatografía en columna a través de resina anti-FLAG M2 (Kodak) que se había equilibrado con tampón de lisis. Después de cargar el extracto la resina se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón de lisis, 10 volúmenes de columna de tampón A (Tris HCl 10 mM, pH 7,5, NaCl 500 mM, glicerol al 20%) y 10 volúmenes de columna de tampón B (Tris HCl 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 20%). La proteína de fusión se eluyó en tampón B conteniendo péptido FLAG (Kodak) 100 µg/ml.

Los 115 aminoácidos del extremo N-terminal de ATF-2 se expresaron en E. coli como una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa. La proteína de fusión se purificó sobre agarosa glutatión de acuerdo con procedimientos estándar (Farmacia).

Ensayo de p38 quinasa.

Los ensayos de p38 quinasa se realizaron en un volumen de reacción de 100 µl en una placa de 96 pocillos, a 30 °C durante 45-1200 minutos en las siguientes condiciones: Hepes 25 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, p-glicerolfosfato 20 mM, DTT 2 mM, ATP 5 µM, [γ-33P]-ATP 10 µCi y ~ GST-ATF2 2 µM. Las diluciones seriadas de los compuestos se añadieron a cada reacción en 2 µl de DMSO. Se añadieron 2 µl de DMSO a la última fila de cada placa de reacción como el control de no inhibición para cada titulación de inhibición. La reacción se paró con un volumen igual de una solución de parada conteniendo AEDT100 mM y pirofosfato sódico 15 mM. Las placas de filtración PVDF (MAIPNOB50, Millipore) se humedecieron previamente con metanol y se lavaron con la solución de parada. Se aplicaron alícuotas de 50 µl de una reacción única al filtro en condiciones de vacío, y el filtro se lavo dos veces con ácido fosfórico 75 mM. Las placas de filtración se contaron en un contador de centelleo (Top Count, Packard) y se determino el porcentaje de inhibición de cada concentración de compuesto.

De forma alternativa, los ensayos de quinasa p38 se realizaron en un volumen de reacción de 70 µl en una placa de 384 pocillos, a 30 °C durante 45-1220 minutos en las siguientes condiciones: Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, FA Free BSA 1 mg/ml, DTT 1 mM, ATP 10 µM, péptido p38 10 µM [Caliper Life Sciences FL-Peptide 8 (5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH)] y p38-α 5,7 nM (Millipore), o quinasa-2 MAPKAP desactivada 14,3 nM, p38-α 0,18 nM (Millipore) y péptido RSK 2 µM [Caliper Life Sciences FL-Peptide 11 (5-FAM-KKLNRTLVA-COOH)]. Las diluciones seriadas de los compuestos se añadieron a cada reacción en 700 nl de DMSO. Se añadieron 700 nl de DMSO a los pocillos de control de la placa de reacción como el control de no inhibición para cada titulación de inhibición. La reacción se paró mediante la adición de 15 µl de AEDT 100 mM. La formación de productos se analizó usando el Caliper LabChip 3000. El tampón de separación contenía HEPES 100 mM pH 7,5, Brij-35 al 0,015%, Coating Reagent #3 al 2,5% (Caliper Life Sciences) y AEDT 10 mM. El cálculo de las relaciones producto sustrato se realizó utilizando el software HTS Well Analyzer proporcionado por Caliper Life Sciences y se determino el porcentaje de inhibición para cada concentración de compuesto.

Ensayo de liberación de TNF-α.

Se obtuvo sangre de voluntarios sanos mediante punción en vena usando heparina sódica como anticoagulante. Las células mononucleares de la sangre periférica (PBMCs) se aislaron usando Lymphocyte Separation Medium (ICN)

de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Las PBMCs aisladas se lavaron tres veces con HBSS y se diluyeron a una densidad de 2×10^6 células/ml en RPMI + suero humano autólogo al 5%. Se añadieron 50 μ l de las diluciones seriadas de inhibidor a los pocillos de una placa de cultivo celular de 96 pocillos seguido por la adición de 100 μ l de las PBMCs y después 50 μ l de medio completo RPMI conteniendo 400 ng/ml de LPS. Se incluyeron en cada titulación un pocillo de control de células sin compuesto pero con LPS (control de estimulación máxima) y uno sin compuesto y sin LPS (control de fondo). Las células se incubaron durante 16 horas en un incubadora con humidificador a 37 °C, CO₂ al 5%. Después se cosecharon los sobrenadantes y se cuantificaron los niveles de TNF- α mediante inmunoensayo utilizando reactivos comerciales (R&D, Inc).

Los compuestos de la presente invención demostraron eficacia (IC₅₀) en los ensayos anteriormente mencionados con resultados de menos de 10 μ M. Los compuestos aventajados obtuvieron resultados de menos de 1 μ M. Los compuestos incluso más aventajados obtuvieron resultados de menos de 0,1 μ M. Los compuestos incluso aún más aventajados obtuvieron resultados en los ensayos de menos de 0,01 μ M. A continuación se ilustra la eficacia demostrada por los Ejemplos específicos:

Estructuras de los Compuestos 1-29 y

15 Actividades in vitro de los Compuestos 1-3, 5-25 y 27-29

Compuesto	Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ péptido p38 α [nM]	IC _∞ hWB [nM]
1	1		45	461
2	2		27	128
3	3		23	128
4	4			
5	5		5,3	88
6	6		18	84
7	7		38	248

ES 2 380 120 T3

(continúa)

Compuesto	Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ péptido p38α [nM]	IC _∞ hWB [nM]
8	8		24	253
9	9		16	217
10	10		40	1368
11	11		14	39
12	12		25	142
13	13		29	1518
14	14		22	486
15	15		8,6	103

(continúa)

Compuesto	Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ péptido p38α [nM]	IC _∞ hWB [nM]
16	16		19	217
17	17		13	
18	18		12	201
19	19		31	365
20	20		18	162
21	21		38	2060
22	22		1,3	
23	23		2,0	

(continúa)

Compuesto	Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ péptido p38α [nM]	IC _∞ hWB [nM]
24	24		3,8	21
25	25		1,0	
26	26			
27	27		3,0	
28	28		249	
29	29		108	503

Las abreviaturas usadas en el presente documento son las que siguen a menos que se especifique otra cosa:

	Bu	butil
5	Bn	bencil
	BOC	t-butiloxycarbonil
	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris/dimetilamino-fosfonio
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DME	1,2-dimetoxietano
10	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	EDC	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)_3-etilcarbodiimida
	EtOAc	acetato de etilo
	Eq.	equivalente(s)
15	HOBt, HOBT	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida a alta presión
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LHMDS	litio bis(trimetilsilil)amida
20	MeOH	metanol
	MHz	megaheerzio
	MS(ES)	espectrometría de masas-pulverización electrónica
	NMP	N-metilpirrolidinona
	Ph	fenil

	Pr	propil
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TEA	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano
5	TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
	TLC	cromatografía de capa fina
	Tetrakis	tetraquis(trifenilfosfina)paladio

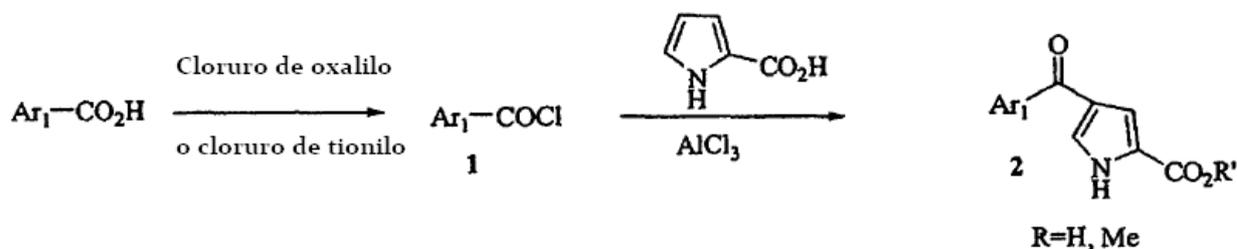
Los compuestos del presente documento se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas generales proporcionados posteriormente así como con los procedimientos proporcionados en los Productos Intermedios y Ejemplos. Los sustituyentes son los mismos que los de las Formuladas descritas anteriormente excepto donde se definan de otra manera o de manera distinta a entendida de forma obvia por los expertos habituales en la técnica.

Los procedimientos descritos en el presente documento para la síntesis de los compuestos pueden incluir una o más etapas de manipulaciones del grupo protector y de purificación, tales como, recristalización, destilación, cromatografía en columna, cromatografía ultra rápida, cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía radial y cromatografía de alta presión (HPLC). Los productos se pueden caracterizar usando determinadas técnicas bien conocidas en las artes químicas, incluyendo resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 (RMN ^1H y ^{13}C), espectroscopia infrarroja y ultravioleta (IR y UV), cristalografía de rayos X, análisis elemental y HPLC acoplada a espectrometría de masas (LC-MS). Los procedimientos de manipulación de grupos protectores, purificación, identificación estructural y cuantificación son bien conocidos por los expertos en la materia de la síntesis química.

Se entiende que los grupos funcionales presentes en los compuestos descritos en los Esquemas posteriores se pueden manipular adicionalmente, cuando sea apropiado, usando las técnicas de transformación de grupos funcionales estándar al alcance de los expertos en la materia, para proporcionar los compuestos deseados descritos en la presente invención.

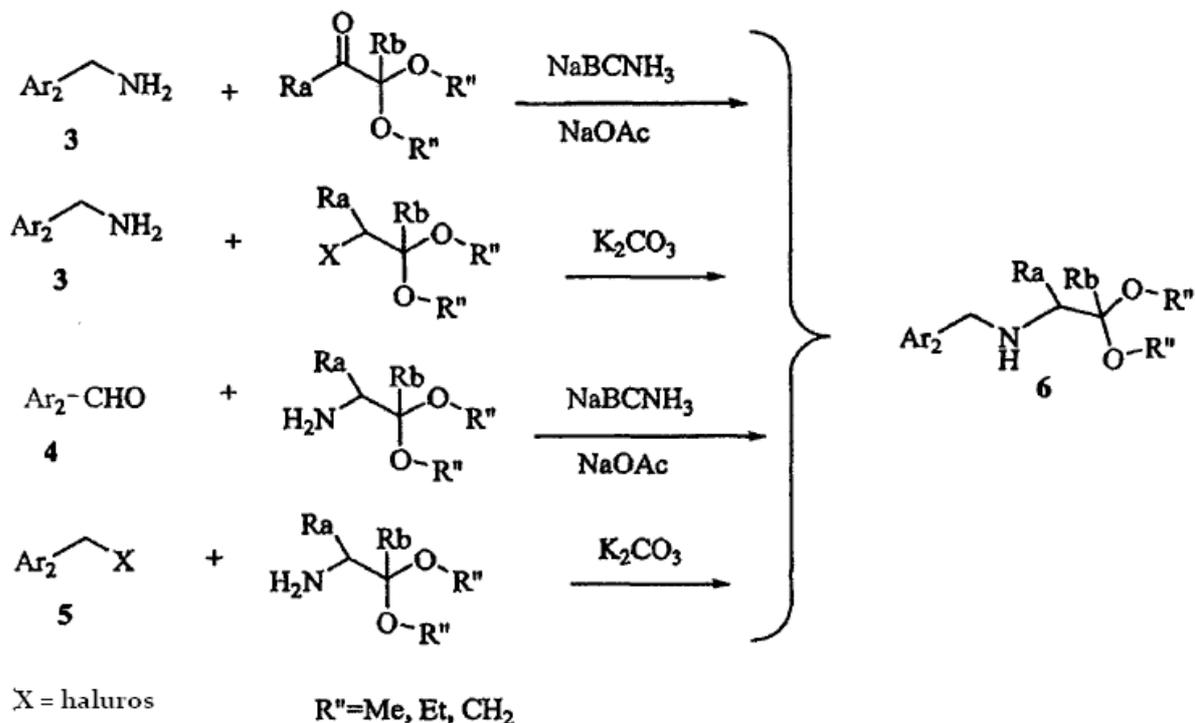
Otras variaciones o modificaciones, que serán evidentes para los expertos en la materia, están dentro del ámbito y de las enseñanzas de la presente invención. La presente invención no está limitada excepto por lo establecido en las siguientes reivindicaciones.

Esquema 1



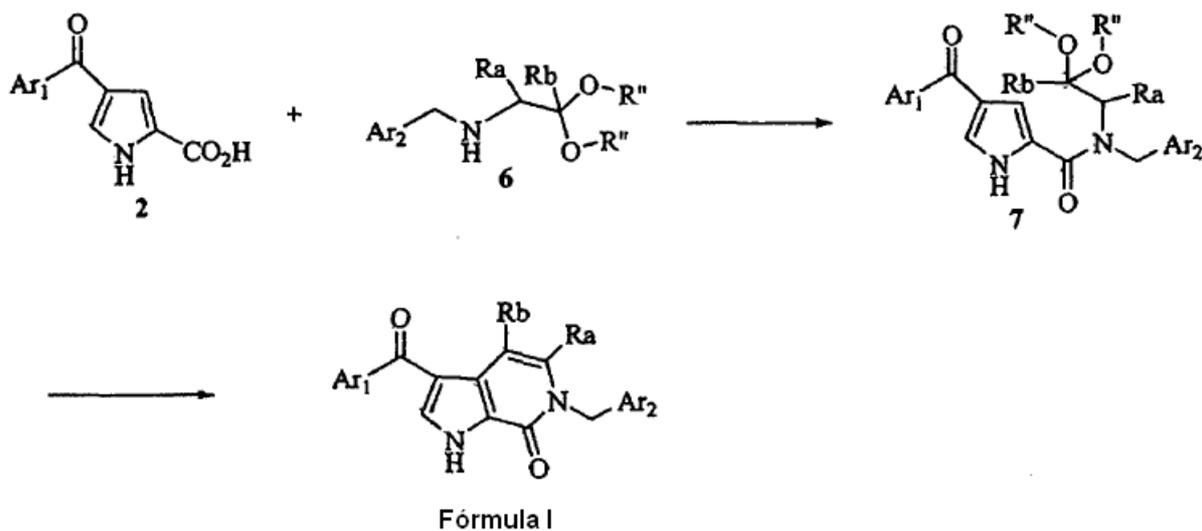
Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar como se describe en los Esquemas 1, 2 y 3. El cloruro de ácido **1** apropiado se puede preparar mediante el procedimiento conocido por los expertos en la materia a partir del correspondiente ácido o material disponible comercialmente. El compuesto **2** se puede sintetizar fácilmente a partir del compuesto **1** mediante varios procedimientos conocidos como la acilación de Friedel-Craft con pirrol-2-carboxilato.

Esquema 2



El compuesto 6 se puede preparar a partir del aminometil heterocíclico 3 apropiado usando procedimientos conocidos en la técnica como la alquilación reductiva o reacción de desplazamiento. De forma alternativa, el compuesto 6 también se puede sintetizar a partir del aldehído heterocíclico 4 apropiado y del haluro heterocíclico 5 apropiado usando procedimientos similares a los descritos anteriormente.

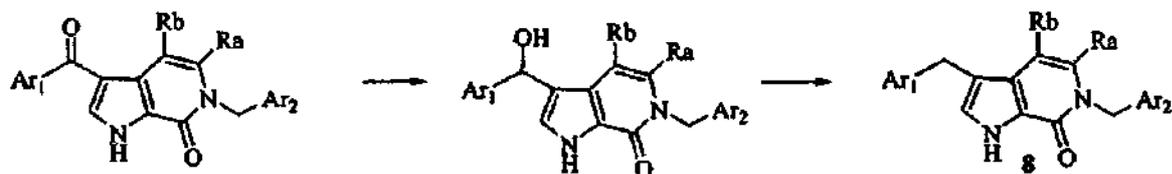
Esquema 3



En condiciones estándar de reacción de acoplamiento peptídico, el ácido 2 y la amina 6 se pueden convertir en la amida 7. Las condiciones estándar de reacción de acoplamiento peptídico se refieren al acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina usando un agente activante ácido tal como EDC, DCC or BOP en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno o DMF en presencia de HOBT.

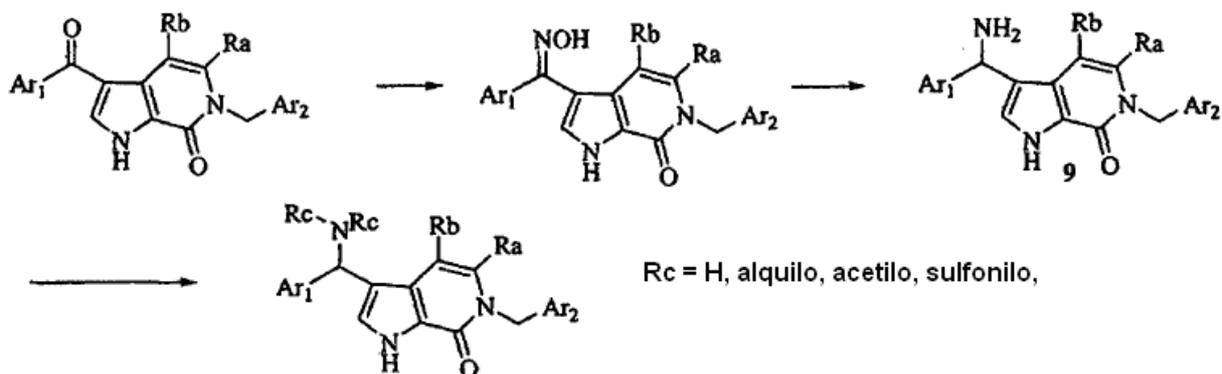
El compuesto de Fórmula I se puede conseguir a partir del intermedio 7 mediante el empleo de condiciones ácidas, tales como ácido metanosulfónico, pTSA y ácido sulfúrico.

Esquema 4



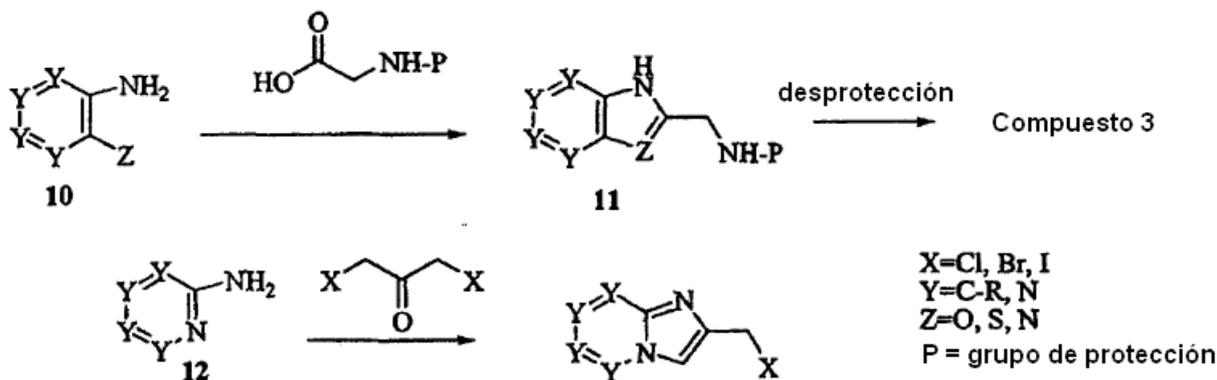
5 El grupo funcional ceto del compuesto de Fórmula I puede convertirse adicionalmente en un grupo funcional hidroxilo y eliminarse posteriormente a través de química bien conocida en la bibliografía. Por ejemplo el grupo ceto se puede reducir con borohidruro sódico para dar un radical hidroxilo. El radical hidroxilo se puede eliminar posteriormente mediante una hidrogenación en metanol con una cantidad catalítica de paladio sobre carbono. De forma alternativa, el compuesto 8 sin el grupo ceto se puede preparar en una sola etapa por reacción con alquilsilano en condiciones ácidas.

Esquema 5



10 El grupo funcional ceto del compuesto de Fórmula I también se puede convertir adicionalmente en un radical oxima y amina usando los procedimientos conocidos en la técnica. La amina resultante 9 puede servir como un intermedio útil para una reacción posterior como la acilación, sulfonilación y alquilación reductiva.

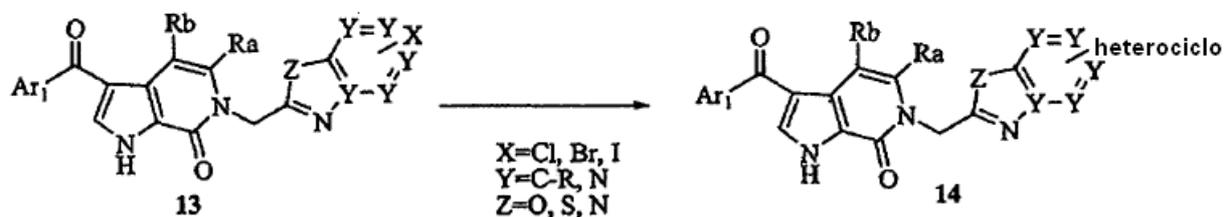
Esquema 6



15 Los compuestos 3, 4, y 5 están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto 10 puede reaccionar con derivados de glicina para dar el compuesto 11. El grupo de protección se puede eliminar usando procedimientos conocidos en la técnica de modo que, por ejemplo, el grupo BOC se puede eliminar en condiciones ácidas y el grupo bencilo se puede eliminar por hidrogenación. El compuesto 5 se puede conseguir a partir del compuesto 12 y una dihaloacetona de acuerdo con el procedimiento conocido en la técnica.

20

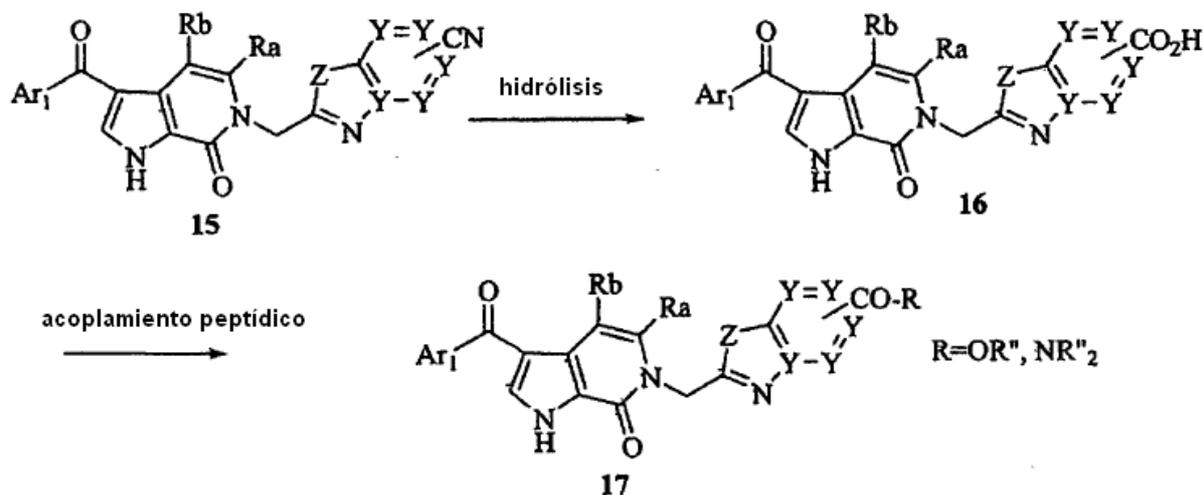
Esquema 7



El compuesto **14** se puede obtener a partir del intermedio **13** empleando una diversidad de condiciones de reacción, tales como acoplamiento estándar mediado por Pd usando estaño heterocíclico o ácido borónico heterocíclico disponibles comercialmente.

5

Esquema 8

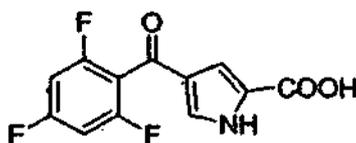


La hidrólisis del nitrilo **15** se puede conseguir por métodos conocidos por los expertos en la materia para dar el correspondiente ácido carboxílico **16**. En condiciones de reacción de acoplamiento peptídico, el ácido **16** se puede convertir en una amida o un éster **17**.

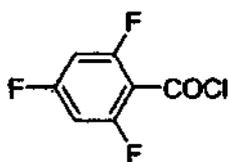
10

Intermedio 1

ácido 4-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxílico



Etapa A: cloruro de 2,4,6-trifluorobenzoil

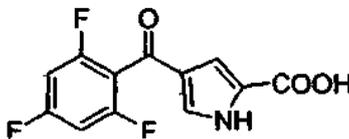


15

A una solución de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico (20 g, 0,11mol) en 200 ml de DCM y DMF (0,5 ml, 6,46 mmol) se añadió cloruro de oxalilo (21,6 g, 0,17mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 1 h y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto (22 g).

Etapa B: ácido 4-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico



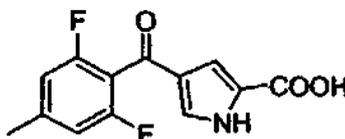
- 5 A una solución de cloruro de 2,4,6-trifluorobenzoil (4,3 g, 0,022mol) en 120 ml de DCM se añadió AlCl_3 (8,8 g, 0,066mol) en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 min, se añadió ácido 1*H*-pirrol-2-carboxílico (2,4 g, 0,022mol) en pequeñas cantidades durante un período de 10 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se trató con, mediante la adición gota a gota, hielo-agua (20 ml) y HCl 1 N para ajustar el pH a 1, se agitó durante otros 30 min, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (5,8 g, rendimiento del 97%). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 12,48 (s a, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 6,83 (s, 1H).
- 10

Los siguientes intermedios se prepararon siguiendo el procedimiento para el Intermedio 1, Etapas A y B empleando ácidos carboxílicos sustituidos de forma apropiada en lugar del ácido 2,4,6-trifluorobenzóico.

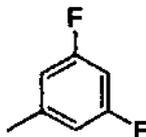
- 15 Intermedio 2: ácido 4-(2,6-difluorobenzoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico
 Intermedio 3: ácido 4-(2,4-difluorobenzoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico
 Intermedio 4: ácido 4-(3,5-difluoroisonicotinoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Intermedio 5

ácido 4-(2,6-difluoro-4-metilbenzoyl)-1*H*-pirrol-2-carboxílico



- 20 Etapa A: 1,3-difluoro-5-metilbenceno



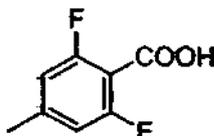
- 25 Una mezcla de 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (50 g, 0,24mol), Pd al 10%/C (3 g) y acetato sódico (140 g, 1,7mol) en éter anhidro (250 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6,56 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 6,47 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 2,22 (s, 3H).

Etapa B: 2,6-difluoro-4-metilbenzaldehído



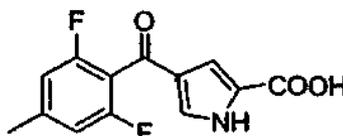
5 A una solución de 1,3-difluoro-5-metilbenceno (10,2 g, 80 mmol) en éter anhidro (80 ml) se añadió n-BuLi (solución 2,5 M en hexano, 48 ml, 120 mmol) durante un periodo de 20 minutos mientras la temperatura interna se mantuvo en aproximadamente -50 °C. Después de agitar a esa temperatura durante 1,5 horas, se añadió DMF (14,6 g, 200 mmol) durante un período de 20 min. Después de agitar a la misma temperatura durante 1,5 h adicionales, la mezcla de reacción se vertió lentamente en ácido sulfúrico 1 N acuoso (300 ml) y se extrajo con éter tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (11,2 g, 90%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 10,25 (s, 1H), 6,75 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 2,39 (s, 3H).

Etapa C: ácido 2,6-difluoro-4-metilbenzoico



10 En un matraz se puso óxido de plata (43,8 g, 0,189mol) junto con agua (200 ml) e hidróxido sódico (33,7 g, 0,842 mol). A esto se añadió 2,6-difluoro-4-metilbenzaldehído (29,23 g, 0,187mol) en pequeñas porciones durante un periodo de 30 min. Después de a una reacción exotérmica vigorosa, el color de la mezcla de reacción cambió de negro a gris. La suspensión espesa resultante se agitó durante 1 h, y se filtró a través de un embudo de Buchner. El filtrado se acidificó a pH 2 con HCl concentrado para dar una suspensión. El precipitado se recogió mediante filtración con succión, se disolvió en éter y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco (17,0 g, 53%). RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): 513,7 (s a, 1H), 7,02 (d, 2H, J = 9,3 Hz), 2,32 (s, 3H).

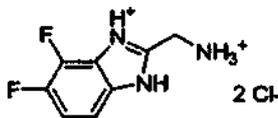
Etapa D: ácido 4-(2,6-difluoro-4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxílico



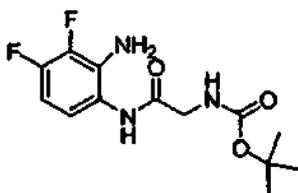
20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 1, Etapa A y B, empleando ácido 2,6-difluoro-4-metilbenzoico en lugar de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico. RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 12,9 (s a, 1H), 12,6 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,95 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).

Intermedio 6

dihidrocloreto de 1-(4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)metanamina



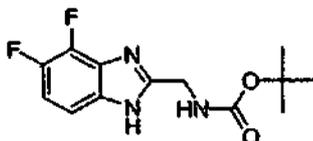
25 Etapa A: {2-[(2-amino-3,4-difluorofenil)amino]-2-oxoetil}carbamato de *tert*-butilo



30 A una solución de ácido [(*tert*-butoxicarbonil)amino]acético (14,1 g, 80,4 mmol) en 130 ml de DMF se añadieron EDC (18,8 g, 96,2 mmol), HOBt (13,1 g, 96,2 mmol), 3,4-difluorobenceno-1,2-diamina (11,2 g, 77,7 mmol) y *N,N*-diisopropil-etilamina (27,1 ml, 156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado,

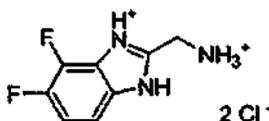
bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un producto sólido en bruto (24 g). LC/MS: m/z 302 (M+H).

Etapa B: [(4,5-difluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



5 El producto en bruto obtenido en la Etapa A se disolvió en ácido acético glacial (200 ml) y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se recristalizó en una mezcla de EtOAc:hexanos 2:1 (200 ml) para dar el compuesto del título (22 g). LCMS: m/z 284 (M+H).

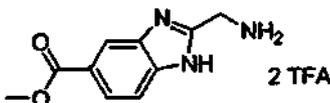
10 Etapa C: dihidrocloruro de 1-(4,5-difluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)metanamina



15 A una solución del producto obtenido en la Etapa B (13,9 g, 48,9 mmol) en 144 ml de MeOH se añadió cloruro de acetilo (16,6 g, 212 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción (solución) se calentó a 55 °C en un baño de hielo-agua y el precipitado se recogió mediante filtración con succión y se secó para dar el compuesto del título (12,5 g). LC/MS: m/z 184 (M+H).

Intermedio 7

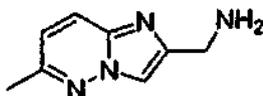
di-trifluoro acetato 2-(aminometil)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo



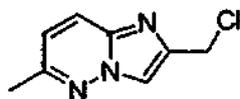
20 A una solución de 2-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]metil]-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (710 mg, 2,33 mmol) en 5 ml DCM se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se concentró y se recristalizó con DCM para dar el compuesto del título (730 mg). LC/MS: m/z 206 (M+H).

25 Intermedio 8

1-(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metanamina

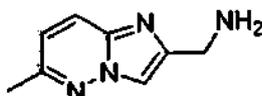


Etapa A: 2-(clorometil)-6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina



Partiendo de 3-cloro-6-metilpiridazina, el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de la bibliografía (Terme, T.; Galtier, C.; Maldonado, J.; Crozet, M. P.; Gueiffier, A.; Vanelle, P. J. Heterocyclic Chem. 2002, 39, 173).

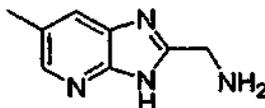
5 Etapa B: 1-(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metanamina



Una mezcla de 2-(clorometil)-6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina-(0,6 g, 3,3 mmol) e hidróxido de amonio (25%, 30 ml) se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 9

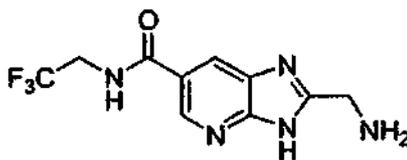
1-(6-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanamina



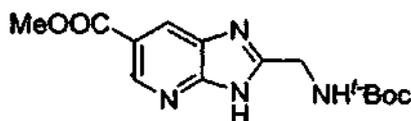
Partiendo de 5-metil-3-nitropiridin-2-amina, el compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de la bibliografía (Priepke, H.; Pfau, R.; Gerlach, K.; Gillard, J.; Bauer, E.; Wienen, E.; Wolfgang, H.; Sandra N. H. Documento WO 2004056784, 2004).

Intermedio 10

2-(aminometil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida

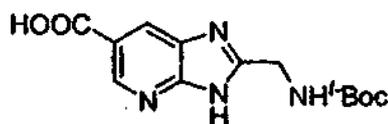


20 Etapa A: 2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo



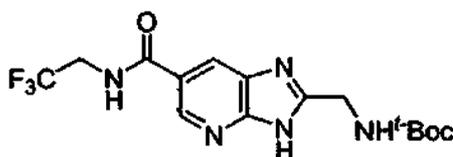
A una solución de [(6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]carbomato de *tert*-butilo (Priepke, H.; Pfau, R.; Gerlach, K.; Gillard, J.; Bauer, E.; Wienen, E.; Wolfgang, H.; Sandra N. H. Documento WO 2004056784, 2004,) (1,2 g, 3,66 mmol) en 25 ml de MeOH se añadieron Et₃N (1,11 g, 11 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (263 mg, 0,366 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en atmósfera de CO (344,7 kPa) durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró, se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH: TEA (50:1:0,01, v/v/v) para dar el compuesto del título (0,9 g, 82%).

Etapla B: ácido 2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico



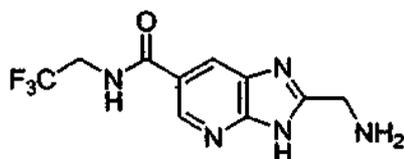
A una solución de 2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxilato de metilo (11,0 g, 37,6 mmol) en 72 ml de una mezcla de MeOH-H₂O (5 : 1) se añadió hidróxido de litio monohidrato (7,5 g, 179 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 se acidificó a pH 5 con HCl 1 N, se concentró y se purificó mediante Prep-HPLC (77x250 mm, columna JT BAKER C-18 RP, tamaño de partícula 10 μ , gradiente lineal, MeCN/H₂O al 5% + TFA al 0,1% hasta MeCN/H₂O al 35% + TFA al 0,1% @ 200 ml/min) para dar el compuesto del título (7,5 g, 71%). MS (ESI): *m/z* 293 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO): δ 13,04 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

10 Etapla C: [(6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]carbamato de *tert*-butilo



A una solución de ácido 2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxílico (293 mg, 1,0 mmol) en 3 ml de DMF se añadieron HOBt (162 mg, 1,2 mmol), 2,2,2-trifluoroetanamina (130 mg, 1,5 mmol), DIPEA (388 mg, 3,0 mmol) y EDC (288 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ = 1/10, v/v) para dar el compuesto del título (0,26 g, 70%).

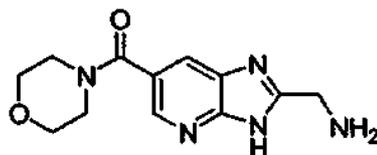
Etapla D: 2-(aminometil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida



20 El [(6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (0,657 g, 1,76 mmol) se trató con HCl 4 N en dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida y se co-evaporó con EtOAc dos veces para dar el compuesto del título. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 11

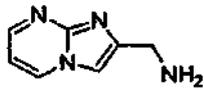
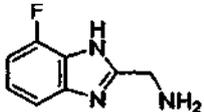
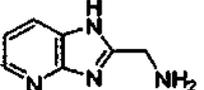
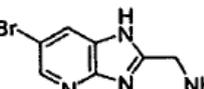
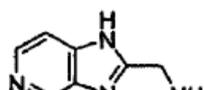
25 1-[6-(morfolin-4-ilcarbonil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metanamina



El intermedio 11 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio 10, empleando morfolina en lugar de 2,2,2-trifluoroetanamina.

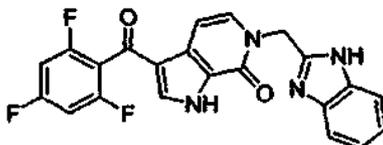
Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procedimientos publicados (Tabla A).

Tabla A

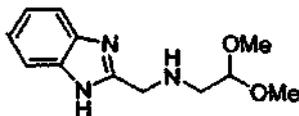
Intermedio	Ar1	Referencia
12		WO2002 129195 A2
13		WO02/08224 A1
14		US2006/0252937 A1
15		DE 10259407 A1
16		EP 1847543 A1

Ejemplo 1

6-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona

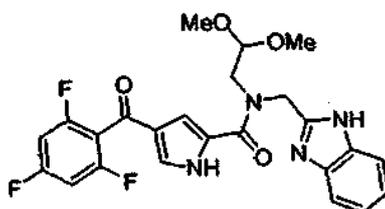


5 Etapa A: *N*-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,2-dimetoxietanamina



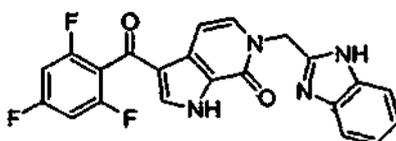
10 A una suspensión de dihidrocloruro de 1-(1*H*-benzoimidazol-2-il)metanamina (4,0 g, 18,2 mmol) en 150 ml MeOH se añadieron dimetoxiacetaldehído (1,89 g, 18,2 mmol, solución en agua al 60% en peso), acetato sódico (7,45 g, 91 mmol) y cianoborohidruro sódico (9,09 ml, 9,09 mmol, solución 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró a presión reducida y se reconstituyó en DCM (150 ml). La suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice con un gradiente de mezcla de disolventes (MeOH-DCM al 5% hasta MeOH-DCM al 15% durante 15 CV) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (3,1 g). LC/MS: *m/z* 205 (M^+ -OMe). RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3,02 (d, 1H), 3,36 (s, 6H), 4,40 (s, 2H), 4,52 (t, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,78-8,92 (s a, 1H).

15 Etapa B: *N*-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



5 A una solución del producto obtenido en la etapa A (693 mg, 2,95 mmol) en 5 ml de DMF se añadieron ácido 4-(2,4,6-trifluoro-benzoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (793 mg, 2,95 mmol), EDC (678 mg, 3,53 mmol), HOBt (541 mg, 3,53 mmol) y trietilamina (0,821 ml, 5,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite (930 mg). LC/MS: *m/z* 487 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,39 (s, 6H), 3,86 (s a, 2H), 4,69 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,74 (t, 2H), 7,01 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,45 (d d, 2H), 7,65 (d d, 2H), 11,23 (s, 1H).

10 Etapa C: 6-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona



15 Una solución del producto de la Etapa B (910 mg, 1,87 mmol) en 1,5 ml de ácido metanosulfónico se agitó a 95 °C en un baño de aceite durante 25 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con una mezcla de MeCN-H₂O (2:3) (3 ml). La solución resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C-18) (eluyente: gradiente de mezcla de acetonitrilo-agua con 0,5% TFA) para dar el compuesto del título (414 mg). LC/MS: *m/z* 423 (M+H). RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 MHz): δ 5,59 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,35-7,39 (m, 4H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,93 (d, 1H), 13,14 (s, 1H).

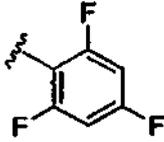
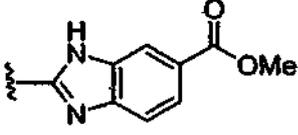
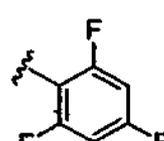
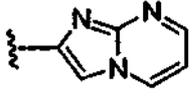
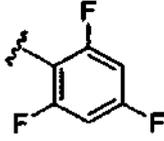
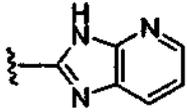
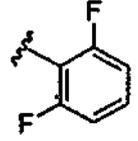
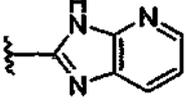
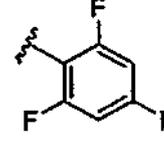
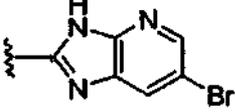
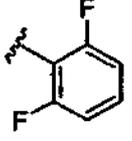
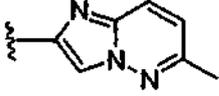
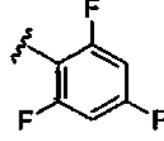
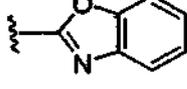
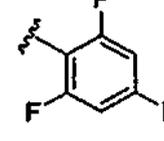
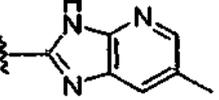
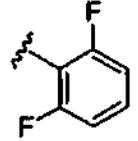
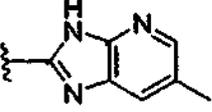
Los Ejemplos en la Tabla 1 se prepararon siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1 empleando Ar¹ y Ar² apropiados (los Intermedios 1-16 y material de partida disponible comercialmente).

20

Tabla 1

Ejemplo	Ar ₁	Ar ₂
2		
3		

(continúa)

Ejemplo	Ar ₁	Ar ₂
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

(continúa)

Ejemplo	Ar ₁	Ar ₂
13		
14		
15		
16		
17		

Ejemplo 2

5 6-[(4-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona LC/MS: *m/z* 441 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ: 5,50 (s, 2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,15(m, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 3

10 6-[(4,5-difluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona LC/MS: *m/z* 459 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, d⁴-CD₃OD : d⁶-DMSO = 3 : 1): δ 5,62 (s, 2H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,41 (d d, 1H), 7,65 (d,1H), 7,88 (s, 1H).

Ejemplo 4

2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]-1*H*-benzimidazole-6-carboxilato de metilo LC/MS: *m/z* 481 (M+H).

Ejemplo 5

15 6-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona LC/MS: *m/z* 424 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 5,48 (s, 2H), 6,99 (t, 2H), 7,16 (d d, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8, 27 (d d,1H).

Ejemplo 6

20 6-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona LC/MS: *m/z* 424 (M+H). RMN ¹H (600 MHz, d⁶-DMSO): δ 5,55 (s, 2H), 7,01 (t, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,91 (d d, 1H), 8,31 (d d, 1H).

Ejemplo 7

3-(2,6-difluorobenzoi)-6-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona LC/MS: *m/z* 406 (M+H). RMN ¹H (600 MHz, d⁶-DMSO): δ: 5,46 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,16 (d d, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).

5 **Ejemplo 8**

6-[(6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona LC/MS: *m/z* 504 (M+H). RMN ¹H (600 MHz, d⁶-DMSO): δ 5,50 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,36 (d, 1H).

Ejemplo 9

10 3-(2,6-difluorobenzoi)-6-[(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,88 (s a, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,24(d, 1H, J = 7,1 Hz), 6,97 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). LC/MS: *m/z* 420 (M+H).

Ejemplo 10

15 6-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,68 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 6,78 (t, 2H), 5,52 (s, 2H). LC/MS: *m/z* 424 (M+H).

Ejemplo 11

6-[(6-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]-3-(2,4,6-tisfluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*] piridin-7-ona RMN ¹H (d⁴-CD₃OD, 500 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,05 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). LC/MS: *m/z* 438 (M+H).

20 **Ejemplo 12**

3-(2,6-difluorobenzoi)-6-[(6-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona RMN ¹H (d⁴-CD₃OD, 500 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,14 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). LC/MS: *m/z* 420 (M+H).

Ejemplo 13

25 3-(3,5-difluoroisonicotinoil)-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,60 (S, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,49 (S, 1H), 5,49 (s, 2H). LC/MS: *m/z* 406 (M+H).

Ejemplo 14

30 3-(2,6-difluoro-4-metilbenzoi)-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona RMN ¹H (d⁴-CD₃OD, 500 MHz): δ 8,47 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). LC/MS: *m/z* 419 (M+H).

Ejemplo 15

35 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida RMN ¹H (d⁴-CD₃OD, 500 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,23 (m, 2H). LC/MS: *m/z* 549 (M+H).

Ejemplo 16

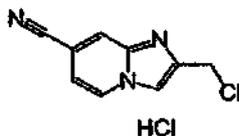
6-[[6-(morpliolin-4-ilcarboiil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-3-(2,4,6-trifluoxobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona RMN ¹H (d⁴-CD₃OD, 500 MHz): δ 8,44 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,05 (m, 2H), 5,60 (s,2H), 3,81-3,62 (m, 4H). LC/MS: *m/z* 537 (M+H).

40 **Ejemplo 17**

6-(3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DAMSO) δ: 5,50 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,80 (s,1H). LCMS: *m/z* 424 (M+H).

Intermedio 17

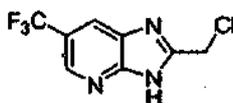
45 hidrocioruro de 2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo



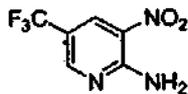
5 A una solución de 2-amino-isonicotinonitrilo (5,0 g, 42 mmol) en 50 ml de etanol se añadió 1,3-dicloroacetona (6,93 g, 54,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente para dar una suspensión. El precipitado se recogió mediante filtración con succión, se lavó con diclorometano y se secó para dar el compuesto del título (7,2 g). LC/MS: m/z 192 (M+H).

Intermedio 18

2-(clorometil)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



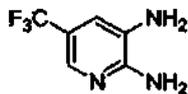
Etapa A: 3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



10 A una solución de 5-(trifluorometil)piridina-2-amina (1,1 g, 6,79 mmol) disuelta en ácido sulfúrico (20 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido nítrico (0,475 g, 6,79 mmol). Después de calentar a 70 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y hielo. La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de mezcla de disolventes (MeOH-DCM al 5% hasta MeOH-DCM al 15%) para dar el compuesto del título (680 mg). LC/MS: m/z 208 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

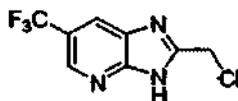
15

Etapa B: 5-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina



20 A una solución de 3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (680 mg, 3,28 mmol) en 5 ml de metanol se añadió níquel Raney (240 mg cargado en forma de una pasta húmeda, lavado 3x con 10 ml de H₂O). La mezcla se hidrogenó en un agitador de Parr a 344,7 kPa a temperatura ambiente durante 1 h, se purgó con N₂ y se filtró a través de una capa de celita. El elemento del filtro de celita se lavó con metanol (5 ml x 3). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (454 mg). LC/MS: m/z 178 (M+H).

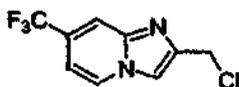
25 Etapa C: 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



A una suspensión de 5-(trifluorometil)piridina-2,3-diamina (454 mg, 2,56 mmol) en 2 ml de DCM se añadió 2-cloro-1,1,1-trietoxi-etano (504 mg, 2,56 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 20 min usando un reactor microondas y el sólido resultante se suspendió en una mezcla de DCM:hexanos 1:1 (5 ml) y se sonicó cuidadosamente. El precipitado se recogió mediante filtración con succión para dar el compuesto del título (324 mg).
 5 LC/MS: m/z 236 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, d^6 -DMSO): δ 4,98 (s, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).

Intermedio 19

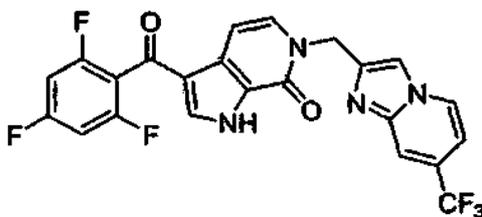
2-(clorometil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina



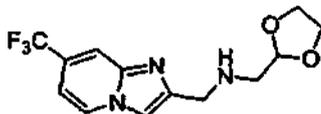
10 Siguiendo el procedimiento para la intermedio 17, el compuesto del título se preparó empleando 4-(trifluorometil)piridin-2-amina en lugar de 2-amino-isonicotinonitrilo. LC/MS: m/z 235 (M+H).

Ejemplo 18

3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-6-[[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1,6-dihidro-7H-pirrol-2,3-c]piridin-7-ona

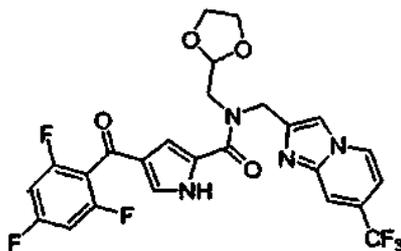


Etapa A: 1-(1,3-dioxolan-2-il)-N-[[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]metanamina



15 A una solución de 1-(1,3-dioxolan-2-il)metanamina (814 mg, 7,89 mmol) en 5 ml de DCM se añadió 2-(clorometil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridina (Intermedio 19) (620 mg, 2,63 mmol). Después de calentar a reflujo durante 1,5 h, la mezcla de reacción (suspensión) se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de mezcla de disolventes (MeOH-DCM al 5% hasta MeOH-DCM al 15%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (450 mg). LC/MS: m/z 302 (M+H).
 20

Etapa B: *N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-4-(2,4,6-trifluorobenzoil)-*N*-[[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

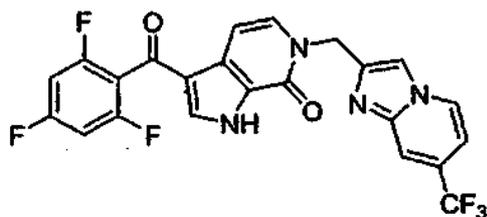


25 A una solución de 1-(1,3-dioxolan-2-il)-N-[[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]metil]metanamina (1,13 g, 3,75 mmol) en 10 ml de DMF se añadieron ácido 4-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1,06 g, 3,94 mmol), EDC (1,08 g, 5,63 mmol), HOBt (862 mg, 5,63 mmol) y trietil amina (1,57 ml, 11,25 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de mezcla de disolventes (DCM al 100% hasta MeOH-DCM al 5%) para dar el compuesto del título en forma de una espuma (744 mg). LC/MS: *m/z* 533 (M+H).

5

Etapa C: 3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-6-[[7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona



10

El producto de la Etapa B (744 mg, 1,40 mmol) se disolvió en ácido metanosulfónico (6,0 ml) y se calentó a 85 °C durante 50 min. Después de enfriar en un baño de hielo-agua, la mezcla de reacción se recogió en una mezcla de MeCN-H₂O 2:3 (10 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C-18) para dar el compuesto del título (430 mg). LC/MS: *m/z* 491 (M+H). RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 MHz): δ 5,40 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,20 (d d, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 13,09 (s, 1H).

15

Los Ejemplos en la Tabla 2 se prepararon siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 18 empleando los intermedios adecuados para Ar1 y Ar2 Intermedios 1, 2, 3, 19 y material disponible comercialmente).

Tabla 2

Ejemplo	Ar1	Ar2
19		
20		
21		

Ejemplo 19

20

3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-6-[[6-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona LC/MS: *m/z* 492 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 5,50 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 13,05 (d, 1H).

Ejemplo 20

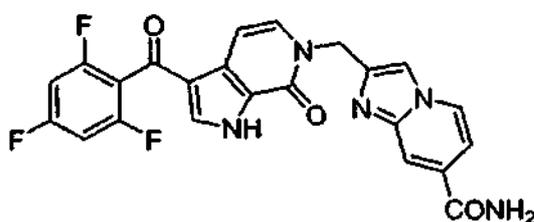
3-(2,4-difluorobenzoil)-6-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona LC/MS: *m/z* 405 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 5,46 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 12,98 (d, 1H).

5 **Ejemplo 21**

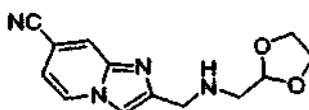
3-(2,6-difluorobenzoil)-6-[[6-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 8,58 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,61 (quintuplete ap., 1H), 7,58 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,26 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 5,51 (s, 2H).

Ejemplo 22

10 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxamida

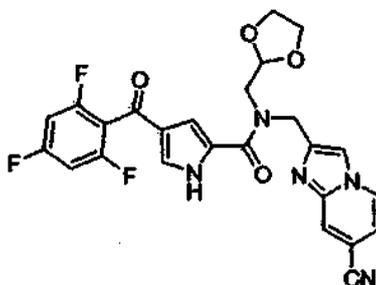


Etapa A: 2-[[1,3-dioxolan-2-ilmetil]-amino]-metil]-imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo



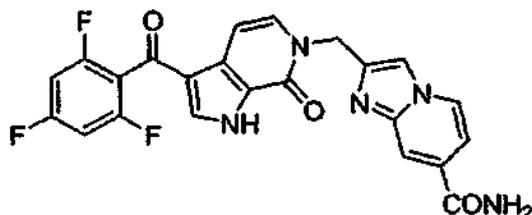
15 A una solución de 1-(1,3-dioxolan-2-il)metanamina (799 mg, 7,83 mmol) en DCM se añadió hidrocloreto de 2-(clorometil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonitrilo (Intermedio 17) (500 mg, 2,61 mmol). Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de mezcla de disolventes (MeOH-DCM al 5% hasta MeOH-DCM al 15%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (410 mg). LC/MS: *m/z* 259 (M+H).

20 Etapa B: *N*-[[7-cianoimidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]metil]-*N*-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-4-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida



25 A una solución del producto obtenido en la etapa A (410 mg, 1,58 mmol) en 3 ml de DMF se añadieron ácido 4-(2,4,6-trifluoro-benzoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (427 mg, 1,58 mmol), EDC (396 mg, 2,06 mmol), HOBt (316 mg, 2,06 mmol) y trietilamina (0,443 ml, 3,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y se diluyó con EtOAc, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de una espuma (430 mg). LC/MS: *m/z* 510 (M+H).

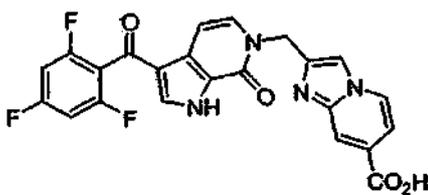
Etapa C: 2-[[7-Oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxamida



5 El producto de la etapa B (430 mg, 0,884 mmol) se disolvió en ácido metanosulfónico (2,0 ml) y se calentó a 95 °C en un baño de aceite durante 25 min. Después de enfriar en un baño de hielo-agua, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de MeCN-H₂O 2:3 (3 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C-18) para dar el compuesto del título (174 mg). LC/MS: *m/z* 467 (M+H). RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 MHz): δ 5,46 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,58-7,59 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,91 (d, 1H) 8,12 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 13,12 (s, 1H).

Ejemplo 23

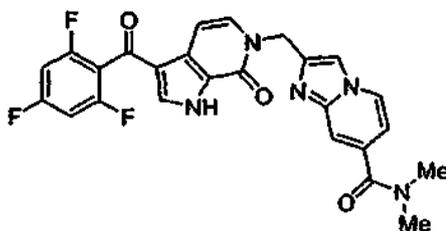
10 ácido 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-1,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico



15 Al producto obtenido en el ejemplo 22 (40 mg, 0,083 mmol) suspendido en H₂O (0,5 ml) se añadió HCl concentrado (0,68 ml, 8,31 mmol). La mezcla se puso en un reactor de microondas y se calentó a 100 °C durante 10 min. La suspensión resultante se diluyó con una mezcla de MeCN:H₂O 3:1 (2 ml) junto con DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C-18) para dar el compuesto del título (29 mg). LC/MS: *m/z* 468 (M+H). RMN ¹H (600 MHz, d⁶-DMSO): δ 5,45 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,71 (d, 1H).

Ejemplo 24

20 *N,N*-dimetil-2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-1,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]metil]imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxamida

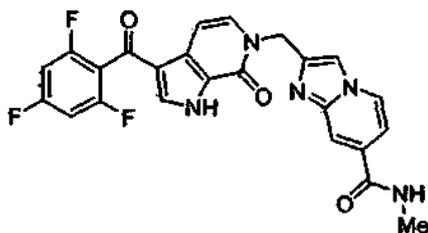


25 Al producto obtenido en el Ejemplo 23 (4,7 mg, 0,010 mmol) en DMF se añadieron EDC (2,51 mg, 0,013 mmol), HOBt (2,06 mg, 0,013 mmol) y dimetilamina (3,83 ml, 0,030 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de MeCN:H₂O 3:2 (2 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C-18) para dar el compuesto del título (3,1 mg). LC/MS: *m/z* 494 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 2,92 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 13,1 (d, 1H).

Ejemplo 25

N-metil-2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-1,7-dihidro-6H-pirrolo-[2,3-c]piridin-6-il]metil]-imidazo[1,2-a]piridina-7-

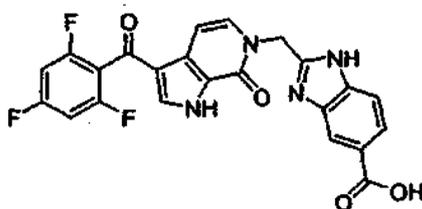
carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 24, el compuesto del título se preparó empleando metilamina en etanol en lugar de dimetilamina. LC/MS: m/z 480 (M+H). RMN ^1H (600 MHz, d^6 -DMSO): δ 2,78 (d, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,68 (d, 1H).

Ejemplo 26

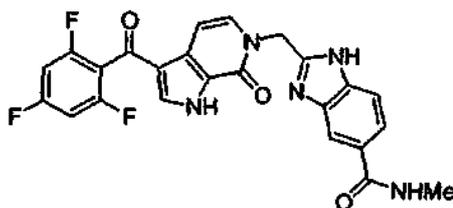
ácido 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-1,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico



10 Después de la refrigeración en un baño de hielo-agua, a una solución del producto obtenido en el ejemplo 4 en ácido metanosulfónico se añadió H_2O (1 ml). La mezcla se calentó a 70 °C en un baño de aceite durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de MeCN: H_2O 2:3 (3 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C-18) para dar el compuesto del título. LC/MS: m/z 467 (M+H).

Ejemplo 27

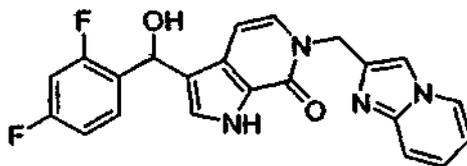
15 N-metil-2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-1,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida



20 Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 24, el producto obtenido en el Ejemplo 26 se trató con metilamina/ etanol en lugar de etilamina para dar el compuesto del título. LC/MS: m/z 480 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, d^6 -DMSD): δ 2,78 (d, 3H), 5,55 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,75 (d d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 13,1 (d, 1H).

Ejemplo 28

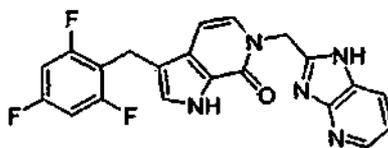
3-[(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-6-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona



- 5 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 20 (10 mg) en MeOH se añadió borohidruro sódico (4 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se diluyó con una mezcla de MeCN/agua (3/2) y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C-18) para dar el compuesto del título (4 mg). LC/MS: m/z 407 (M+H).

Ejemplo 29

6-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona



- 10 A una solución del producto obtenido en el ejemplo 6 (115 mg, 0,272 mmol) en 2,5 ml de TFA se añadió trietilsilano (103 mg, 0,68 mmol). Después de calentar a 100 °C en un baño de aceite durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de MeCN:H₂O 3:2 (4 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna C-18) para dar el compuesto del título (13,4 mg). LC/MS: m/z 410 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 3,91 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,34 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (s a, 1H), 11,83 (s, 1H).
- 15 Los Compuestos 30-81 se prepararon siguiendo los procedimientos para los ejemplos 1-29 empleando los intermedios que se describen en los ejemplos, compuestos disponibles comercialmente, o compuestos preparados siguiendo procedimientos publicados.

Estructuras de los compuestos 30-81 y datos de espectros de masas.

Compuesto	Estructura	Peso Fórmula	m/z Observado
30		404,38	405 (M+H)
31		404,38	405 (M+H)
32		404,38	405 (M+H)
33		419,39	420 (M+H)

(continúa)

Compuesto	Estructura	Peso Fórmula	m/z Observado
34		422,37	423 (M+H)
35		423,35	424 (M+H)
36		433,42	434 (M+H)
37		433,42	434 (M+H)
38		436,40	437 (M+H)
39		437,38	438 (M+H)
40		439,36	440 (M+H)
41		439,81	440 (M+H)
42		440,36	441 (M+H)
43		441,35	442 (M+H)

ES 2 380 120 T3

(continúa)

Compuesto	Estructura	Peso Fórmula	<i>m/z</i> Observado
44		457,80	458 (M+H)
45		457,80	458 (M+H)
46		484,26	485 (M+H)
47		487,39	488 (M+H)
48		404,37	405 (M+H)
49		404,37	405 (M+H)
50		518,48	519 (M+H)
51		518,48	519 (M+H)
52		405,36	406 (M+H)
53		418,40	419 (M+H)

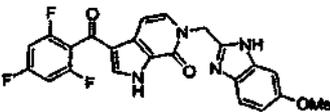
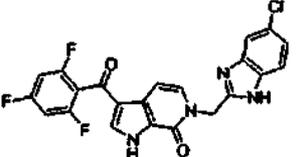
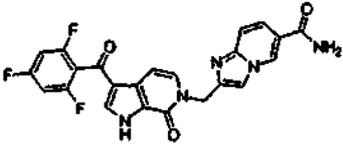
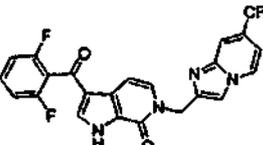
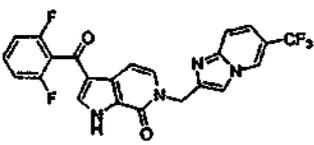
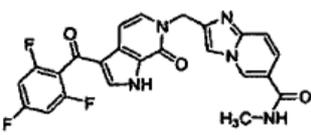
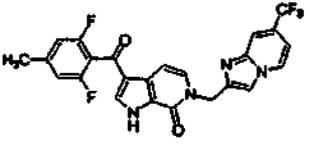
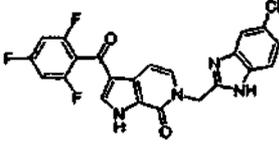
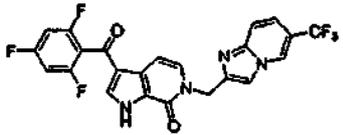
ES 2 380 120 T3

(continúa)

Compuesto	Estructura	Peso Fórmula	m/z Observado
54		418,40	419 (M+H)
55		418,40	419(M+H)
56		419,38	420 (M+H)
57		535,49	536 (M+H)
58		423,35	424 (M+H)
59		436,39	437 (M+H)
60		436,39	437 (M+H)
61		437,37	438 (M+H)
62		439,35	440 (M+H)

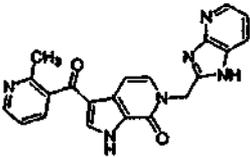
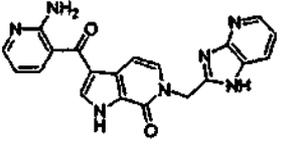
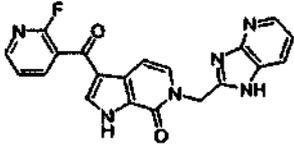
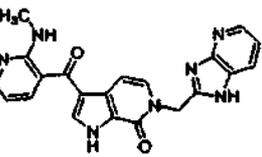
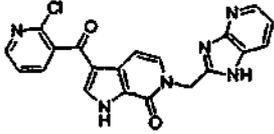
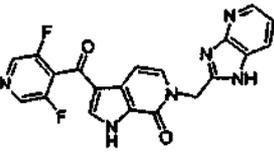
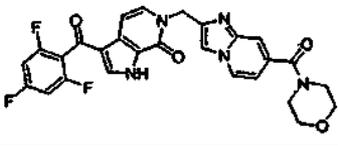
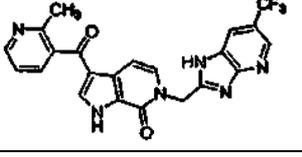
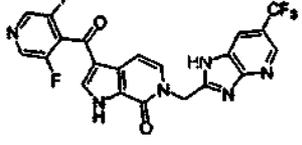
ES 2 380 120 T3

(continúa)

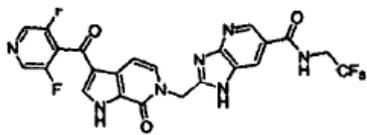
Compuesto	Estructura	Peso Fórmula	m/z Observado
63		452,39	453 (M+H)
64		456,80	457 (M+H)
65		465,38	466 (M+H)
66		472,37	473 (M+H)
67		472,37	472 (M ⁺)
68		479,41	480 (M+H)
69		486,39	487 (M+H)
70		490,36	491 (M+H)
71		490,36	490 (M ⁺)

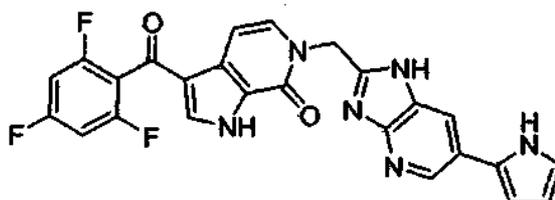
ES 2 380 120 T3

(continúa)

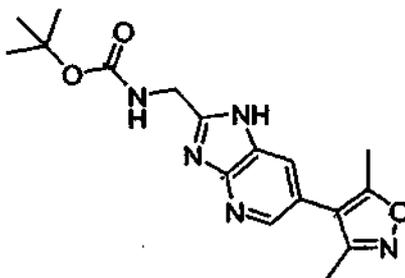
Compuesto	Estructura	Peso Fórmula	<i>m/z</i> Observado
72		384,39	385 (M+H)
73		385,38	386 (M+H)
74		388,35	389 (M+H)
75		399,41	400 (M+H)
76		404,81	405 (M+H)
77		406,35	407 (M+H)
78		535,47	536 (M+H)
79		452,39	453 (M+H).
80		474,34	475 (M+H)

(continúa)

Compuesto	Estructura	Peso Fórmula	<i>m/z</i> Observado
81		531,39	532 (M+H)

Ejemplo 825 **6-[[6-(1H-pirrol-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona**

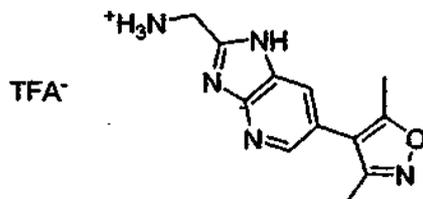
Un vial apto para microondas se cargó con 6-[[6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-1,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona (20 mg, 0,04 mmol), ácido [1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-yl]borónico (12,6 mg, 0,06 mmol), carbonato de cesio (39 mg, 0,119 mmol), bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (2,8 mg, 3,98 μ mol) y acetonitrilo/agua (0,6/0,2 ml). El vial se cerró herméticamente y se purgó con 3 ciclos de congelación-bombeo-descongelación. La suspensión resultante se calentó a 135 °C mediante irradiación microondas durante 15 min. LCMS mostró el consumo completo del material de partida y la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo, y se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 micrómetros y después se concentró a sequedad a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC en una columna preparativa Xbridge (C18 tamaño de partícula de 5 μ , 30X75 mm) eluyendo con un gradiente lineal de acetonitrilo/agua al 15-40% (NH₄OH al 0,01%) a 70 ml/min para dar el compuesto del título (1,6 mg, 8%). MS (ESI: *m/z* 489 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, d⁶-DMSO): δ 11,35 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,47 (s, 2H).

Intermedio 2020 **éster *terc*-butílico del ácido [6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]metil]-carbámico**

En un matraz seco de 20 ml apto para microondas equipado con una barra de agitación, se combinaron un complejo dicloruro diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (125 mg, 0,153 mmol) y LiOH (110 mg, 4,58 mmol). El recipiente se tapó con un tabique y se purgó tres veces al vacío y con nitrógeno. La mezcla se suspendió en una mezcla desgasificada de dioxano:H₂O 10:1 (2,5 ml). Se añadieron a la suspensión éster *terc*-butílico del ácido (6-Bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl)metil]-carbámico (500 mg, 1,528 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (323 mg, 2,292 mmol) y pinacol (271 mg, 2,292 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo tres veces al vacío y con nitrógeno y se selló usando un tabique engarzado a presión apto para microondas. El recipiente de reacción se puso en un reactor de microondas y se calentó a 120 °C durante 2,5 h. La reacción se completó en base a LC/MS (M+1= 344). La suspensión marrón resultante se concentró a presión reducida a sequedad y se reconstituyó con 20 ml de MeOH-DCM al 10%. Después se añadieron 30 g de una malla de 230-400 de SiO₂ y la suspensión resultante se agitó vigorosamente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se cargó el compuesto

absorbido en gel de sílice en un cartucho SIM de 40 g. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía ultra rápida en SiO₂ (cartucho de 120 g ISCO; malla de 230-400 de SiO₂ equilibrada con MeOH-DCM al 10% conteniendo trietilamina al 0,5%) para dar 360 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (69%).

5 Intermedio 21

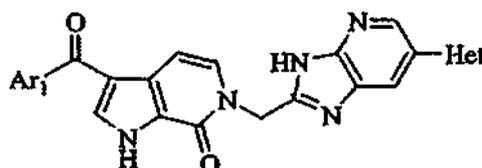


Sal de 6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil-amonio del ácido trifluoroacético

10 A una solución del éster terc-butílico del ácido [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-carbámico (360 mg, 1,048 mmol) en DCM (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml, 51,9 mmol), en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se determinó si se había completado en base a LC/MS (M+1 = 244). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se reconstituyó en MeCN acuoso al 40%. Se purificó la mezcla mediante HPLC RP C-18 (columna 30 x 100 mm, tamaño de partícula 5 μ) usando condiciones de gradiente; MeCN-H₂O al 5-50% conteniendo TFA al 0,5%. Tras la liofilización se obtuvieron 205 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54%)

15 Ejemplos Adicionales

Los Ejemplos 83 a 89 en la Tabla I se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo Adicional 82 usando un Ar¹ apropiado y ácido borónico. Los Ejemplos 90 a 94 en la Tabla I se pueden preparar siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 82, etapas A, B y C usando un Ar¹ apropiado y ácido borónico.

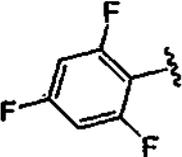
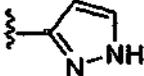
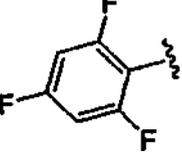
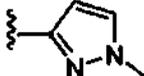
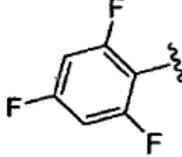
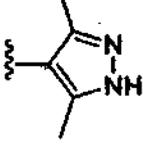
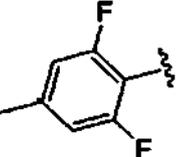
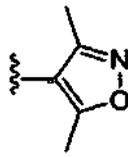
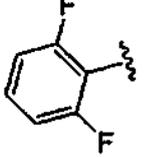
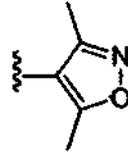
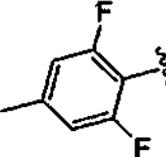
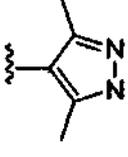
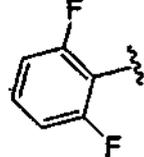
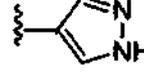
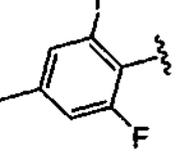
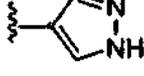
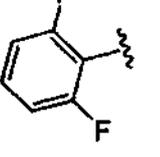
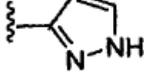


20

Tabla I

Ejemplo	Ar ¹	Het
83		
84		
85		

(continúa)

Ejemplo	Ar1	Het
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		

Ejemplo 83 6-[[6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (d⁴-CD₃OD, 500 Mhz) δ 8,28 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 2,7 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,05 (m, 2H), 5,60 (S, 2H), 3,65 (S, 1H), 3,35 (S, 1H), 2,42 (S, 3H), 2,25 (S, 3H).

5 **LC/MS; M+1 = 518.**

Ejemplo 84 6-[[6-(1H-pirrol-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 Mhz) δ 8,57 (s, 1/2H), 8,49 (s, 1/2H), 7,90 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,00 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,79 (m, 1H), 6,48 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,47 (m, 3H).

10 **LC/MS; M+1 = 489.**

Ejemplo 85 6-[[6-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 Mhz) δ 13,15 (s a, 1H), 8,63 (m, 1/2H), 8,07 (m, 1/2H), 7,90 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,01-6,67 (m, 3H), 6,19 (S, 1H), 5,47 (S, 2H), 1,06-1,01 (m, 27H).

15 **LC/MS; M+1 = 646.**

Ejemplo 86 6-[[6-(1H-pirrol-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 Mhz) δ 13,10 (m, 2H), 8,64 (s, 1/2H), 8,56 (s, 1/2H), 8,14 (s, 1/2H), 7,96 (s, 1/2H), 7,90 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,47 (m, 2H).

20 **LC/MS; M+1 = 490.**

Ejemplo 87 6-[[6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 Mhz) δ 8,58 (s, 1/2H), 8,51 (s, 1/2H), 8,21-7,90 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,85 (S, 3H).

25 **LC/MS; M+1 = 504.**

Ejemplo 88 6-[[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 Mhz) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,50 (S, 2H), 2,174 (S, 3H), 2,165 (S, 3H).

30 **LC/MS; M+1 = 518.**

Ejemplo 89 3-(2,6-difluoro-4-metil-benzoil)-6-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-3-H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (500 Mhz, d⁶-DMSO) δ: 13,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,39 (s a, 6H), 2,20 (s, 3H).

35 **LC/MS; M+1 = 515.**

Ejemplo 90 3-(2,6-Difluoro-benzoil)-6-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-3-H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (d⁶-DMSO, 500 Mhz) δ: 13,10 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,26 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

40 **LC/MS; M+1 = 501.**

Ejemplo 91 3-(2,6-Difluoro-4-metil-benzoil)-6-[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrol[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ¹H (d⁴-CD₃OD, 500 Mhz) δ: 8,49 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 5,60 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).

45 **LC/MS; M+1 = 514.**

Ejemplo 92 3-(2,6-Difluoro-benzoil)-6-[6-(1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ^1H ($d^4\text{-CD}_3\text{OD}$, 500 Mhz) δ : 8,70 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,48 (s a, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,13 (t, 2H), 5,67 (s a, 2H).

5 **LC/MS; M+1 = 472.**

Ejemplo 93 3-(2,6-Difluoro-4-metil-benzoil)-6-[6-(1-H-pirazol-4-il)-3-H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ^1H (500 Mhz, $d^4\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 8,77 (s a, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,17 (S a, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 5,66 (s a, 2H), 2,44 (s, 3H).

10 **LC/MS; M+1 = 486.**

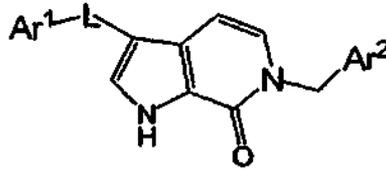
Ejemplo 94 3-(2,6-Difluoro-benzoil)-6-[6-(1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona

RMN ^1H (500 Mhz, $d^6\text{-DMSO}$) δ : 13,1,0 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,24 (t, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,50 (s, 2H). LC/MS;

15 **M+1 = 472.**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula química (A)



(A)

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

5 L se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (a) -C(O) -,
- (b) -CH(OH) -,
- (c) -CH(NR³R⁴)-,
- (d) -C(=NOR³)-,
- (e) -CH₂-, y
- (f) -S(O)_n -, en la que n es 0, 1 ó 2;

10

Ar¹ es un anillo de seis átomos aromático o heteroaromático opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que el anillo heteroaromático puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

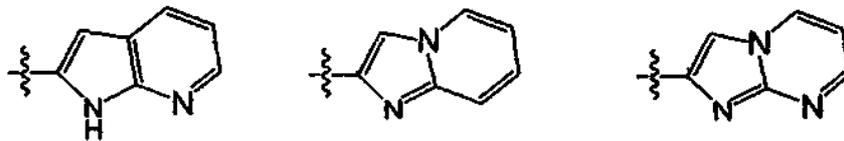
15

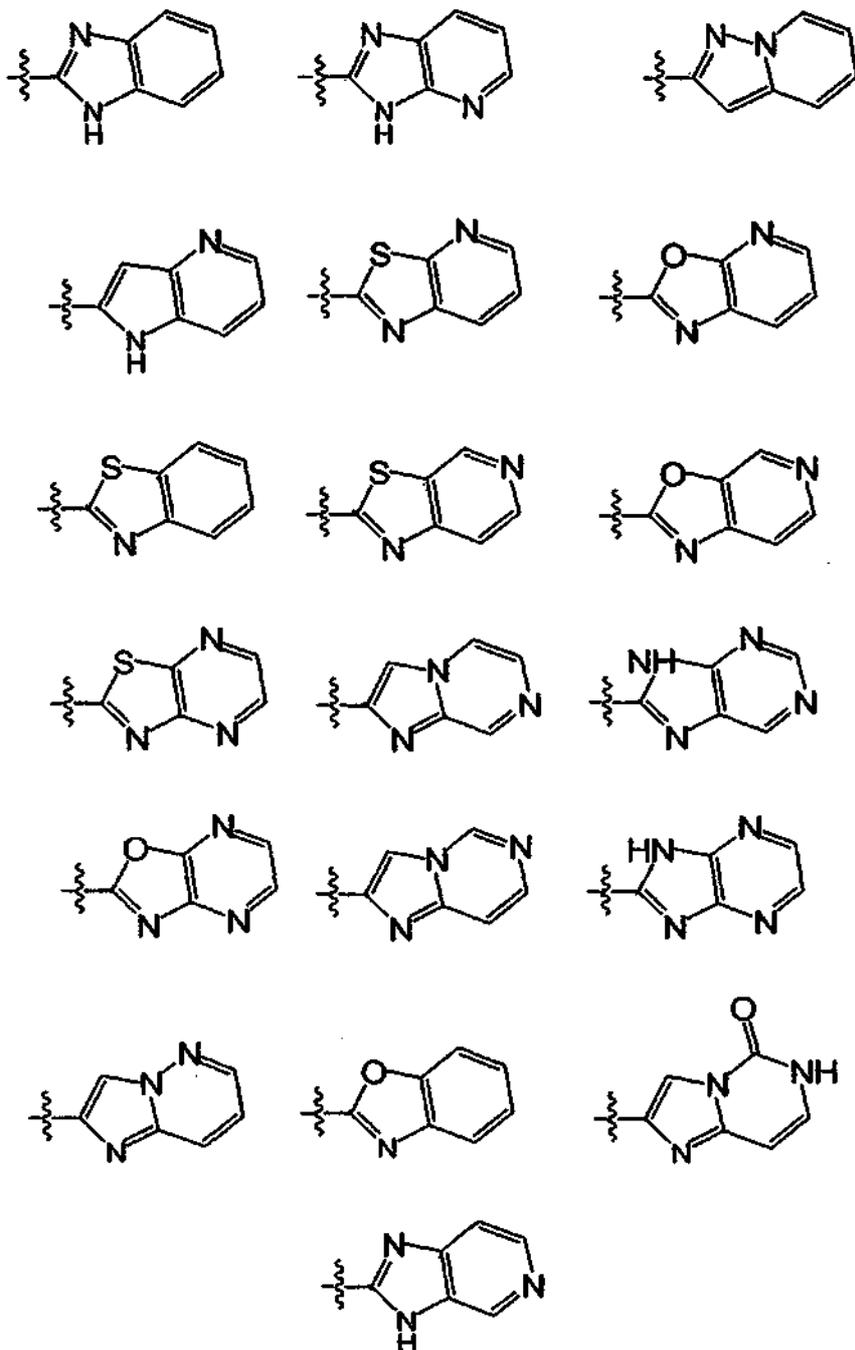
- (a) halo,
- (b) - alquiloC₁₋₄,
- (c) -O- alquiloC₁₋₄,
- (d) -CF₃,
- (e) -NH₂,
- (f) -NH-CH₃,
- (g) -CN,
- (h) -C(O)NH₂, y
- (i) -S(O)_n-CH₃;

20

Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:

25





o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 5
- (a) halo,
 - (b) - alquilo_{C₁₋₄},
 - (c) -O- alquilo_{C₁₋₄},
 - (d) -CF₃,
 - (e) -NH₂, y
 - (f) -NH₂-CH₃,
 - (g) -NH₂-CH₂CF₃,
 - (h) -C(O)-morfolinilo,
 - (i) -C(O)-NR¹R²,
 - (j) -C(O)OH,
 - (k) -CN,
- 10

(l) un anillo de 5 o 6 miembros heteroaromático or heterocíclico que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en S, O y N;

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 5 (a) hidrógeno, y
(b) alquiloC₁₋₄,

o R¹ y R² o R³ y R⁴ se pueden unir juntos para formar un anillo saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre S, N y O.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que L se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 (a) -C(O)-, y
(b) -CH₂-.

3. El compuesto de acuerdo con la Revindicación 2, en el que L es -C(O)-.

15 4. El compuesto de acuerdo con la Revindicación 1, en el que Ar¹ es un anillo de seis átomos aromático o heteroaromático opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que el anillo heteroaromático puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20 (a) halo,
(b) - alquiloC₁₋₄, y
(c) -O- alquiloC₁₋₄.

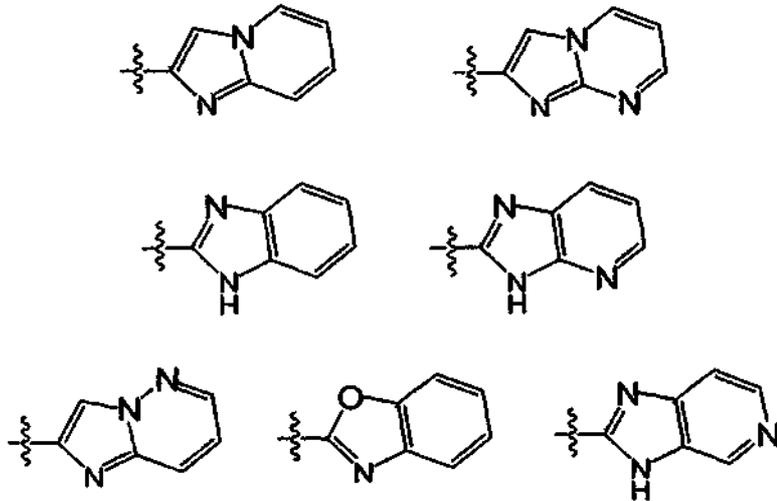
5. El compuesto de acuerdo con la Revindicación 4, en el que Ar¹ es un fenilo o piridilo opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 25 (a) flúor,
(b) cloro, y
(c) -CH₃,

6. El compuesto de acuerdo con la Revindicación 1 en el que en la elección (1) de Ar², el anillo de 5 o 6 miembros heteroaromático o heterocíclico que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en S, O y N se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 (a) piridinilo,
(b) piridazinilo,
(c) pirimidinilo,
(d) pirazinilo,
(e) tiazolilo,
35 (f) tiofenilo,
(g) pirrolilo,
(h) oxazolilo,
(i) pirrolidinilo,
(j) piperidinilo,
40 (k) piperazinilo, y
(l) morfolinilo.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



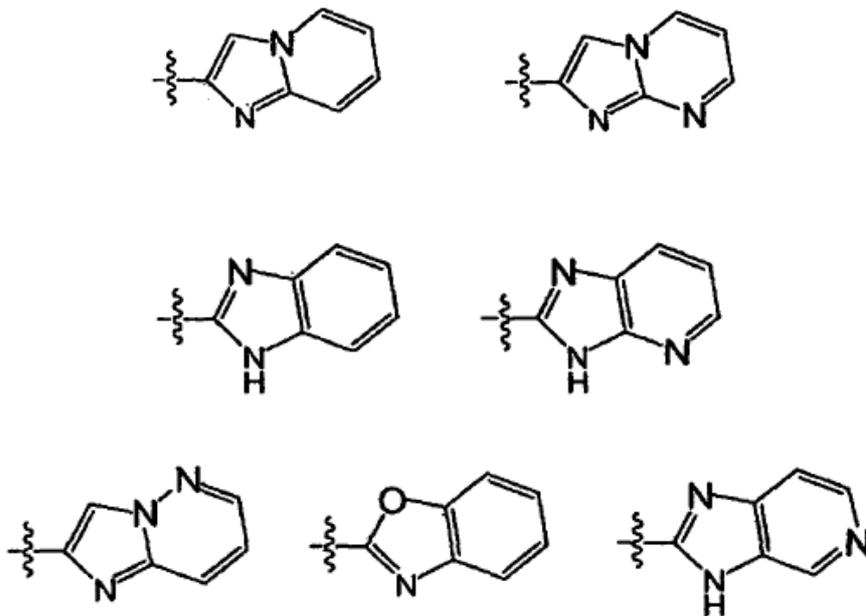
o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

5

- (a) halo,
- (b) - alquilo_{C1-4},
- (c) -O- alquilo_{C1-4},
- (d) -CF₃,
- (e) -C(O)-morfolinilo,
- (f) -C(O)-NR¹R², y
- (g) -C(O)OH.

10

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



15

o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) halo,
- (b) -CH₃,

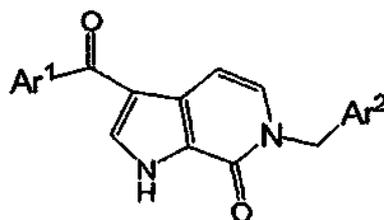
- (c) -O-CH₃, y
- (d) -CF₃.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 5
- (a) hidrógeno, y
 - (b) metilo,

o R¹ y R² o R³ y R⁴ se pueden unir juntos para formar un anillo saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre S, N y O.

10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de fórmula I



(I)

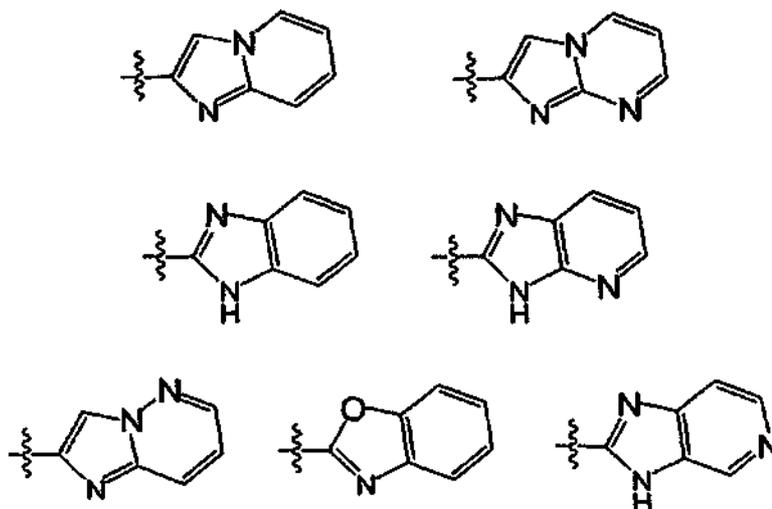
10

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

Ar¹ es un anillo de seis átomos aromático o heteroaromático opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que el anillo heteroaromático puede contener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15
- (a) halo,
 - (b) - alquiloC₁₋₄, y
 - (c) -O- alquiloC₁₋₄;

Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



20

o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 25
- (a) halo,
 - (b) - alquiloC₁₋₄,
 - (c) -O- alquiloC₁₋₄,
 - (d) -CF₃,

- (e) -C(O)-morfolinilo,
- (f) -C(O)-NR¹R², y
- (g) -C(O)OH; y

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- 5
- (a) hidrógeno, y
 - (b) alquiloC₁₋₄,

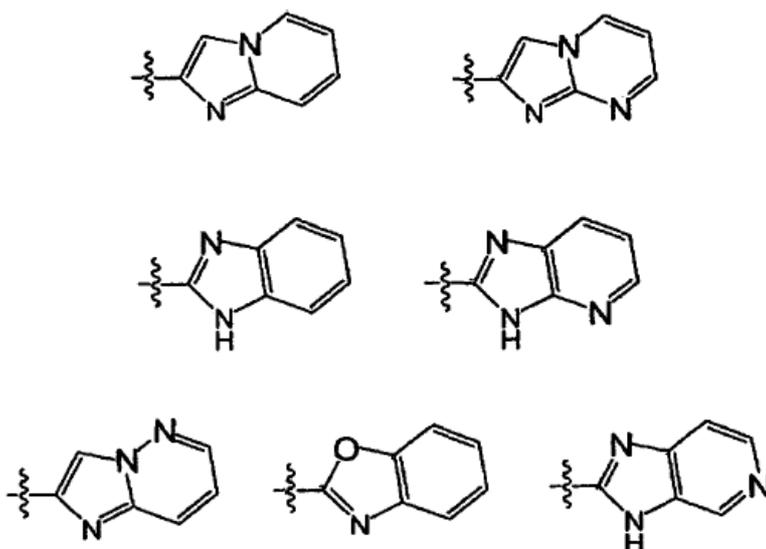
o R¹ y R² se pueden unir juntos para formar un anillo saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre S, N y O.

11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10 en el que

- 10 Ar¹ es un fenilo o piridilo opcionalmente mono, di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) fluoro
- (b) cloro, y
- (c) -CH₃;

- 15 Ar² es un anillo heterocíclico bicíclico 5,6 condensado opcionalmente mono, di o trisustituido seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 20 o un N-óxido del mismo, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) halo,
- (b) -CH₃,
- (c) -O-CH₃,
- (d) -C(O)-NR¹R², y

- 25 (e) -CF₃; y

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

- (a) hidrógeno, y
- (b) metilo,

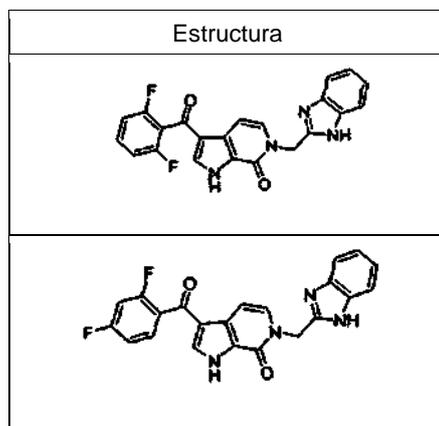
- 30 o R¹ y R² se pueden unir juntos para formar un anillo saturado de 5 o 6 miembros, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo seleccionado entre S, N y O.

12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 6-(1*H*-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona
 6-[(4-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 6-[(4,5-difluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]-1*H*-benzoimida-zole-6-
 carboxilato de metilo,
 6-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 6-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 3-(2,6-difluorobenzoi)-6-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 6-[(6-bromo-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-
 ona,
 3-(2,6-difluorobenzoi)-6-[(6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 6-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 6-[(6-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H* -pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-
 ona,
 3-(2,6-difluorobenzoi)-6-[(6-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 3-(3,5-difluoroisonicotinoil)-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 3-(2,6-difluoro-4-metilbenzoi)-6-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)-3*H*-
 20 imidazo[4,5-*b*]piridina-6-carboxamida,
 6-[(6-(morfolin-4-ilcarbonil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)metil]-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-
 pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 6-(3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 3-(2,4,6- trifluorobenzoi)-6-[[7-trifluorometil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-
 7-ona,
 3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-6-[[6-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-
 c]piridin-7-ona,
 3-(2,4-difluorobenzoi)-6-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
 3-(2,6-difluorobenzoi)-6-[[6-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil]-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-
 c]piridin-7-ona,
 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-7-
 carboxamida,
 ácido 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]imidazo[1,2-*a*]piridina-7-
 carboxílico,
 35 *N,N*-dimetil-2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]imidazo[1,2-
 a]piridina-7-carboxamida,
N-metil-2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]-imidazo[1,2-*a*]piridina-
 7-carboxamida,
 ácido 2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]-1*H*-benzoimidazol-5-
 40 carboxílico,
N-metil-2-[[7-oxo-3-(2,4,6-trifluorobenzoi)-1,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-6-il]metil]-1*H*-benzoimidazol-5-
 carboxamida,
 3-[(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]-6-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona, y
 6-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluorobencil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,

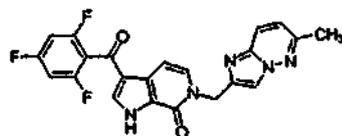
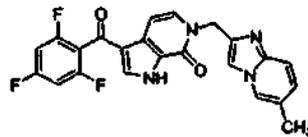
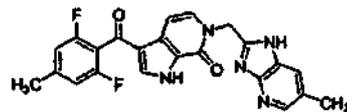
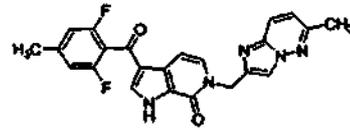
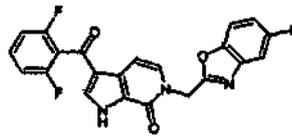
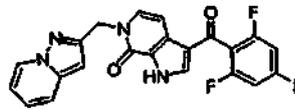
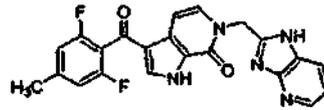
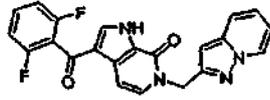
45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:



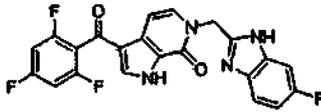
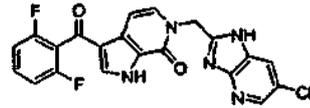
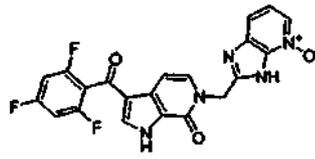
(continúa)

Estructura

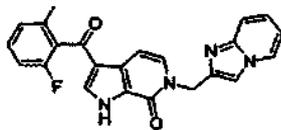
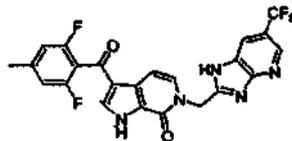
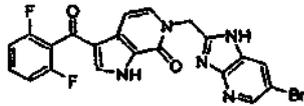
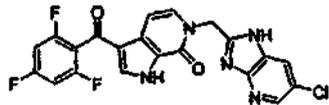
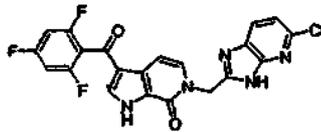
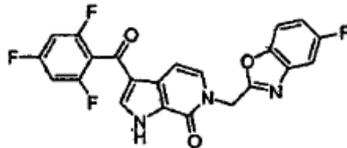


(continúa)

Estructura

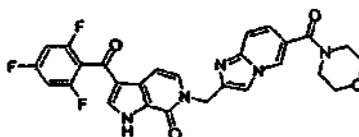
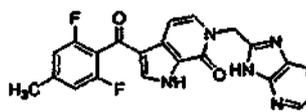
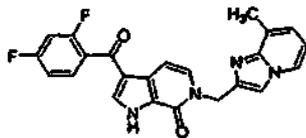
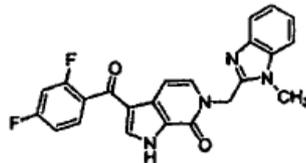
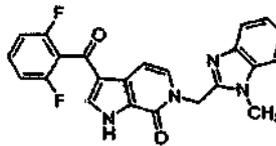
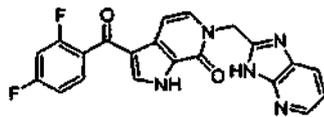
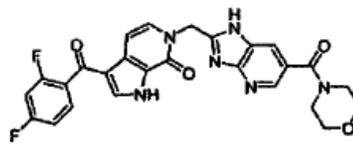
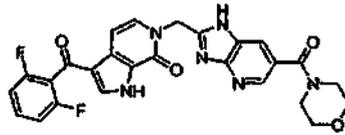
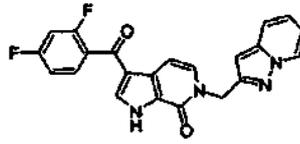


(



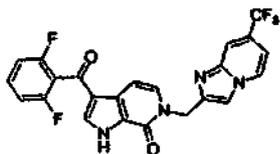
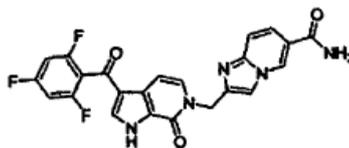
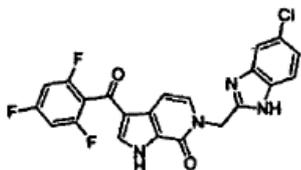
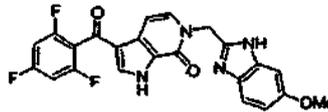
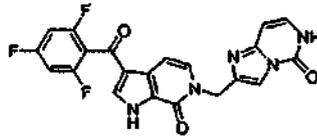
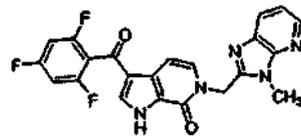
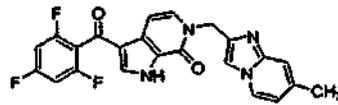
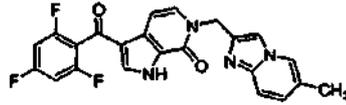
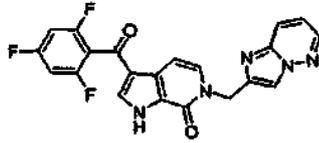
(continúa)

Estructura



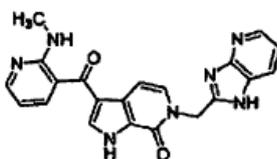
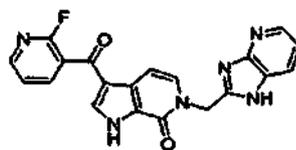
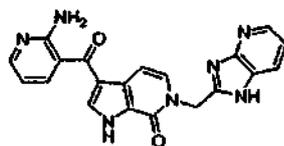
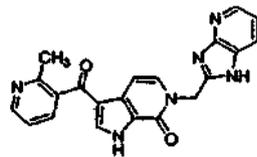
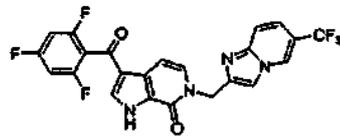
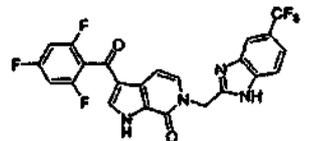
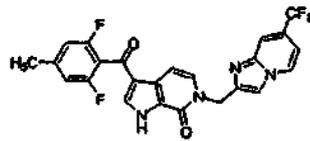
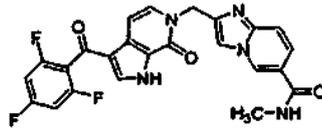
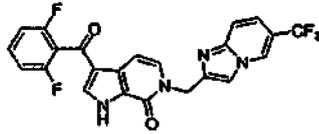
(continúa)

Estructura

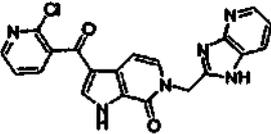
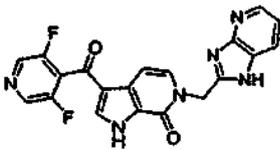
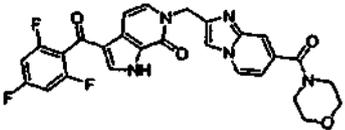
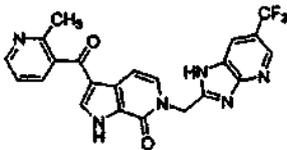
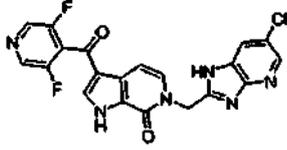
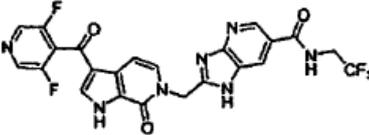


(continúa)

Estructura



(continúa)

Estructura







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

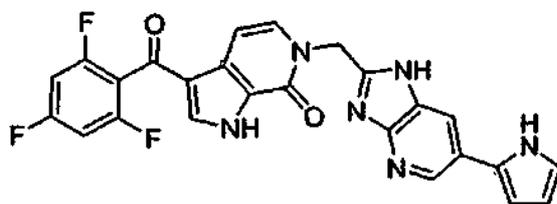
14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 6-{{6-(1*H*-pirrol-2-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil}-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-7-ona,
6-{{6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil}-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-
pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
10 6-{{6-(1*H*-pirrol-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil}-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-7-ona,
6-{{6-(6-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil}-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7 H-pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-
ona,
6-{{6-(1*H*-pirrol-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil}-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-
c]piridin-7-ona,
15 6-{{6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil}-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-
pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona,
6-{{6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil}-3-(2,4,6-trifluorobenzoil)-1,6-dihidro-7*H*-
pirrolo[2,3-*c*]piridin-7-ona

3-(2,6-Difluoro-4-metil-benzoil)-6-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-3-H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona,
 3-(2,6-Difluoro-benzoil)-6-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-3-H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona,
 5 3-(2,6-Difluoro-4-metil-benzoil)-6-[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona,
 3-(2,6-Difluoro-benzoil)-6-[6-(1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona,
 10 3-(2,6-Difluoro-4-metil-benzoil)-6-[6-(1-H-pirazol-4-il)-3-H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona, y
 3-(2,6-Difluoro-benzoil)-6-[6-(1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilmetil]-1,6-dihidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es:



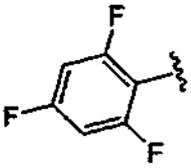
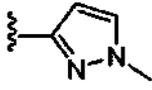
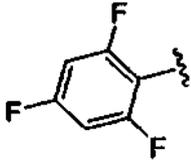
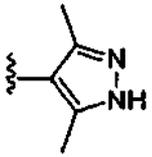
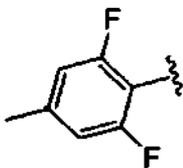
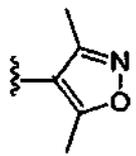
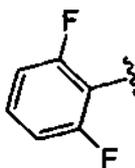
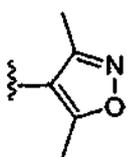
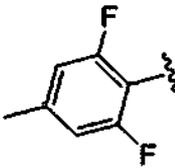
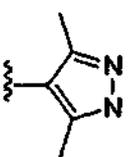
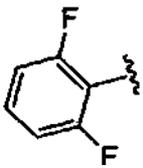
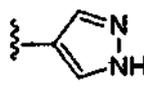
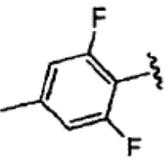
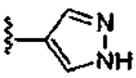
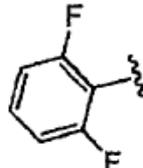
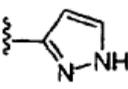
15

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es

Tabla I

Ejemplo	Ar1	Het
83		
84		
85		
86		

(continúa)

Ejemplo	Ar1	Het
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		

17. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1.