

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 780**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04794238 .8**  
96 Fecha de presentación: **06.10.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1675552**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

54 Título: **Preparación de azabencimidazoles 1,6-disustituídos como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:  
**06.10.2003 US 508894 P**  
**23.12.2003 US 531949 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.10.2012**

73 Titular/es:  
**GlaxoSmithKline LLC**  
**One Franklin Plaza 200 North 16th Street**  
**Philadelphia, PA 19102, US**

72 Inventor/es:  
**LEE, Dennis;**  
**STAVENGER, Robert A.;**  
**GOODMAN, Krista B.;**  
**HILFIKER, Mark A.;**  
**CUI, Haifeng y**  
**VIET, Andrew Q.**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 387 780 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

Preparación de azabencimidazoles 1,6-disustituidos como inhibidores de quinasas

Una familia de enzimas de gran importancia es la familia de las proteínas quinasas. En la actualidad, se conocen alrededor de 500 proteínas quinasas diferentes. Las proteínas quinasas sirven para catalizar la fosforilación de una cadena lateral de aminoácidos en diversas proteínas mediante la transferencia del  $\gamma$ -fosfato del complejo de ATP-Mg<sup>2+</sup> a dicha cadena lateral de aminoácidos. Estas enzimas controlan la mayoría de los procesos de señalización en el interior de las células, rigiendo así la función, el crecimiento, la diferenciación y la destrucción (apoptosis) celular a través de la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los residuos de serina, treonina y tirosina de las proteínas. Algunos estudios han demostrado que las proteínas quinasas son reguladores clave de muchas funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, la regulación transcripcional, la movilidad celular y la división celular. También se ha observado que varios oncogenes codifican proteínas quinasas, lo que sugiere que las quinasas desempeñan un papel en la oncogénesis. Estos procesos están muy regulados, a menudo por vías complejas engranadas en las que cada quinasa será regulada por una o más quinasas. Por consiguiente, la actividad anómala o inadecuada de las proteínas quinasas puede contribuir a la aparición de estados patológicos asociados con dicha actividad quinasa anómala. Debido a su relevancia fisiológica, a su variedad y a su ubicuidad, las proteínas quinasas se han convertido en una de las familias de enzimas más importantes y ampliamente estudiadas en la investigación bioquímica y médica.

La familia de las enzimas proteínas quinasas se clasifica generalmente en dos subfamilias principales: las proteínas tirosina quinasas y las proteínas serina/treonina quinasas, en base al residuo de aminoácido que fosforilan. Las serina/treonina quinasas (PSTK) incluyen las proteínas quinasas dependientes del AMP cíclico y del GMP cíclico, la proteína quinasa dependiente del calcio y de los fosfolípidos, las proteínas quinasas dependientes del calcio y de la calmodulina, las caseína quinasas, las proteínas quinasas del ciclo de división celular y otras. Estas quinasas son generalmente citoplásmicas o están asociadas con las fracciones de partículas de células, posiblemente mediante proteínas de anclaje. La actividad anómala de las proteínas serina/treonina quinasas se ha implicado o se sospecha que está implicada en una serie de patologías tales como artritis reumatoide, psoriasis, choque séptico, pérdida de masa ósea, muchos tipos de cáncer y otras enfermedades proliferativas. Por consiguiente, las serina/treonina quinasas y las vías de transducción de señales de las que forman parte son objetivos importantes para el diseño de fármacos. Las tirosina quinasas fosforilan los residuos de tirosina. Las tirosina quinasas desempeñan un papel igualmente importante en la regulación celular. Entre estas quinasas se incluyen varios receptores de moléculas tales como factores de crecimiento y hormonas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el receptor de la insulina, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros. Hay estudios que indican que muchas tirosina quinasas son proteínas transmembrana con sus dominios receptores situados en el exterior de la célula y sus dominios quinasa en el interior. También se está trabajando mucho en la identificación de moduladores de las tirosina quinasas.

Un sistema de transducción de señales muy importante utilizado por las células es el de las vías de señalización de RhoA. RhoA es una pequeña proteína de unión a GTP que se puede activar mediante varios estímulos extracelulares, tales como factor de crecimiento, hormonas, estrés mecánico, cambio osmótico, así como alta concentración de metabolitos como la glucosa. La activación de RhoA implica la unión a GTP, la alteración de la configuración, la modificación posterior a la traducción (geranilgeranilización y farnesilación) y la activación de su actividad GTPasa intrínseca. La RhoA activada es capaz de interactuar con varias proteínas efectoras incluyendo las proteínas ROCK (ROCK1 y ROCK2, también denominadas en lo sucesivo "ROCK") y de transmitir señales en el citoplasma celular y el núcleo.

ROCK1 y 2 constituyen una familia de quinasas que se pueden activar mediante el complejo RhoA-GTP mediante la asociación física. Las ROCK activadas fosforilan una serie de sustratos y desempeñan papeles importantes en funciones celulares fundamentales. Los sustratos de ROCK incluyen la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de la miosina (MBS, también denominada MYPT1), aducina, moesina, la cadena ligera de la miosina (MLC), la quinasa LIM, así como el factor de transcripción FHL. La fosforilación de estos sustratos modula la actividad biológica de las proteínas y, por lo tanto, proporciona un medio para alterar la respuesta celular a los estímulos externos. Un ejemplo bien documentado es la participación de ROCK en la contracción del músculo liso. Tras la estimulación mediante fenilefrina, el músculo liso de los vasos sanguíneos se contrae. Hay estudios que han demostrado que la fenilefrina estimula los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y conduce a la activación de RhoA. La RhoA activada estimula a su vez la actividad de la quinasa ROCK1 que, a su vez, fosforila MBS. Dicha fosforilación inhibe la actividad enzimática de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina y aumenta la fosforilación de la propia cadena ligera de la miosina mediante una quinasa de cadena ligera de miosina dependiente del calcio (MLCK) y, por consiguiente, aumenta la contractibilidad del haz de miosina-actina, lo que conduce a la contracción del músculo liso. A veces, este fenómeno también se denomina sensibilización al calcio. Además de la contracción del músculo liso, se ha observado que las ROCK están implicadas en las funciones celulares, incluyendo apoptosis, migración celular, activación transcripcional, fibrosis, citoquinesis, inflamación y proliferación celular. Además, en las neuronas, ROCK desempeña un papel fundamental en la inhibición del crecimiento axonal mediante factores inhibidores asociados a la mielina, tales como la glucoproteína asociada a la mielina (MAG). La actividad de ROCK también media en el colapso de los conos de crecimiento de las neuronas en desarrollo. Se cree que ambos procesos están mediados por la fosforilación inducida por ROCK de sustratos, tales como la quinasa LIM y la fosfatasa de la cadena ligera de la

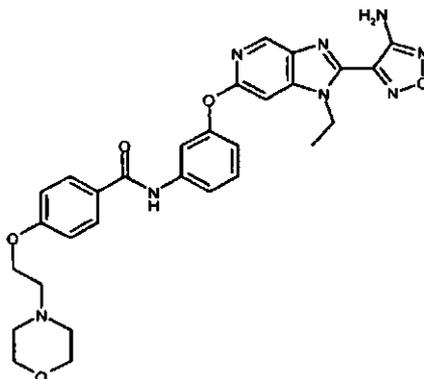
miosina, que resulta en el aumento de la contractibilidad del sistema neuronal de actina-miosina.

El documento WO 03/080610 (Glaxo Group Ltd) revela derivados de imidazopiridina como inhibidores de las quinasas, en particular, como inhibidores de MSK-1 y/o Rock 1 y/o 2.

- 5 Los presentes inventores han descubierto nuevos compuestos de azabencimidazol que son inhibidores de la actividad de ROCK y muestran una selectividad interesante frente a otras proteínas quinasas. Dichos derivados son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad inapropiada de las proteínas ROCK.

### Descripción detallada de la invención

Así pues, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I)



- 10 *N*-(3-([2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-6-il]oxi)fenil)-4-([2-(4-morfolinil)etil]oxi)benzamida.

Se ha sugerido el uso de los inhibidores de las ROCK en los tratamientos de una variedad de enfermedades. Se incluyen enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica y congestiva, angina isquémica, hipertrofia cardíaca y fibrosis, restenosis, insuficiencia renal crónica y aterosclerosis. Además, debido a sus propiedades relajantes musculares, también son adecuados para el asma, las disfunciones eréctiles masculinas, la disfunción sexual femenina y el síndrome de vejiga hiperactiva. Se ha demostrado que los inhibidores de las ROCK poseen propiedades anti-inflamatorias. De esta forma, se pueden usar como tratamiento para enfermedades neuroinflamatorias tales como apoplejía, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y dolor inflamatorio, así como otras enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Crohn. Además, en base a sus efectos inductores del brote neurítico, los inhibidores de las ROCK podrían ser fármacos útiles para la regeneración neuronal, induciendo un nuevo crecimiento axonal y a la reconexión axonal a través de las lesiones del SNC. Por tanto, es probable que los inhibidores de las ROCK sean útiles en el tratamiento regenerador (recuperación) de trastornos del SNC, tales como lesión de la médula espinal, lesión neuronal aguda (apoplejía, lesión traumática del cerebro), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos. Dado que los inhibidores de las ROCK reducen la proliferación celular y la migración celular, podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer y la metástasis tumoral. Además, hay pruebas que sugieren que los inhibidores de las ROCK inhiben la reorganización citoesquelética tras una invasión viral, y por lo tanto, también tienen un posible valor terapéutico en las aplicaciones anti-virales y anti-bacterianas. Los inhibidores de las ROCK también son útiles para el tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes.

30 Preferentemente, los inhibidores de las ROCK son útiles en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca crónica y congestiva, la angina isquémica, el asma, la disfunción eréctil masculina, la disfunción sexual femenina, la apoplejía, las enfermedades inflamatorias del intestino, la lesión de la médula espinal, el glaucoma y la metástasis tumoral.

35 Más preferentemente, los inhibidores de las ROCK son útiles en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca crónica y congestiva, y la angina isquémica.

40 Como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo tratado, por ejemplo, por un investigador o clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, se traduzca en un mejor tratamiento, la curación, la prevención o la mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad del avance de una enfermedad o de un trastorno. La expresión también engloba cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "derivado fisiológicamente funcional" se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida, que tras

su administración a un mamífero sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Dichos derivados son evidentes para los expertos en la técnica, sin la necesidad de realizar experimentación, y con referencia a las enseñanzas de "Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery", 5ª edición, Vol. 1: "Principles and Practice", que se incorpora en la presente memoria en lo referente a los derivados fisiológicamente funcionales.

Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I), o una sal o un derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes a los efectos de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferentemente, el disolvente usado es agua.

Comúnmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales del compuesto de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido derivadas de un nitrógeno en un sustituyente del compuesto de fórmula (I). Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, *N*-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiyoduro, trimetilamonio y valerato. Hay otras sales que no son farmacéuticamente aceptables que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención y éstas constituyen un aspecto adicional de la invención.

Aunque, para uso en terapia, es posible administrar como el producto químico en bruto cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de fórmula (I), así como sales, solvatos y sus derivados fisiológicamente funcionales, el ingrediente activo se puede presentar como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto de la fórmula (I), y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, son como se describen anteriormente. El/los vehículo/s, diluyente/s o excipiente/s deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con el resto de ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar el compuesto de la fórmula (I), o sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente, de 1 mg a 700 mg, más preferentemente, de 5 mg a 100 mg del compuesto de la fórmula (I), en función de la afección que se vaya a tratar, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se indica anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar a la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, mezclando el ingrediente activo con el/los vehículo/s o excipiente/s.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral se pueden presentar como unidades diferenciadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para una administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo triturado de manera similar, tal como un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y un agente colorante.

Las cápsulas se fabrican mediante la preparación de una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y el llenado de cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir deslizantes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente de desintegración o solubilización, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento al ingerir la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, la granulación o el pegado, añadiendo un lubricante y un disgregante, y el prensado en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o una base según lo descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, pirrolidona polivinílica, un retardante de soluciones, tal como parafina, un acelerador de la reabsorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular mediante la humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y el prensado a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, se puede procesar la mezcla en la máquina de comprimidos, produciéndose bloques de forma irregular rotos en gránulos. Se pueden lubricar los gránulos para evitar que se peguen a los moldes de formación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. Luego, la mezcla lubricada se comprime en forma de comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte suelto y comprimirlos en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o pegado. Se puede proporcionar una cubierta protectora transparente u opaca que consista en una cubierta sellante de goma laca, una cubierta de azúcar o un material polimérico y una cubierta brillante de cera. Se pueden añadir colorantes a estas cubiertas para distinguir las diferentes unidades de dosis.

Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosis unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y polioxietilensorbitoléteres, conservantes, aromatizantes, tales como esencia de menta, o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosis unitarias para una administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, mediante el revestimiento o la introducción de material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales, los solvatos y sus derivados fisiológicamente funcionales también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

El compuesto de fórmula (I) y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales también se pueden administrar usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que las moléculas del compuesto están acopladas. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilenoóxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polepsilón caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica se pueden presentar como parches diferenciados destinados a permanecer en contacto directo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar desde el parche mediante iontoforesis como se describe en general en "Pharmaceutical Research", 3(6), 318 (1986).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizados, aerosoles o aceites.

Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en forma de pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base bien de parafina o de pomada hidromiscible. Alternativamente, el ingrediente activo se

puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a las administraciones tópicas en el ojo incluyen gotas para los ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente, un disolvente acuoso.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal se pueden presentar como supositorios o enemas.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo de grano grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra en la manera en la que se realizan las aspiraciones, es decir, mediante la inhalación rápida a través del conducto nasal, manteniendo el recipiente con el polvo cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido para una administración en forma de pulverizado nasal o gotas nasales incluyen soluciones acuosas u oleaginosas del ingrediente activo.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación incluyen polvos o vapores de partículas finas que se pueden generar mediante diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medidas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizado.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, en ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en un estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiera la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, de agua para inyecciones inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y las suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

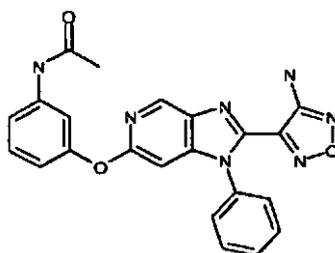
25 Se debe entender que además de los ingredientes mencionados anteriormente en particular, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellas adecuadas para una administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del ser humano o de otro animal, la afección exacta que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, finalmente, se hará según el criterio del médico o veterinario. Sin embargo, una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de colon o de mama, estará generalmente en el intervalo de 0,1 a 35 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, más habitualmente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Así pues, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real diaria sería generalmente 70 a 700 mg y esta cantidad se puede administrar en una sola dosis al día o más habitualmente en una serie (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) de sub-dosis diarias de modo que la dosis diaria total sea la misma. Es posible determinar la cantidad eficaz de una sal o un solvato, o uno de sus derivados fisiológicamente funcionales, como una 40 proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en sí. Se prevé que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento del resto de afecciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden elaborar mediante una variedad de procedimientos, incluyendo la química estándar.

#### Ejemplo de referencia 1

45 ***N***-3-([2-(4-amino-furazan-3-il)-1-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il]oxi)fenil)acetamida



**Etapas 1. 4-Cloro-3-nitropiridina**

A una suspensión de 3-nitro-4-piridinol (20 g, 143 mmol) en tolueno (300 ml), se añadió oxocloruro de fósforo (65,7 g, 429 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente, luego se calentó a reflujo (110°C) durante 16 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente al vacío y se vertió el residuo sobre hielo, luego se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta un pH ~ 10. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica dos veces con agua, seguida una vez de salmuera antes de concentrar hasta obtener un aceite de color marrón que se solidificó al dejarlo en reposo (22,5 g, 99%). EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* 159 [M + H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2. 4-Cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina**

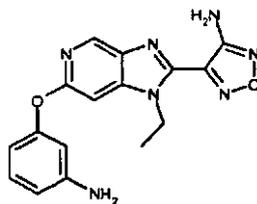
Se enfrió THF (500 ml) hasta -78°C y se condensó NH<sub>3</sub> anhidro (-200 ml) en el THF. Se añadió *t*-butóxido de potasio (71,0 g, 630 mmol) y se dejó calentar la mezcla hasta ~ -35°C. Se enfrió el producto de la Etapa 1 (40,0 g, 250 mmol) hasta 0°C en THF (200 ml) y se añadió una solución de *t*-BuOOH (5M en decano, 50 ml, 250 mmol) durante 5 minutos. Se añadió entonces esta solución en gotas a la solución de KO<sup>*t*</sup>Bu preparada anteriormente durante 1 h, después se agitó durante 2 horas a -35°C y luego se detuvo cuidadosamente con ~50 ml de solución de NH<sub>4</sub>Cl sat. Se dejó ventilar la mezcla y calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche, luego se concentraron los extractos orgánicos, y se acidificó el residuo con una solución de NH<sub>4</sub>Cl y se filtró. Se lavó el sólido con H<sub>2</sub>O fría y se secó, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón oscuro (35 g, 80%).

**Etapas 3. 2,4-Dicloro-5-nitropiridina**

Se suspendió el producto de la Etapa 2 (40,0 g, 229 mmol) en tolueno (300 ml) y se añadió POCl<sub>3</sub> (65 ml, 697 mmol) durante 10 minutos. A continuación, se calentó la mezcla hasta el reflujo durante 6 h, luego se enfrió hasta 60°C y se dejó agitar durante la noche a esa temperatura. Se enfrió la mezcla heterogénea y se concentró. Se basificó cuidadosamente el residuo con solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentró el filtrado, dando un aceite. Se pasó el aceite bruto a través de un tapón de gel de sílice (EtOAc al 50% en hexanos), dando el compuesto del título (32,5 g, 74%) en forma de un aceite naranja que se solidificó al dejarlo en reposo. EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* 194 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 4. 4, 2-Cloro-5-nitro-*N*-fenil-4-piridinamina**

Se añadió el producto de la Etapa 3 (66,5 g, 345 mmol) en THF (400 ml) y trietilamina (50,3 ml, 361 mmol), seguido de anilina (31,4 ml, 345 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a T.A. durante 18 horas. Se añadió agua (1,2 l) en gotas a la solución de color amarillo y se filtró el precipitado formado, se lavó con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O, dando los compuestos del título en forma de cristales de color amarillo (42,8 g). Se concentró el filtrado hasta aproximadamente 1/2 volumen, y se filtró el sólido resultante y se lavó con H<sub>2</sub>O y Et<sub>2</sub>O, dando más compuesto título (18,1 g, 60,9 g total, 71%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,68 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,54 (t, 2H, 7,3 Hz), 7,42 (t, 1H, 7,3 Hz), 7,31 (d, 2H, 7,3 Hz), 6,94 (s, 1H). EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* 250 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 3****4-{6-[(3-Aminofenil)oxi]-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il}-furazan-3-amina****Etapas 1. 2-Cloro-*N*-etil-5-nitro-4-piridinamina**

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo de referencia 1, Etapa 4, partiendo del producto del Ejemplo de Referencia 1, Etapa 3 y etilamina. EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* 202 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2. 1,1-Dimetiletil(3-[[4-(etilamin)-5-nitro-2-piridinil]oxi]fenil)carbamato**

Se trató el producto de la Etapa 1 (1,0 g, 5 mmol) en DMF (23 ml) con 1,1-dimetiletil(3-hidroxi-fenil)carbamato (1,3 g, 6 mmol) y carbonato de potasio (6,9 g, 50 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 80°C durante 3 h, luego se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y luego se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano, proporcionando el compuesto del título (1,26 g, 68%). EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* 375 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 3. 1,1-Dimetiletil(3-[[5-amino-4-(etilamino)-2-piridinil]oxi]fenil)carbamato**

Se hidrogenó el producto de la Etapa 2 (1,26 g; 3,3 mmol) en etanol (20 ml) durante 3 horas en presencia de paladio

sobre carbono al 10% bajo H<sub>2</sub> (344,75 kPa). Tras la filtración del catalizador a través de Kieselguhr, se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el compuesto del título (0,81 g, 70%). EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* 345 [M+H]<sup>+</sup>.

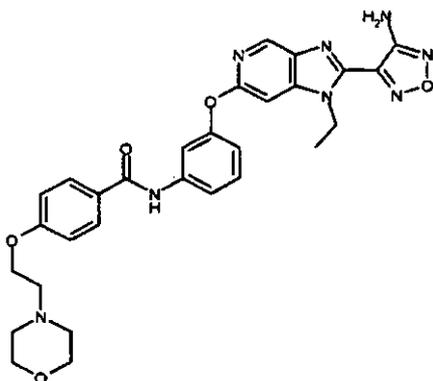
#### Etapa 4. 4-{6-[(3-Aminofenil)oxi]-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il}-furan-3-amina

5 Se calentaron el producto de la Etapa 3 (0,81 g; 2,3 mmol) y cianoacetato de etilo (0,52 g, 4,6 mmol) conjuntamente a 195°C durante 25 minutos. Tras enfriar la mezcla hasta la T.A., se disolvió el residuo en metanol (0,8 ml) y ácido clorhídrico 5N (3 ml). Se trató la mezcla resultante en porciones con nitrito sódico (0,32 g, 4,6 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se ajustó el pH de la mezcla hasta 11 mediante la adición de la solución de hidróxido de sodio al 50% y se añadió una solución al 50% de hidroxilamina en agua (1,6 ml). Se calentó la mezcla a 110°C durante 16 h y se dejó enfriar la reacción hasta la T.A. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua, luego se lavó la fase orgánica con salmuera y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo mediante CLAR, proporcionando el compuesto del título (0,12 g; 15%). EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* 338 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1

#### *N*-(3-{[2-(4-amino-furan-3-il)-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il]oxi}fenil)-4-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi} benzamida

15



#### *N*-(3-{[2-(4-amino-furan-3-il)-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il]oxi}fenil)-4-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi} benzamida

20 Bajo argón, a una suspensión de sal HCl de ácido 4-{[2-(4-morfolinil)etil]oxi}benzoico (3,98 g, 13,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se añadió DMF (40 µl), seguida de cloruro de oxalilo (3,6 ml, 41,4 mmol). Luego se calentó esta mezcla hasta el reflujo hasta que se produjo una solución transparente. Después, se concentró la mezcla de reacción, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se volvió a concentrar. Se añadió una suspensión del producto anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a una suspensión del producto del Ejemplo de referencia 3 (3,96 g, 11,7 mmol) en piridina (30 ml). Entonces se calentó la mezcla hasta 70°C y se destiló el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, luego se agitó durante 1 h. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a la mezcla de reacción enfriada, se agitó durante 15 min y después se filtró, proporcionando una primera cosecha de producto (cosecha 1). Se concentró el filtrado al vacío y se elevó el residuo en EtOAc, se lavó con agua (x 4), salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando la cosecha 2. Se combinaron las cosechas 1 y 2, y se recrystalizaron en MeOH, proporcionando un sólido de color blanco roto (5,54 g, 83%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 11,35 (sa, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, 0,8 Hz), 7,99 (d, 2H, 8,8 Hz), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,37 (t, 1H, 8,0 Hz), 7,12 (d, 2H, 8,8 Hz), 6,95 (s, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 4,70 (c, 2H, 7,2 Hz), 4,53 (sa, 2H), 3,81-3,98 (m, 4H), 3,49-3,58 (m, 4H), 3,18-3,36 (m, 2H), 1,41 (t, 3H, 7,2 Hz). EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* 571 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Análisis de quinasas ROCK:

35 Se determinó la actividad inhibidora de las ROCK usando el dominio de la quinasa ROCK1 recombinante humana (aminoácido 2-543) expresado en células Sf9 (véase el documento WO9967283). Se purificó la enzima usando una columna NTA marcada con His y cromatografía CLAR Source15. El análisis de la actividad de ROCK-1 implicó la incubación con sustrato peptídico y ATP<sup>33</sup>, la posterior incorporación de P<sup>33</sup> al péptido se cuantificó mediante el ensayo de proximidad de centelleo (SPA – Amersham Pharmacia).

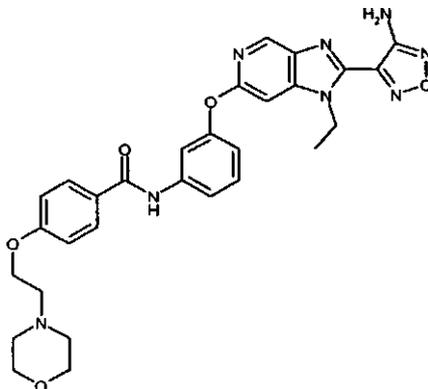
40 Para la determinación de la CI<sub>50</sub>, se disolvieron los compuestos de prueba comúnmente a 10mM en DMSO 100% con una posterior dilución en serie en DMSO al 100%. Se analizaron los compuestos de la manera común en un intervalo de dilución de once puntos con una concentración de análisis de 50µM a 0,8nM en tres diluciones. Se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> mediante un programa informático de ajuste de curvas diseñado a la medida y luego se convirtieron a la escala pCI<sub>50</sub>.

## ES 2 387 780 T3

5 Los análisis se realizaron en placas de 384 pocillos de paredes opacas blancas en un volumen de análisis total de 20 ul. Los análisis contenían: hROCK1 1nM; péptido biotinilado 1uM (biotina-Ahx-AKRRRLSSLRA-CONH<sub>2</sub>); ATP 1uM; 1,85 kBq por pocillo de ATP(-33P); Hepes 25mM, pH 7,4; MgCl<sub>2</sub> 15mM; ASB al 0,015%. Se incubaron las reacciones a 22°C durante 120 minutos, luego se finalizaron mediante la adición de 50 ul de solución que contenía EDTA 60mM y perlas para SPA de PVT con estreptavidina. Se añadieron las perlas para SPA hasta una concentración de 0,14 mg por pocillo. Se dejaron incubar las placas a 22°C durante 10 minutos antes de centrifugar a 1.500 rpm durante 1 minuto. Se cuantificó la incorporación de P<sup>33</sup> mediante recuento de centelleo en un Top-Count de Packard.

**REIVINDICACIONES**

1. El compuesto que es *N*-(3-{[2-(4-Amino-furazan-3-il)-1-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il]oxi}fenil)-4-{[2-4-morfolinil)etil]oxi}benzamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



5 2. Compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en:

10 hipertensión, insuficiencia cardiaca crónica y congestiva, angina isquémica, hipertrofia cardiaca y fibrosis, restenosis, insuficiencia renal crónica, aterosclerosis, asma, disfunciones eréctiles masculinas, disfunción sexual femenina y síndrome de vejiga hiperactiva, apoplejía, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, dolor inflamatorio, artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de Crohn, indicaciones que requieren una regeneración neuronal, que inducen un nuevo crecimiento axonal y la reconexión axonal a través de lesiones del SNC, lesión de la médula espinal, lesión neuronal aguda, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, cáncer, metástasis tumoral, infección viral y bacteriana, glaucoma, resistencia a la insulina y diabetes.

15 3. Compuesto para su uso según la reivindicación 2, en la que la enfermedad se selecciona el grupo que consiste en:

hipertensión, insuficiencia cardiaca crónica y congestiva, angina isquémica, asma, disfunciones eréctiles masculinas, disfunción sexual femenina, apoplejía, enfermedades inflamatorias intestinales, lesión de la médula espinal, glaucoma y metástasis tumoral.

4. Compuesto para su uso según la reivindicación 2 ó 3, en la que la enfermedad es glaucoma.

20 5. Compuesto para su uso según la reivindicación 2 ó 3, en la que la enfermedad se selecciona el grupo que consiste en:

hipertensión, insuficiencia cardiaca crónica y congestiva, angina isquémica.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo adecuado.