

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 784**

51 Int. Cl.:
C07D 231/14 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04760705 .6**
96 Fecha de presentación: **03.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1620108**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2006**

54 Título: **Compuestos de pirazol-amina útiles como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:
01.05.2003 US 467029 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.08.2012

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

72 Inventor/es:
**DYCKMAN, Alaric;
DAS, Jagabandhu;
LEFOTHERIS, Katerina;
LIU, Chunjian;
MOQUIN, Robert, V. y
WROBLESKI, Stephen, T.**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 386 784 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol-amina útiles como inhibidores de quinazinas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos derivados de pirazol útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a la p38quinasa. La presente invención se refiere de forma adicional a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención útil para el tratamiento de afecciones asociadas a la p38 quinasa, y a compuestos de la presente invención para su uso en la inhibición de la actividad de la p38 quinasa en un mamífero.

Antecedentes de la invención

10 Un gran número de citoquinas participa en la respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . La sobreproducción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- α está implicada en una gran diversidad de enfermedades, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, shock por endotoxinas, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, e insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras [Henry et al., Drugs Fut., Vol. 24 (1999), en pág. 1345-54; Salituro et al., Curr. Med. Chem., Vol. 6 (1999), en pág. 807-823]. Las evidencias en pacientes humanos indican que los antagonistas proteicos de las citoquinas son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales frente a TNF- α (Enbrel) [Rankin et al., Br. J. Rheumatol., Vol. 34(1995), en pág. 334-42], y a la proteína de fusión Fc-receptor soluble del TNF- α (Etanercept) [Moreland et al., Ann. Intern. Med., Vol. 130 (1999), en pág. 478-86].

20 La biosíntesis de TNF- α se produce en muchos tipos de células en respuesta a estímulos externos, tales como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso, o un traumatismo. Mediadores importantes de la producción de TNF- α incluyen las proteínas quinazinas activadas por mitógeno (MAP), una familia de Ser/Thr proteínas quinazinas que activan sus sustratos mediante fosforilación. Las MAP quinazinas se activan en respuesta a diversos estímulos de estrés, incluyendo, pero sin limitarse a, citoquinas proinflamatorias, endotoxinas, luz ultravioleta, y shock osmótico.

25 Una MAP quinasa importante es la p38 quinasa, también conocida como proteína de unión del fármaco antiinflamatorio supresor de citoquinas (CSBP) o IK. La activación de la p38 requiere una doble fosforilación de las quinazinas MAP quinasa cadena arriba (MKK3 y MKK6) sobre la treonina y tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isoenzimas de la p38. Existen cuatro isoformas conocidas de la p38, es decir, p38- α , p38- β , p38- γ , y p38- δ . Las isoformas α y β se expresan en células inflamatorias y son mediadores claves en la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en las células da como resultado unos niveles reducidos de la expresión de TNF- α . Además, la administración de inhibidores de p38 α y β en mode los animales de enfermedad inflamatoria ha establecido la eficacia de los inhibidores de la p38 en el tratamiento de esas enfermedades. La presente invención proporciona compuestos derivados de pirazol, útiles como inhibidores de quinazinas, en particular, como inhibidores de la p38 quinasa.

El documento WO 01/21591 desvela diversos derivados de pirazol que son inhibidores de la MAP quinasa p-38.

Sumario de la Invención

35 La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, o a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o estereoisómero de los mismos, cuyos compuestos son útiles como inhibidores de quinazinas, en particular, inhibidores de la p38 quinasa.

40 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, o a una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o estereoisómero de los mismos, para su uso en terapia, y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Descripción adicional de la invención

Los aspectos adicionales de la presente invención serán evidentes para los expertos en la metería tras la lectura de la divulgación del presente documento.

45 El término "selectivo", como se usa en el presente documento en referencia a la capacidad de los compuestos reivindicados para inhibir la actividad de la p38, significa que el compuesto en cuestión posee un nivel de actividad, como se mide en ensayos enzimáticos para la inhibición de la p38 α/β quinasa, que es considerablemente mayor que la actividad del compuesto en la inhibición de una pluralidad de otras quinazinas que se encuentran dentro de las familias del quinoma humano completo. El término "actividad considerablemente mayor" incluye la actividad de al menos un compuesto que tiene una actividad 500 veces mayor o superior en la inhibición de la enzima p38 α/β en comparación con la actividad del compuesto en la inhibición de otras quinazinas, por ejemplo, en comparación con la actividad del compuesto en la inhibición de aproximadamente otras veinticinco o más quinazinas, en otro ejemplo, en comparación con aproximadamente otras cincuenta o más quinazinas, y aún en otro ejemplo, en comparación con aproximadamente otras 100 o más quinazinas. De esta manera, un inhibidor selectivo de la p38, como se define en el

presente documento de acuerdo con una realización, inhibirá la isoforma α de la p38 quinasa, la isoforma β de la p38 quinasa, y/o tanto la forma α como la forma β de la p38 quinasa, al menos 500 veces más de lo que inhibirá cualquiera de una pluralidad de otras quinasas. De esta manera, por ejemplo, considerando una realización que involucra la comparación con una muestra de otras veinticinco quinasas, los compuestos selectivos de la p38 tendrán una actividad 500 veces mayor en la inhibición de la p38 α/β quinasa en comparación con cualquiera de cada una de las otras veinticinco quinasas consideradas de forma individual (por ejemplo, en una comparación una frente a otra). En otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen al menos una actividad aproximadamente 1000 veces mayor en la inhibición de la p38 α/β quinasa en comparación con otras quinasas, por ejemplo, en comparación con aproximadamente otras veinticinco o más, aproximadamente otras cincuenta o más, y en aún otro ejemplo, en comparación con aproximadamente otras 100 o más quinasas. En aún otra realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen al menos una actividad aproximadamente 5.000 veces mayor en la inhibición de la p38 α/β quinasa en comparación con otras quinasas, por ejemplo, en comparación con aproximadamente otras veinticinco o más quinasas, aproximadamente otras cincuenta o más quinasas, y en aún otro ejemplo, en comparación con aproximadamente otras 100 o más quinasas. El término "altamente selectivo", como se usa en el presente documento, significa que el compuesto en cuestión tiene al menos una actividad aproximadamente 10.000 veces mayor en la inhibición de la enzima p38 α/β quinasa en comparación con al menos otras treinta quinasas, más preferentemente, en comparación con al menos otras aproximadamente cincuenta o más quinasas. Cuando se hace referencia en el presente documento a "otras quinasas", el solicitante pretende referirse a quinasas conocidas en el campo distintas de las p38 α/β quinasas. Por ejemplo, se identifican diversas quinasas y familias de quinasas conocidas distintas a la p38 α/β quinasa en el documento WO 02/062804, y en Manning, G. et al., The Protein Kinase Complement of the Human Genome, Science (Washington, DC, Estados Unidos de América) (2002), 298(5600), en pág. 1912-1916, 1933-1934. De esta manera, "otras quinasas", como se identifican en el presente documento, pueden incluir, sin limitación, una o más quinasas seleccionadas entre las siguientes quinasas y/o familia de quinasas: CaMK1, CaMK2, CDK, DAPK, EMT, FGF, FMS, GSK3, LCK, PDGF-R, PKA, PCK, RAF, RIPK, LIMK-1, SYK, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, JAK, raf1, MEK1, EGF-R, RSK/RSK, IGF-R, IRAK, VEGF-R, P13K, PDK, HIPK, STKR, BRD, Wnk, NKF3, NKF4, NKF5, quinasa Weel, Src, Abl, ILK, MK-2, IKK-2, RIPK, Cdc7, Ste11, Ste20, Ste7, Tec, Trk, y/o Nek, etc. La lista anterior de otras quinasas es ejemplar y no limitante. Manning identificó 518 proteínas quinasas, y el solicitante pretende incorporar cada una de estas 518 proteínas quinasas distintas de la p38 quinasa en la definición del término "otras quinasas" como se usa en el presente documento.

Existen muchos ensayos enzimáticos conocidos en el campo que se pueden usar para medir los niveles de actividad para determinar la selectividad. El solicitante ha descrito posteriormente ciertos ensayos enzimáticos pero no pretende limitarse al uso de estos ensayos específicos con respecto a la definición de selectividad en el presente documento.

Los compuestos de la reivindicación 1 pueden formar sales que también están dentro del ámbito de la presente invención. La referencia a un compuesto de la presente invención en el presente documento se entiende que incluye la referencia a las sales de los mismos, a menos que se indique otra cosa. El término "sal" o "sales", como se emplea en el presente documento, significa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero no limitado a, una piridina o un imidazol, como un resto ácido tal como, pero no limitado a, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y están incluidos dentro del término "sal" o "sales" como se usa en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables) son preferentes, aunque otras sales también pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden formar, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico, tal como, pero no limitado a, una amina o un anillo de piridina o imidazol, pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos, y similares.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto ácido, tal como, pero no limitado a, un ácido carboxílico, pueden formar sales con una diversidad de bases orgánicas e inorgánicas. Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas)

tales como benzatinas, dicitohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternarizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Los solvatos de los compuestos de la presente invención también se contemplan en el presente documento.

Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

10 Los compuestos de la presente invención, y las sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, en forma de una amida o un imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

15 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes), incluyendo las formas enantioméricas y las formas diastereoméricas, se contemplan dentro del ámbito de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, pueden estar básicamente libres de otros isómeros (por ejemplo, en forma de un isómero óptico puro o básicamente puro que posea una actividad específica), o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974. Las formas racémicas se pueden resolver mediante procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo pero sin limitación, procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

25 Se contemplan todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención, bien en forma de una mezcla o bien en forma pura o básicamente pura. La definición de los compuestos de la presente invención abarca los isómeros de alquenos tanto cis (Z) como trans (E), así como los isómeros cis y trans de los hidrocarburos cíclicos o de los anillos heterocíclicos.

30 Cuando se hace referencia en el presente documento a un compuesto de la presente invención en el presente documento, se pretende hacer referencia a cada compuesto de la presente invención, y cada sal, solvato, o estereoisómero del mismo, sólo o en combinación con otros compuestos de la presente invención, otras sales, solvatos, o estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, u otros compuestos que no pertenecen a la presente invención, sin limitación en la manera en la que se prepara o forma dicho compuesto de la presente invención, o sal, solvato, o estereoisómero del mismo, por ejemplo, si existe en forma pura, en forma aislada, en forma bruta, junto con uno o más excipientes o impurezas, si existe en forma sólida o líquida, en una preparación farmacéutica antes de la administración un paciente, o se forma en el cuerpo del paciente después de la administración al paciente, etc.

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

40 Aspectos adicionales de la presente invención pueden ser evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la presente divulgación en el presente documento, por ejemplo, considerando los ejemplos que se citan posteriormente.

Utilidad

45 Los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de la p38 quinasa, y en particular, de las isoformas p38 α y p38 β . Por lo tanto, los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de la p38 quinasa. Tales afecciones incluyen enfermedades o trastornos en las que los niveles de citoquinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular a través de la p38, y en particular, enfermedades que se asocian con una sobreproducción de citoquinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- α . Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" engloban las medidas de respuesta y/o profilaxis dirigidas a una patología y/o sus síntomas, por ejemplo, medidas designadas para inhibir o retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno, conseguir una reducción total o parcial de unos síntomas o una patología, y/o aliviar, disminuir, o curar una enfermedad y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia en el presente documento a la inhibición de la "p-38 α / β quinasa", esto quiere decir que se inhiben tanto la p38 α quinasa como la p38 β quinasa o cualquiera de ellas.

55 A la vista de su actividad como inhibidores de la p-38 α / β quinasa, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos de destrucción ósea, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, trastornos neurodegenerativos,

enfermedades virales, y afecciones de reperfusión por isquemia.

De forma más particular, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis de la enfermedad de Lyme, osteoartritis, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis psoriática, artritis gotosa, y otras afecciones artríticas); glomerulonefritis, pancreatitis (aguda o crónica), diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, conjuntivitis, anemia aplásica, trombocitopenia, gastritis, tiroiditis crónica, hepatitis crónica activa, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, caquexia (que incluye caquexia secundaria por infección, cáncer, o enfermedad cardíaca), enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, formación de queloides, sarcoidosis pulmonar, miastenia gravis, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos, espondilitis anquilosante, gripe, malaria cerebral, silicosis, enfermedad de reabsorción ósea, fiebre, mialgia debida a infección, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, y lesión traumática cerebral.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para tratar reacciones agudas o crónicas de injerto frente a huésped (por ejemplo, aloinjerto de islote pancreático), rechazo de trasplante agudo o crónico (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, heteroinjertos, y/o células derivadas de tales órganos), y afecciones de la piel que incluyen, pero no se limitan a, formación de tejido cicatricial, eccema, dermatitis a tópica, dermatitis de contacto, urticaria, esclerodermia, escleredema y psoriasis. Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para tratar alergias y afecciones respiratorias, que incluyen asma, síndrome de distrés agudo respiratorio, fiebre del heno, rinitis alérgica, y cualquier enfermedad inflamatoria crónica pulmonar tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los compuestos se pueden utilizar de forma opcional para tratar la resistencia a esteroides en el asma y las alergias.

Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar la inflamación asociada con enfermedades autoinmunes e incluyen, pero no se limitan a, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad autoinmune poliglandular (también conocida como síndrome autoinmune poliglandular, y enfermedad de Grave. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para enfermedades infecciosas tales como sepsis, shock séptico, shigelosis, y Helicobacter Pylori.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para tratar trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemoangiomas infantiles.

Además, los inhibidores de la p38 de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperóxido sintetasa 2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa 2 (COX-2). Por lo tanto, las afecciones adicionales que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen edema, analgesia y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer o cirugía, dolor dental y dolor por artritis. A la vista de su actividad inhibitoria de la COX-2, los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar cáncer que incluye sin limitación cáncer epitelial y adenocarcinoma.

Asimismo, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar isquemia, incluyendo isquemia resultante de oclusión vascular, infarto cerebral, apoplejía, y las enfermedades cerebrales vasculares relacionadas (incluyendo accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio). Asimismo, los compuestos se pueden usar para tratar infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio sin onda Q, insuficiencia coronaria congestiva, hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, presión sanguínea elevada, claudicación intermitente, isquemia silente, hipertrofia cardíaca, y enfermedad arterial oclusiva periférica (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, isquemia crítica de los miembros inferiores, prevención de amputación, y prevención de morbilidad cardiovascular tal como infarto de miocardio, apoplejía o muerte).

Asimismo, a la vista de su actividad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar síntomas o consecuencias que se producen debido a la trombosis, aterosclerosis, enfermedad pediátrica, y síntomas o consecuencias trombóticos o tromboembólicos asociados con y/o causados por uno o más de los siguientes: apoplejía tromboembólica (incluyendo la trombosis venosa profunda), trombosis arterial, trombosis cerebral, embolismo pulmonar, embolismo cerebral, trombofilia (por ejemplo, Factor V Leiden, y homocistinemia), síndrome de coagulación y coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada), reestenosis (por ejemplo, siguiendo a lesión arterial inducida de manera endógena o exógena), fibrilación atrial, y dilatación ventricular (incluyendo miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca). Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar síntomas o consecuencias de enfermedades y trastornos

5 ateroscleróticos, tales como enfermedad vascular aterosclerótica, ruptura de placa aterosclerótica, formación de placa aterosclerótica, aterosclerosis por trasplante, y aterosclerosis por remodelado vascular. Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar de forma adicional para tratar síntomas o consecuencias de afecciones trombóticas o tromboembólicas asociadas con cáncer, cirugía, inflamación, infección sistémica, superficies artificiales (tales como endoprótesis vasculares, oxigenadores de sangre, anastomosis, puertos de acceso vascular, injertos vasculares, válvulas artificiales, etc.), cardiología intervencionista tal como angioplastia coronaria percutánea transluminal (PCTA), inmovilidad, medicación (tal como anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, y heparina), embarazo y pérdida fetal, y complicaciones diabéticas que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para la conservación de tejidos, por ejemplo, la conservación de tejidos en relación al trasplante de órganos y la manipulación quirúrgica. Los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos en otros tejidos o músculos que están asociados con afecciones isquémicas y/o para potenciar la fortaleza o estabilidad de los tejidos y músculos. Por ejemplo, los compuestos se pueden utilizar para tratar daño celular muscular y necrosis y/o para potenciar el rendimiento de los atletas.

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

20 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones de lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a, virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones de retrovirus que incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina, y el virus de la inmunodeficiencia canina.

25 Cuando se usan los términos "afección asociada a la p38" o "enfermedad o trastorno asociado a la p38" en el presente documento, cada uno pretende englobar todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran por completo, así como cualquier otra afección que sea modulada por la actividad de la p38 quinasa.

30 La presente invención proporciona de esta manera al menos un compuesto de la presente invención, o una sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de tales afecciones. El tratamiento de las afecciones asociadas con la p38 quinasa puede comprender la administración de los compuestos de la presente invención solos o en combinación con otro y/o con otros agentes terapéuticos adecuados tales como fármacos antiinflamatorios, antibióticos, agentes antivirales, antioxidantes, agentes de disminución del colesterol/lípidos, agentes antitumorales incluyendo agentes antiproliferativos, y agentes usados para tratar la isquemia.

35 Ejemplos de otros agentes antiinflamatorios adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la presente invención incluyen aspirina, cromolina, nedocromilo, teofilina, zileuton, zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indometacina, e inhibidores de la lipoxigenasa; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (tal como ibuprofeno y naproxin); inhibidores de TNF- α (tal como tenidap y rapamicina o derivados de los mismos), o antagonistas de TNF- α (por ejemplo, infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), moduladores de citoquinas (por ejemplo, inhibidores de la enzima de conversión de TNF-alfa [TACE], inhibidores de la enzima de conversión de la interleuquina 1 (ICE), antagonistas de los receptores de interleuquina 1, prednisona, dexametasona, Enbrel®, inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de la COX-1 y/o COX-2 tales como Naproxen®, Celebrex®, o Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig (LEA29Y), antagonistas de ligando CD40, inhibidores de IMPDH (tal como micofenolato [CellCept®] y VX-497), antagonistas de integrinas, antagonistas de la integrina alfa-4 beta-7, inhibidores de adhesión celular, antagonistas del interferón gamma, ICAM-1, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (por ejemplo, priliximab), otros inhibidores de la proteína quinasa p38 activada por mitógeno, inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK), inhibidores de IKK, terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (por ejemplo, Zelmac®, Zelnorm®, y Maxi-K® agentes de apertura tales como los desvelados en el documento de los Estados Unidos de América N° 6.184.231 B1), u otros inhibidores de NF- κ B (tales como calfofina, CSAID, y quinoxalinas como las desveladas en el documento de los Estados Unidos de América N° 4.200.750); corticoesteroides (tal como beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida, dexametasona, prednisona, y dexametasona); esteroides disociados; moduladores del receptor de quimioquina (incluyendo los antagonistas de los receptores CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, y CXCR2); inhibidores de la fosfolipasa A2 secretora y citosólica, antagonistas de VLA4, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; e inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG).

55 Para tratar el dolor, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con aspirina, anti inflamatorios no esteroideos (AINEs) o agonistas del receptor 5-HT 1 tales como buspirona, sumitriptán, eletriptán o rizatriptán.

Ejemplos de antibióticos adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la presente invención incluyen

5 β -lactamas (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas y carbopenams); inhibidores de β -lactama y lactamasa (por ejemplo, augmentine); aminoglucósidos (por ejemplo, tobramicina y estreptomina); macrólidos (por ejemplo, eritromicina y azitromicina); quinolonas (por ejemplo, cipro y tequin); péptidos y deptopéptidos (por ejemplo, vancomicina, sinercid y daptomicina) antibióticos basados en metabolitos (por ejemplo, sulfonamidas y trimetoprim); sistemas policíclicos (por ejemplo, tetraciclinas y rifampicinas); inhibidores de la síntesis de proteínas (por ejemplo, zyvox, cloranfenicol, clindamicina, etc.); y antibióticos de clase nitro (por ejemplo, nitrofuranos y nitroimidazoles).

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

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

15 Ejemplos de antioxidantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la peroxidación de lípidos tales como probucol, BO-653, vitamina A, vitamina E, AGI-1067, y ácido α -lipoico.

Un uso adicional de los compuestos de la presente invención es en combinación con agonistas esteroideos y no esteroideos del receptor de progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel y acetato de medroxiprogesterona (MPA).

20 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas (incluyendo secretágonos de insulina o sensibilizantes de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiozolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los desvelados en el documento de los Estados Unidos de América con N° de Serie 09/519.079 presentado el 6 de marzo de 2000 y cedido al presente cesionario, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), glucagón fosforilasa, e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4).

30 Además, los compuestos se pueden usar con agentes que aumentan los niveles de cAMP o cGMP en las células para un beneficio terapéutico. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden presentar efectos ventajosos cuando se usan en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de PDE1 (tal como los descritos en Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, pág. 2196-2210), inhibidores de PDE2, inhibidores de PDE3 (tal como revizinona, pimobendan, u olprinone), inhibidores de PDE4 (tal como rolipram, cilomilast, o piclamilast), inhibidores de PDE7, u otros inhibidores de PDE tales como dipiridamol, cilostazol, sildenafilo, denbutilina, teofilina (1,2-dimetilxantina), ARIFLO™ (es decir, ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico), arofilina, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, cipamfilina, SCH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrina, CDC-998, IC-485, y KW-4490.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en combinación con estrategias y quimioterapias anticáncer tales como taxol y/o cisplatino. Los compuestos se pueden usar junto con agentes antitumorales tales como paclitaxel, adriamicina, epitolonas, cisplatino, y carboplatino.

40 A la vista de su utilidad en el tratamiento de isquemia, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes para la inhibición de la F_1F_0 -ATPasa, incluyendo efrapeptina, oligomicina, autovertina B, azida, y los compuestos descritos en la solicitud de los Estados Unidos de América con N° de Serie 10/315.818, presentada el 10 de diciembre de 2001 y cedida al presente cesionario; bloqueantes alfa o beta adrenérgicos (tales como propranolol, nadolol, carvedilol, y prazosin), o agonistas β -adrenérgicos (tales como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol, y fenoterol); agentes antianginosos tales como nitratos, por ejemplo, nitratos de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, y nitrovasodiladores; agentes antiarrítmicos incluyendo agentes de clase I (tales como propafenona); agentes de clase II (propranolol); agentes de clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida y ibutilida); agentes de clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); moduladores de los canales de K^+ tales como los inhibidores de I_{ACh} y los inhibidores de la subfamilia K_v1 de los agentes de apertura de los canales de K^+ tales como los inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, los compuestos desvelados en el documento de Solicitud de los Estados Unidos de América con N° de Serie 09/729.731, presentado el 5 de diciembre de 2000); y moduladores de la unión gap tales como conexiones; agentes anticoagulantes o antitrombóticos que incluyen aspirina, warfarina, ximelagtran, heparina de bajo peso molecular (tales como lovenox, enoxaparina, y dalteparina), agentes antiplaquetarios tales como bloqueantes de GPIIb/GPIIIa, (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), antagonistas de $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$ (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747, y combinaciones aspirina/clopidogrel), e inhibidores del Factor Xa (por ejemplo, fondaparinux); y diuréticos tales como los inhibidores del intercambio sodio-hidrógeno, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida,

triamtreno, y amilorida.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con moduladores del perfil lipídico y agentes antiateroscleróticos que incluyen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, itavastatina [Nissan/Kowa], ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, atavastatina o visastatina), pravacol, inhibidores de la escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares (tales como questran), niacina y combinaciones niacina/estatina, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores del cotransporte ileal de Na⁺/ácidos biliares, inhibidores de ACAT1, inhibidores de ACAT2, inhibidores dobles de ACAT1/2, inhibidores de la proteína de transporte microsomal de triglicéridos (tales como los desvelados en las Patentes de los Estados Unidos de América números 5.739.135, 5.712.279 y 5.760.246), inhibidores de la absorción del colesterol (tales como Zetia®), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414), agonistas de PPAR-delta, agonistas de PPAR-alfa, agonistas dobles de PPAR-alfa/delta, agonistas de LXR-alfa, agonistas de LXR-beta, agonistas dobles de LXR alfa/beta, y moduladores de SCAP.

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

Los otros agentes terapéuticos citados anteriormente, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como determine de otra manera un experto habitual en la materia. Dichos otro u otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, de forma simultánea, o después de la administración de los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a la p38 quinasa, incluyendo afecciones mediadas por TNF- α , IL-1, y/o IL-8, como se ha descrito anteriormente. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos del tipo apropiado para la vía de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de las formulaciones farmacéuticas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a través de cualquier medio adecuado para la afección que se va a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento sitio específico o de la cantidad de fármaco que se va suministrar. La administración por vía tópica es preferente generalmente para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico es preferente para las afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se pueden contemplar otras vías de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden suministrar por vía oral, tal como en la forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o en formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyecciones o técnicas de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante pulverización para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por medio de liposomas. Se pueden administrar formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para la liberación inmediata o para la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Ejemplos de composiciones para la administración por vía tópica incluyen vehículos tópicos tales como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Ejemplos de composiciones para la administración por vía oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, expansores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía oral mediante la administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos, o liofilizados. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También se pueden añadir lubricantes, agentes deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la

fabricación y el uso.

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

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

Ejemplos de composiciones para la administración por vía rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperatura ordinaria pero se funden y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención se puede determinar por un experto habitual en la materia, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal del compuesto activo por día, que se puede administrar en una dosis única o en forma de dosis individuales divididas, tal como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosificación específica y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto en particular se pueden variar y dependerán de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del sujeto, la vía y el momento de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferentes para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. De esta manera, cuando se usa el término "paciente" en el presente documento, este término pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente especies de mamíferos, que se ven afectados por la mediación de los niveles de la enzima p38.

Los compuestos de la presente invención se pueden ensayar para evaluar su actividad como inhibidores de las enzimas p-38 α/β y TNF- α utilizando los ensayos que se describen a continuación, o variaciones de los mismos que están dentro del nivel de experto habitual en la materia. Los compuestos descritos en los ejemplos en el presente documento han mostrado actividad como inhibidores de las enzimas p-38 α/β y TNF- α .

Ensayos biológicos

Generación de p38 quinasas

Se clonaron mediante PCR secuencias de ADNc de las isoenzimas humanas p38- α , β y γ . Estas secuencias de ADNc se pueden subclonar en el lector de expresión pGEX (Pharmacia). La proteína de fusión GST-p38 se expresa en *E. Coli* y se purifica a partir de sedimentos bacterianos mediante cromatografía de afinidad usando glutatión agarosa. La proteína de fusión de la p38 se activa mediante la incubación con MKK6 activa de forma constitutiva. La p38 activa se separa de MKK6 mediante cromatografía de afinidad. La MKK6 activa de forma constitutiva se genera de acuerdo con Raigneaud *et al.* [*Mol. Cell. Biol.*, 1247-1255 (1996)].

Producción de TNF- α mediante células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) estimuladas con LPS

Se obtiene sangre humana completa heparinizada a partir de voluntarios sanos. Se purifican las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) a partir de la sangre humana completa mediante centrifugación por gradiente de densidad en Ficoll-Hypaque y se suspenden de nuevo con una concentración de 5×10^6 /ml en un medio de ensayo (medio RPMI que contiene suero bovino fetal al 10%). Se incuban 50 μ l de suspensión celular con 50 μ l del compuesto del ensayo (concentración 4x en el medio de ensayo que contiene DMSO al 0,2%) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos durante 5 minutos a TA. A continuación se añaden 100 μ l de LPS (solución patrón de 200 ng/ml) a la suspensión celular y se incuba la placa durante 6 horas a 37 °C. Tras la incubación, se recoge el medio de cultivo y se almacena a -20°C. La concentración de TNF- α en el medio se cuantifica usando un kit ELISA estándar (Pharmingen-San Diego, CA). Las concentraciones de TNF- α y los valores de CI₅₀ para los compuestos del ensayo (concentración de compuesto que inhibe la producción de TNF- α estimulada por LPS en un 50%) se calcula mediante análisis de regresión lineal.

Ensayo de p38

Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos con fondo en forma de V. El volumen final de ensayo es de 60 μ l preparado a partir de tres adiciones de 20 μ l de la enzima, los sustratos (MBP y ATP) y los compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM y DTT 1 mM). La p38 activada expresada en bacterias se preincuba con los compuestos de ensayo durante 10 min. antes del comienzo de la reacción con los

5 sustratos. La reacción se incuba a 25 °C durante 45 min. y se para con la adición de 5 µl de AEDT 0,5 M a cada muestra. La mezcla de reacción se aspira sobre un filtro prehumedecido usando un dispositivo Skatron Micro96 Cell Harvester (Skatron, Inc.) y a continuación se lava con PBS. A continuación se seca el filtro en un horno microondas durante 1 min, se trata con cera de centelleo MeltiLex A (Wallac), y se realiza la cuenta en un contador de centelleo Microbeta Model 1450 (Wallac). Los datos de inhibición se analizan mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados usando Prizm (Graph Pad Software). La concentración final de los reactivos en el ensayo es ATP, 1 µM; [γ -³³P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma, #M1891), 2 µg/pocillo; p38, 10 nM; y DMSO, 0,3%.

Producción de TNF- α mediante ratones estimulados con LPS

10 Se inyectaron ratones (hembras Balb/c, 6-8 semanas de edad, Harlan Labs; n=8/grupo de tratamiento) por vía intraperitoneal con 50ug/kg de lipopolisacárido (LPS; cepa 0111:B4 de *E coli*, Sigma) suspendido en solución salina estéril. Después de noventa minutos, se sedan los ratones mediante la inhalación de CO₂:O₂ y se tomó una muestra de sangre. Se separa el suero y se analiza para la concentración de TNF-alfa mediante un ensayo ELISA comercial siguiendo las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN).

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

Abreviaturas

Para facilitar la referencia, se emplean las siguientes abreviaturas en el presente documento, incluidos los procedimientos de preparación y los Ejemplos que se muestran a continuación:

20	Ph	= fenil
	Bz	= bencil
	t-Bu	= terc-butil
	Me	= metil
	Et	= etil
25	Pr	= propil
	Iso-P o iPr	= isopropil
	MeOH	= metanol
	EtOH	= etanol
	EtOAc	= acetato de etilo
30	Boc	= terc-butiloxycarbonil
	DCM	= diclorometano
	DCE	= 1,2-dicloroetano
	DMF	= N,N-dimetil formamida
	DMF-DMA	= dimetil acetal de la N,N-dimetil formamida
35	DMSO	= dimetilsulfóxido
	TFA	= ácido trifluoroacético
	THF	= tetrahidrofurano
	HATU	= hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	BOP	= hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio
40	DPPA	= difenilfosforil azida
	KOH	= hidróxido potásico
	K ₂ CO ₃	= carbonato potásico
	POCl ₃	= oxicloruro de fósforo
	EDC o EDCI	= hidrocioruro de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
45	DIPEA	= diisopropiletilamina
	HOBt	= hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	m-CPBA	= ácido m-cloroperbenzoico
	NaH	= hidruro sódico
	NaOH	= hidróxido sódico
50	Pd	= paladio
	Pd/C	= paladio sobre carbono
	min	= minuto(s)
	h	= hora(s)
	l	= litro
55	ml	= mililitro
	µl	= microlitro
	g	= gramo(s)
	mg	= miligramo(s)
	mol	= mol(es)
60	mmol	= milimol(es)
	meq	= miliequivalente

	TA o ta	= temperatura ambiente
	t. ret.	= tiempo de retención para HPLC (minutos)
	sat o sat'd	= saturado
	ac.	= acuoso
5	TLC	= cromatografía en capa fina
	HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
	RP HPLC	= HPLC de fase inversa
	Prep HPLC	= HPLC preparativa de fase inversa
	LC/MS	= cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas
10	MS	= espectrometría de masas
	RMN	= resonancia magnética nuclear
	mp	= punto de fusión

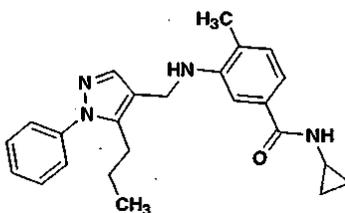
15 **Condiciones de HPLC:** columna Ballistic YMC S5 ODS 4,6 x 50 mm, caudal = 4 ml/min, 4 min. de elución de gradiente lineal (Disolvente de partida en % de B = 0; Disolvente final en % de B = 100), Disolvente A = 10% de MeOH / 90% de H₂O / 0,2% de H₃PO₄. Disolvente B = 90% de MeOH / 10% de H₂O / 0,2%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

20 Las condiciones de HPLC citadas anteriormente se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva excepto cuando se usa el superíndice ^a, en cuyo caso se usan las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex 4,6 x 30 mm; Caudal: 5 ml/min; Tiempo de gradiente: 2 min con 1 min de retención; Longitud de onda de detección: 220 nm; Disolvente de partida: 10% de MeOH-90% de H₂O-0,1% de TFA; y Disolvente final: 90% de MeOH-10% de H₂O-0,1% de TFA.

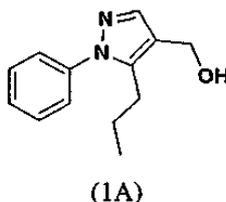
Química con microondas: Las reacciones con microondas se realizaron utilizando el dispositivo Smith Synthesizer disponible comercialmente de Personal Chemistry. Este reactor permite un control preciso de las temperaturas y los tiempos de reacción, y presiones mayores que la atmosférica.

25 La presente invención se describirá adicionalmente a partir de ahora mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferentes de la presente invención. Las purificaciones mediante HPLC se realizaron con columnas C18 de fase inversa (RP) utilizando mezclas de agua y MeOH y TFA como solución tampón. Estos ejemplos son ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Pueden existir otras realizaciones que entren dentro del ánimo y del ámbito de la presente invención según se definen en las reivindicaciones adjuntas.

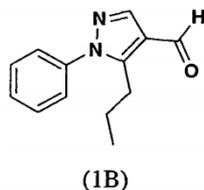
30 Ejemplo 1



Etapa A:



35 A una solución de cloruro de 1-fenil-5-propil-1H-pirazol-4-carbonilo (245 mg, 0,99 mmol) en THF (4 ml), se añadió LAH (1 M, 3 ml, 3,0 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, a continuación se añadieron NH₄Cl sat. ac. y agua y el producto se extrajo con EtOAc para proporcionar (1A) en forma de un gel de color amarillo (228 mg).

Etapa B:

Una mezcla de (1A) (700 mg, 3,2 mmol) y MnO₄ (1,36 g, 194,4 mmol) en THF (10 ml) se agitó a TA durante una noche. La solución se filtró y se concentró para proporcionar (1B) en forma de un gel de color amarillo (598 mg).

5 Etapa C:

A una solución de (1B) (83 mg, 0,20 mmol) e hidrocloreuro de 3-amino-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (45 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) a TA se añadió TFA (0,5 ml). Después de agitar durante 30 min, se añadió Et₃SiH (0,5 ml) y la agitación se continuó durante 2 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. ac., se agitó durante 10 min, a continuación se extrajo con EtOAc, y se concentró para proporcionar el Ejemplo 1 en forma de un sólido de color blanco después de re-cristalización en DCM (0,032 g, 41%). HPLC t. ret. (min): 3,05, MW: 388,5. LCMS [M+H]⁺ = 389,1.

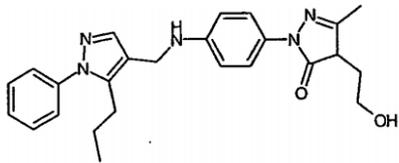
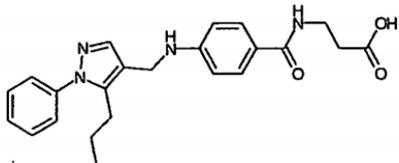
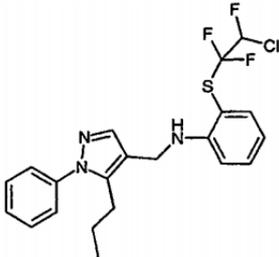
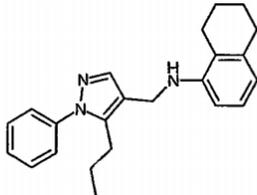
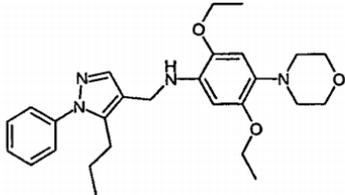
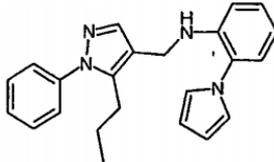
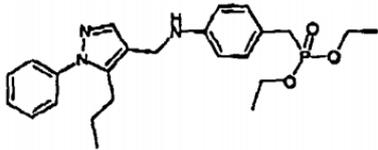
Ejemplos 2-16

Los siguientes ejemplos mostrados en la Tabla 1 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 1. En uno o más ejemplos en el presente documento, el aldehído intermedio (1B) puede reaccionar con bromuro de metil magnesio seguido de oxidación con MnO₂ para proporcionar una cetona, que posteriormente puede experimentar una aminación reductora como se describe en el Ejemplo 1 para obtener el compuesto de Fórmula (I).

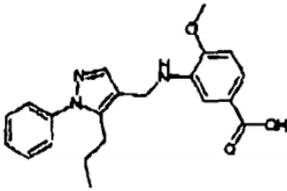
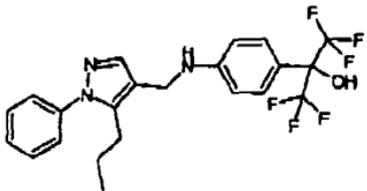
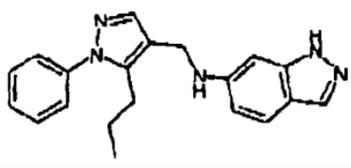
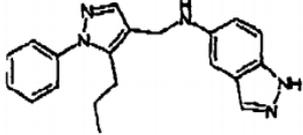
Tabla 1

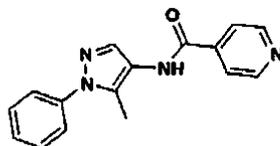
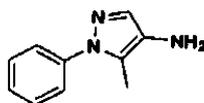
<u>Ejemplo N°</u>	<u>Estructura</u>	<u>Tiempo de HPLC (min.)</u>	<u>MS (M⁺)</u>
2		3,30	416,1
3		2,30	375,1
4		3,33	499,2

(continuación)

Ejemplo Nº	Estructura	Tiempo de HPLC (min.)	MS (M⁺)
5		2,60	432,2
6		2,94	407,2
7		4,08	440,1
8		3,30	346,2
9		2,79	465,3
10		3,79	357,2
11		2,84	442,2

(continuación)

<u>Ejemplo N°</u>	<u>Estructura</u>	<u>Tiempo de HPLC (min.)</u>	<u>MS (M⁺)</u>
12		2,88	366,2
13		3,67	458,2
14		2,58	332,1
15		2,09	332,1
16		2,53	331,1

Ejemplo 18 (Ejemplo de referencia)5 Etapas A:**(18A)**

10 A una solución de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,87 g, 4,63 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió Et₃N (1,7 ml, 11,6 mmol) y DPPA (2,54 ml, 11,6 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 24 h, se añadió alcohol terc-butílico (1,47 ml, 13,9 mmol) y la agitación se continuó a 80 °C durante una noche. Se añadió agua, y la reacción se enfrió a TA durante 1 h. El carbamato intermedio se extrajo con EtOAc. Después de la concentración de los productos orgánicos, se obtuvo un gel de color amarillo (3 g), que se usó sin purificación adicional. El carbamato

intermedio se disolvió en THF (10 ml) y se añadió HCl/Et₂O (10 ml). Después de agitar durante 2 h a 35 °C se evaporaron los disolventes. Se añadió DCM al residuo en bruto con agitación vigorosa y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar (**18A**) en forma de un sólido de color blanco (268 mg).

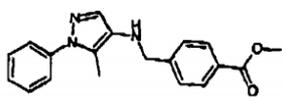
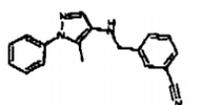
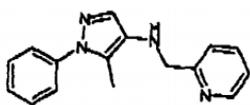
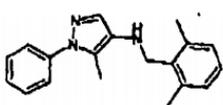
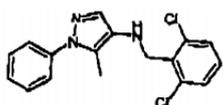
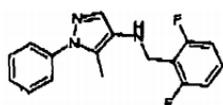
Etapa B:

- 5 A una solución de pirazol (**18A**) (0,025 g, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) se añadió hidrocloreuro de cloruro de isonicotinoilo (0,025 g, 0,14 mmol) y DIPEA (0,054 ml, 0,38 mmol). Después de agitar a TA durante una noche, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar (**18**) en forma de un sólido de color amarillo (0,028 g). HPLC t. ret. (min): 1,75, MW: 278,3. LCMS [M+H]⁺ = 279,2.

10 **Ejemplos 26,27 y 33-36**

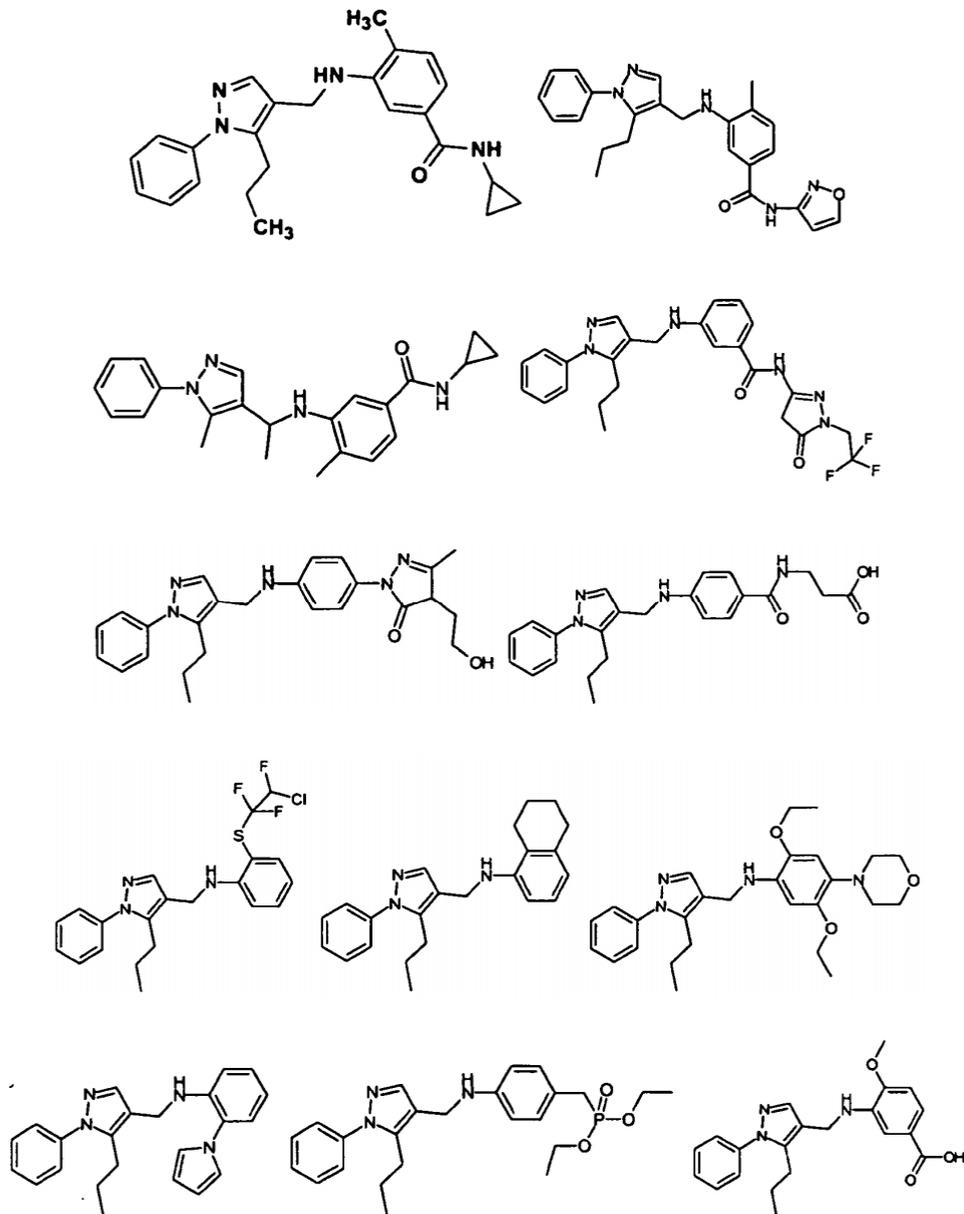
Los siguientes ejemplos mostrados en la Tabla 2 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 18.

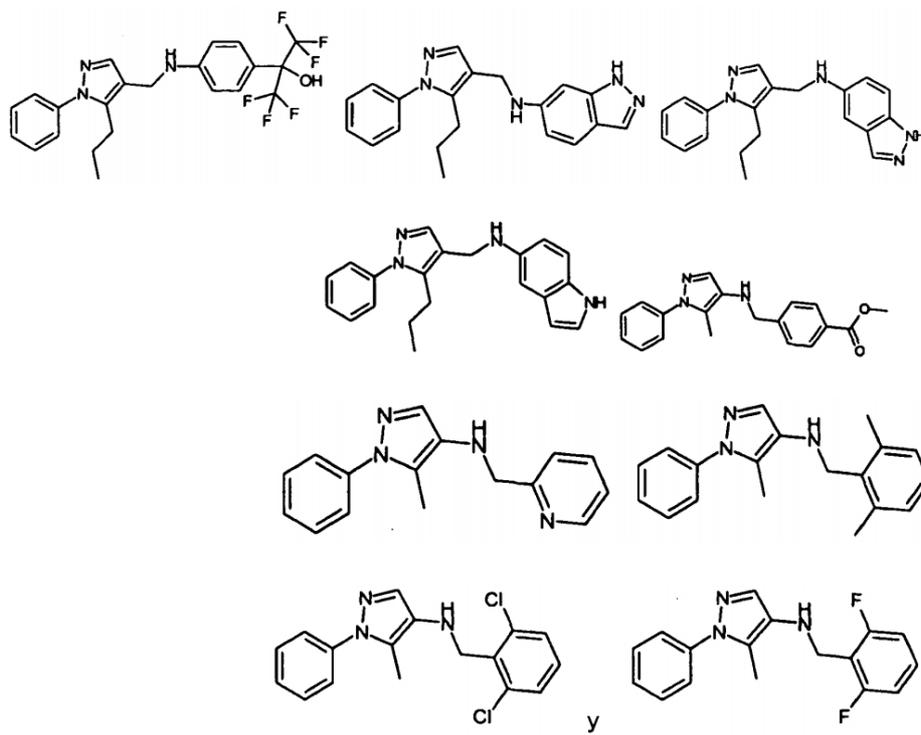
Tabla 2

<u>Ejemplo N°</u>	<u>Estructura</u>	<u>Tiempo de HPLC (min.)</u>	<u>MS (M⁺)</u>
26		2,04	322,1
27		1,80	289,2
33		1,24	265,2
34		2,46	292,1
35		2,95	332,0
36		2,24	300,1

REIVINDICACIONES

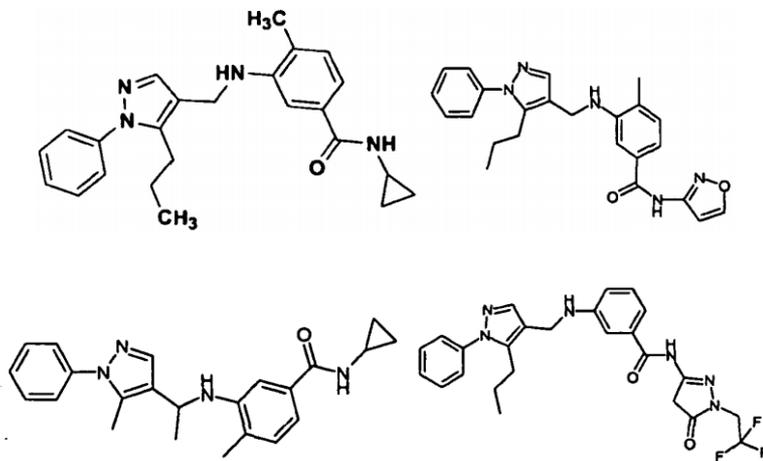
1. Un compuesto seleccionado entre:

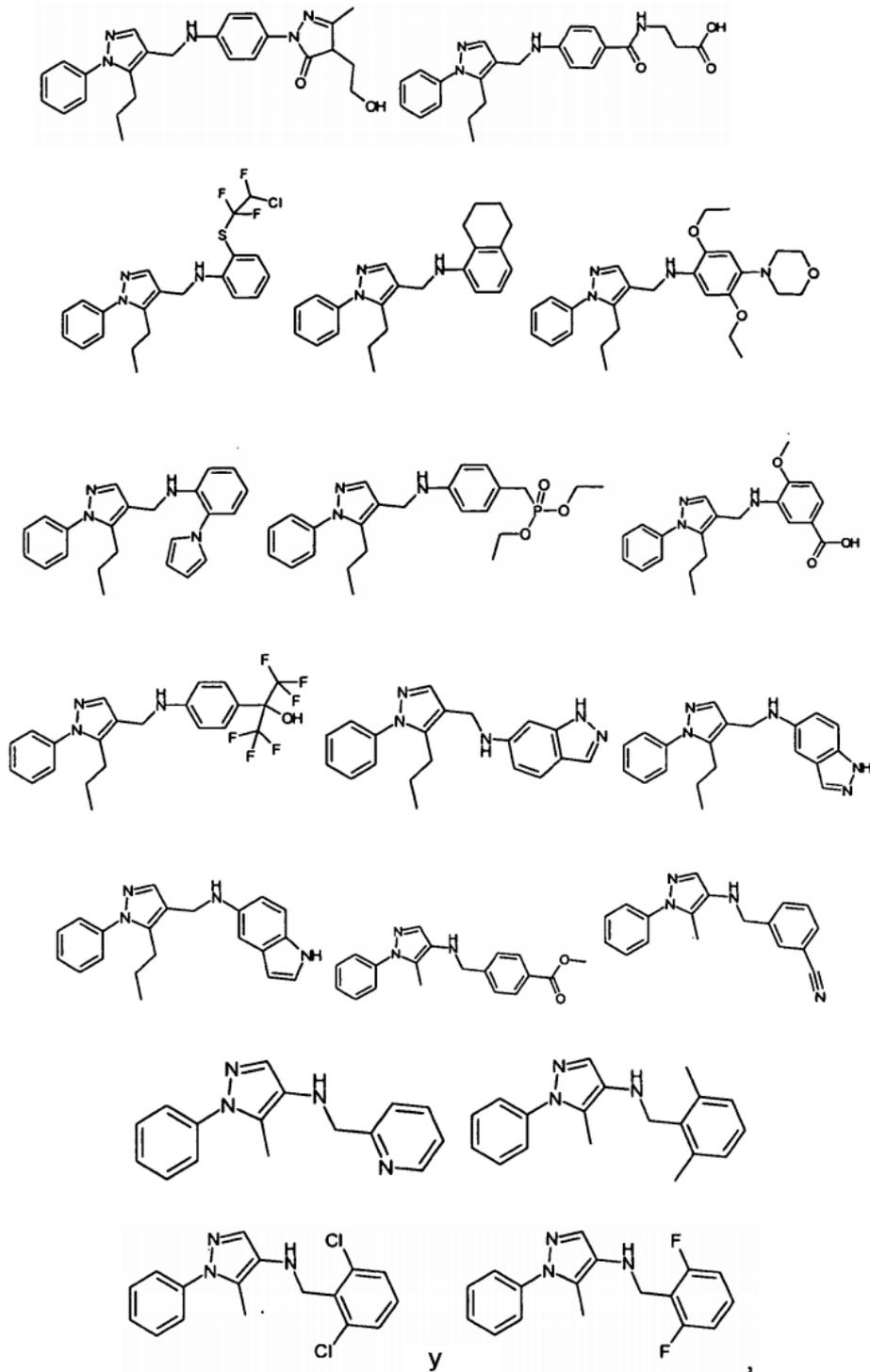




o una sal, hidrato, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto seleccionado entre





o una sal, solvato, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal, solvato, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal, solvato, estereoisómero o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en la que el trastorno inflamatorio está seleccionado entre el grupo que consiste en asma, síndrome de distrés respiratorio en adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto frente a huésped, aterosclerosis, dolor, y artritis incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis gotosa y osteoartritis.