

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 948**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 19/10** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03731307 .9**  
96 Fecha de presentación: **16.05.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1507780**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2005**

54

Título: **Compuestos de pirazolo-pirimidina anilina útiles como inhibidores de quinasa**

30

Prioridad:

**20.05.2002 US 382014 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**03.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**03.12.2012**

73

Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543-4000, US**

72

Inventor/es:

**DAS, JAGABANDHU;  
LIU, CHUNJIAN;  
MOQUIN, ROBERT V. y  
LEFTHERIS, KATERINA**

74

Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 391 948 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 pirazolo-pirimidina anilina útiles como inhibidores de quinasa.

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de Estados Unidos n° de serie 60/382.014 presentada el 20 de mayo de 2002.

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirazolo-pirimidina, más particularmente, a compuestos de pirazolo-pirimidina sustituidos con anilina útiles para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención útil para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38 y para inhibir la actividad de la quinasa p38 en un mamífero.

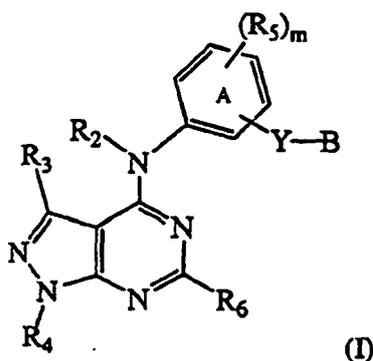
10 Una gran cantidad de citoquinas participan en la respuesta inflamatoria, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . La sobre-producción de citoquinas tales como IL-1 y TNF- $\alpha$  está implicada en una amplia diversidad de enfermedades, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino, la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple, el choque por endotoxinas, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, y el fallo cardíaco congestivo, entre otras [Henry y col., *Drugs Fut.*, 24:1345-1354 (1999); Salituro et al, *Curr. Med. Chem.*, 6:807-823 (1999)]. Evidencias en  
15 pacientes humanos indican que antagonistas proteicos de citoquinas son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como, por ejemplo, el anticuerpo monoclonal contra TNF- $\alpha$  (Enbrel) [Rankin y col., *Br. J. Rheumatol.*, 34:334-342 (1995)], y la proteína de fusión soluble receptor de TNF- $\alpha$ -Fc (Etanercept) [Moreland y col., *Ann. Intern. Med.*, 130:478-486 (1999)].

La biosíntesis de TNF- $\alpha$  sucede en muchos tipos celulares en respuesta a un estímulo externo, tal como, por  
20 ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso o un traumatismo. Los mediadores importantes de la producción de TNF- $\alpha$  son las quinasas de la proteína activada por mitógeno (MAP), y en particular, la quinasa p38. Estas quinasas se activan en respuesta a diversos estímulos de estrés, incluyendo, aunque sin limitación, citoquinas proinflamatorias, endotoxina, luz ultravioleta, y choque osmótico. La activación de p38 requiere la fosforilación dual por quinasas de la MAP quinasa corriente arriba (MKK3 y MKK6) sobre la treonina y la tirosina dentro de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isozimas p38.

Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38- $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$ , y p38 $\delta$ . Las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  se expresan en  
células inflamatorias y son mediadores clave de la producción de TNF- $\alpha$ . La inhibición de las enzimas p38 $\alpha$  y  $\beta$  en células provoca niveles reducidos de la expresión de TNF- $\alpha$ . Además, la administración de inhibidores de p38 $\alpha$  y  $\beta$  en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha demostrado que dichos inhibidores son eficaces en el  
30 tratamiento de esas enfermedades. Por consiguiente, las enzimas p38 tienen un papel importante en procesos inflamatorios mediados por IL-1 y TNF- $\alpha$ . Se describen compuestos que inhiben aparentemente la quinasa p38 y citoquinas tales como IL-1 y TNF- $\alpha$  para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias en las patentes de Estados Unidos n° 6.277.989 y 6.130.235 de Scios, Inc; las patentes de Estados Unidos n° 6.147.080 y 5.945.418 de Vertex Pharmaceuticals Inc; las Patentes de Estados Unidos n° 6.251.914, 5.977.103 y 5.658.903 de Smith-Kline  
35 Beecham Corp.; las Patentes de Estados Unidos n° 5.932.576 y 6.087.496 de G.D. Searle & Co.; el documento WO 00/56738 y el documento WO 01/27089 de Astra Zeneca; el documento WO 01/34605 de Johnson & Johnson; el documento WO 00/12497 (derivados de quinazolina como inhibidores de la quinasa p38); el documento WO 00/56738 (derivados de piridina y pirimidina para el mismo propósito); el documento WO 00/12497 (analiza la relación entre inhibidores de la quinasa p38); y el documento WO 00/12074 (compuestos de piperazina y piperidina  
40 útiles como inhibidores de p38).

La presente invención proporciona compuestos de pirazolo-pirimidina, particularmente, compuestos de pirazolo-pirimidina anilina útiles como inhibidores de quinasa, particularmente las quinasas p38 $\alpha$  y  $\beta$ . Se describen procedimientos para tratar afecciones asociadas con la quinasa p38 así como compuestos de pirrolotriazina útiles para ese propósito en la solicitud de patente de Estados Unidos n° de serie 10/036.293, asignada al presente  
45 cesionario y que tiene inventores comunes con la presente, que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n° 60/249.877, presentada el 17 de noviembre de 2000, y la solicitud provisional de Estados Unidos n° 60/310.561, presentada el 7 de agosto de 2001; y las solicitudes de patente de Estados Unidos n° de serie 60/374.907 y 60/374.938, ambas presentadas el 23 de abril de 2002, también asignadas al presente cesionario y que tienen inventores comunes con la presente. El documento US 3.720.674 se refiere a derivados de 4-amino-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina que tienen propiedades anti-inflamatorias.  
50

La presente invención pertenece a compuestos de fórmula (I), útiles como inhibidores de p38 cinasa,



y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: Y es  $-C(=O)NR_{1-}$ ;

B se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo,  $-C(=O)R_8$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$  y  $-CO_2R_8$ ,

5  $R_1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido;

$R_2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_3$  es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, hidroxilo, metoxi, halógeno, ciano,  $NH_2$  o  $NH(CH_3)$ ;

$R_4$  es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo;

10  $R_5$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alquilo sustituido,  $-C(=O)R_{11}$ ,  $-CO_2R_{11}$ ,  $-S(=O)R_{12}$ ,  $-SO_2R_{12}$ ,  $-SO_3R_{12}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $-C(=O)NR_{11}R_{12}$ ,  $-NR_{11}C(=O)R_{12}$ ,  $-NR_{11}CO_2R_{12}$ ,  $-NR_{11}SO_2R_{12}$ ,  $-SO_2NR_{11}R_{12}$ , cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

$R_6$  se selecciona entre halógeno, ciano, nitro,  $A_1-R_{13}$ ,  $-A_1-O-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-S-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-C(=O)-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-OC(=O)-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-S(=O)-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-SO_2-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-CO_2-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{13}-A_2-R_{14}$ ,  $-A_1-NR_{15}C(=O)-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{15}C(=O)NR_{16}-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{15}CO_2-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{15}SO_2-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{15}SO_2NR_{16}-A_2-R_{13}$  y  $-A_1-C(=O)NR_{15}-A_2-R_{13}$ ;

15  $A_1$  es  $-(CR_{17}R_{18})_r$ ;

$A_2$  es  $-(CR_{19}R_{20})_s$ ;

$R_8$  y  $R_9$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno pueden formar juntos un anillo heteroarilo o heterociclo;

20  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heteroarilo o heterociclo, con la condición de que cuando  $R_{12}$  o  $R_{13}$  se unen a un grupo sulfonilo (como en  $-S(=O)R_{12}$ ,  $-SO_2R_{12}$ ,  $-SO_3R_{12}$ ,  $-A_1-S(=O)R_{13}$ ,  $-A_1-SO_2R_{13}$  y  $-A_1-SO_3R_{13}$ ),  $R_{12}$  y  $R_{13}$  no sean hidrógeno;

$R_{15}$  y  $R_{16}$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-4}$  y aminoalquilo  $C_{1-4}$ ;

25  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  y  $R_{20}$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , amino, alquilamino  $C_{1-4}$  y aminoalquilo  $C_{1-4}$ ;

m es 0, 1 ó 2; y

r y s se seleccionan entre 0, 1, 2, 3 y 4.

30 La invención pertenece adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (I), y al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de p38 cinasa ( $\alpha$  y  $\beta$ ) en un mamífero.

A continuación, se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que se limite de otro modo en casos específicos, de forma individual o como parte de un grupo mayor.

35 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc. Son más preferidos los grupos alquilo inferior, es decir, grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

40 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados entre halógeno, ciano, ceto ( $=O$ ),  $-OR_a$ ,  $-SR_a$ ,  $-NR_aR_b$ ,  $-C(=O)R_a$ ,  $-CO_2R_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_b$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aCO_2R_b$ ,  $-OC(=O)R_a$ ,  $-OC(=O)NR_aR_b$ ,  $-NR_cC(=O)NR_aR_b$ ,  $-SO_2NR_aR_b$ ,  $-NR_aSO_2R_d$ ,  $-SO_2R_d$ ,  $-SO_3R_d$ , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en los que los grupos  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, o alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido con uno, dos o tres de halógeno, hidroxilo, O(alquilo), haloalcoxi, O(fenilo), O(bencilo), nitro, ciano,  $-C(=O)H$ ,  $-CO_2H$ ,  $-C(=O)$ alquilo,  $-CO_2$ alquilo,  $-C(=O)$ cicloalquilo,  $-CO_2$ cicloalquilo,  $-C(=O)$ fenilo,  $-CO_2$ fenilo,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo),  $-N$ (alquilo) $_2$ ,  $-NH$ (cicloalquilo),  $-NH$ (arilo),  $-NH$ (heterociclo),  $-SH$ ,  $-S$ (alquilo),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (alquilo),  $-C(=O)NH$ (cicloalquilo),  $-C(=O)N$ (alquil) $_2$ ,  $SO_2$ (alquilo), fenilo, bencilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterociclo de cuatro a siete miembros, y/o heteroarilo de cinco o seis miembros. El grupo  $R_d$  puede seleccionarse entre los mismos grupos que  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$ , pero no es hidrógeno. Como alternativa, los grupos  $R_a$  y  $R_b$  pueden formar juntos un anillo heterociclo o heteroarilo. Debe

apreciarse que cuando un grupo alquilo sustituido está sustituido con un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo, dichos anillos son como se definen a continuación y, por lo tanto, pueden tener de uno a tres sustituyentes como se expone a continuación en las definiciones para estos términos.

5 Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo seguido de otro grupo nombrado específicamente, por ejemplo, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, el término define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, arilalquilo se refiere a un arilo unido a través de un alquilo, o en otras palabras, un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y al menos un sustituyente que es arilo (por ejemplo, bencilo o bifenilo). "Arilalquilo inferior" se refiere a grupos alquilo sustituidos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y al menos un sustituyente arilo. Debe apreciarse que cuando se hace referencia a un arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilo, los grupos de anillos son como se definen a continuación y, por lo tanto, pueden estar opcionalmente sustituidos, como se define a continuación, y los grupos alquilo pueden tener opcionalmente uno o dos sustituyentes diferentes seleccionados entre los indicados anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

15 Cuando se usa un subíndice junto con un grupo tal como alquilo  $C_{1-4}$ , el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que contendrá el grupo, además de heteroátomos. Por lo tanto, el término hidroxialquilo  $C_{1-4}$  o hidroxialquilo  $C_{1-4}$  se refiere a un grupo alquilo de uno a cuatro átomos de carbono que tiene un sustituyente OH en uno de los átomos de carbono. Como otro ejemplo, el término alquilamino  $C_{1-2}$  se refiere a un grupo alquilamino que tiene uno o dos átomos de carbono, es decir,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$  o  $-NHCH_2CH_3$ .

20 El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Son más preferidos los grupos alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace.

25 El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Son más preferidos los grupos alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace. Un "alqueno sustituido" o "alqueno sustituido" contendrá uno, dos o tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo.

30 El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo,  $\{-CH_2-\}_n$ , en la que n es de 1 a 12, preferentemente 1-8. Son más preferidos grupos alqueno inferior, es decir, grupos alqueno de 1 a 4 átomos de carbono. Las expresiones "alqueno" y "alqueno" se refieren a radicales bivalentes de grupos alqueno y alqueno, respectivamente, como se ha definido anteriormente. Los grupos alqueno, alqueno y alqueno sustituidos pueden tener sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos monovalentes.

35 El término "alcoxi" se refiere al grupo  $OR_e$ , en el que  $R_e$  es alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, heterociclo o cicloalquilo. Por lo tanto, un alcoxi incluye tales grupos como metoxi, etoxi, ciclopropiloxi, pirrolidiniloxi, y sucesivamente. El término "ariloxi" se refiere a los grupos O(arilo) y O(heteroarilo), en los que los arilo y heteroarilo son como se definen a continuación.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido, como se ha definido anteriormente, unido a través de uno o más átomos de azufre ( $-S-$ ), por ejemplo,  $-S(\text{alquilo})$  o  $-S(\text{alquilo sustituido})$ .

40 El término "alquilamino" se refiere a los grupos  $-NHR_f$  y  $NR_fR_g$ , en los que  $R_f$  y  $R_g$  son alquilo o alquilo sustituido como se ha definido anteriormente. "Aminoalquilo" se refiere a un grupo amino unido a través de un alquilo, por ejemplo,  $-(CH_2)_x-NH_2$ . "Alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilamino (es decir,  $-NHR_f$  o  $NR_fR_g$ ) unido a través de un grupo alquilo (por ejemplo,  $-(CH_2)_x-NHR_f$  o  $-(CH_2)_x-NR_fR_g$ ).

45 El término "acilo" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido, como se ha definido anteriormente, unido a través de uno o más grupos carbonilo  $\{-C(=O)-\}$ . Cuando se usa el término acilo junto con otro grupo, como en acilamino, éste se refiere al grupo carbonilo  $\{-C(=O)\}$  unido al segundo grupo nombrado. Por lo tanto, por ejemplo, acilamino se refiere a  $-C(=O)NH_2$  y acilarilo se refiere a  $-C(=O)(\text{arilo})$ .

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

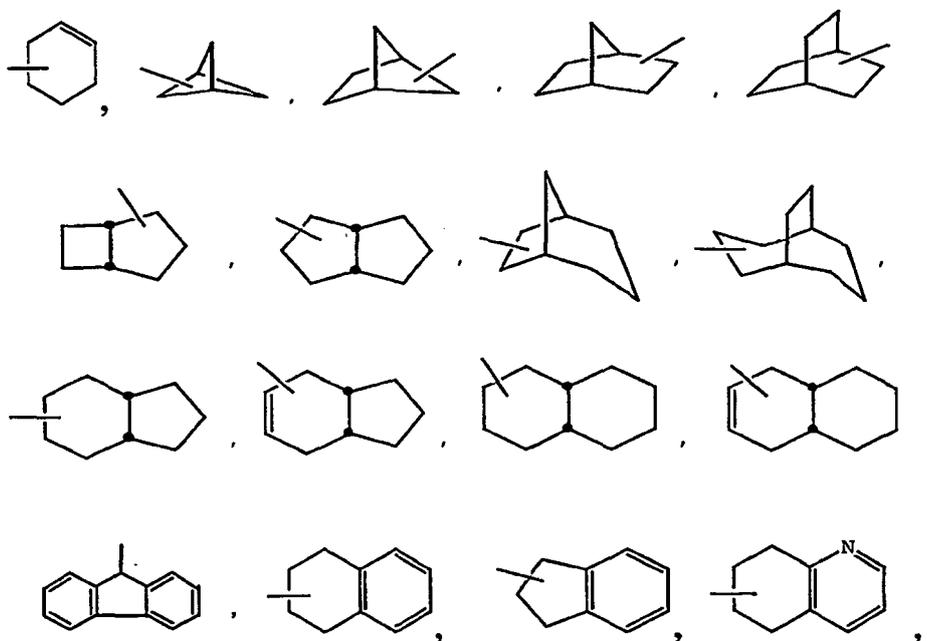
El término carbamilo se refiere al grupo  $C(=O)NR_hR_i$ , en el que  $R_h$  y  $R_i$  pueden seleccionarse entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido.

50 El término "carboxi", cuando se usa solo, se refiere al grupo  $CO_2H$ . "Carboxialquilo" se refiere al grupo  $CO_2R_f$ , en el que  $R_f$  es alquilo o alquilo sustituido, como se ha definido anteriormente.

El término "sulfonamida" o "sulfonamido" se refiere al grupo  $-S(O)_2NR_hR_i$ , en el que  $R_h$  y  $R_i$  son como se han definido anteriormente para carbamilo.

El término "sulfonilo" o "sulfonilo" se refiere al grupo  $-S(O)_{1-2}R_f$ , en el que  $R_f$  es alquilo o alquilo sustituido, como se ha definido anteriormente.

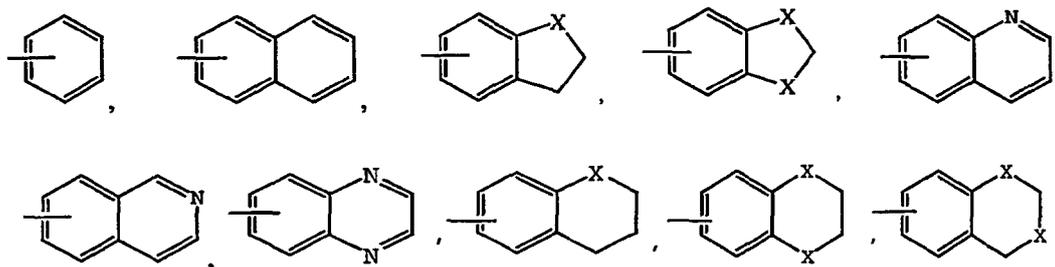
- 5 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos de 3 a 9 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados o parcialmente insaturados. El término "cicloalquilo" incluye dichos anillos carbocíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen un puente carbono-carbono de tres a cuatro átomos de carbono o que tienen 1 ó 2 anillos aromáticos o heterociclo condensados a los mismos. Por lo tanto, el término "cicloalquilo" incluye así, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc., así como



y similares.

- 10 Además, el término "cicloalquilo", a menos que se indique otra cosa, incluye grupos cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados entre (i)  $R_j$ , (ii) ceto ( $=O$ ), y (iii) alquilo  $C_{1-6}$  o alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno a tres de  $R_j$ , en los que  $R_j$  es halógeno, nitro, ciano, haloalquilo, haloalcoxi,  $-O-A-R_k$ ,  $-S-A-R_k$ ,  $-C(=O)-A-R_i$ ,  $-OC(=O)-A-R_k$ ,  $-S(=O)-A-R_k$ ,  $-SO_2-A-R_k$ ,  $-CO_2-A-R_k$ ,  $-NR_j-A-R_k$ ,  $-NR_mC(=O)-A-R_k$ ,  $-NR_mC(=O)NR_n-A-R_k$ ,  $-NR_mCO_2-A-R_k$ ,  $-NR_mSO_2-A-R_k$ ,  $-NR_mSO_2NR_n-A-R_k$ ,  $-SO_2NR_m-A-R_k$ , o  $-C(=O)NR_m-A-R_k$ , fenilo o bencilo sustituido con uno a dos  $R_p$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  sustituido con ceto ( $=O$ ) y/o de uno a dos  $R_p$ , heterociclo monocíclico de cuatro a siete miembros o bicíclico de siete a once miembros sustituido con ceto ( $=O$ ) y/o de uno a dos  $R_p$ , y heteroarilo monocíclico de cinco a seis miembros o heteroarilo bicíclico de nueve o diez miembros sustituido con uno a dos  $R_p$ , en el que  $A$  es  $-(CR_m-R_n)_w$ ;  $w$  es de 0 a 4;  $R_m$  y  $R_n$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, amino y aminoalquilo;  $R_k$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, amino, alquilamino, fenilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterociclo monocíclico de cuatro a siete miembros o bicíclico de siete a once miembros, y heteroarilo monocíclico de cinco a seis miembros o heteroarilo bicíclico de nueve o diez miembros; en el que  $R_k$  a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos  $R_p$ , y  $R_p$  se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ ,  $-O$ (alquilo  $C_{1-4}$ ), halógeno, ciano, nitro,  $-haloalquilo$   $C_{1-4}$ ,  $-O$ (haloalquilo  $C_{1-4}$ ),  $-SH$ ,  $-S$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-SO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-C(=O)H$ ,  $-C(=O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquilo  $C_{1-6}$ ) $_2$ , feniloxi, benciloxi, y/o alquilo inferior sustituido con uno a dos hidroxilo, halógeno, ciano,  $-O$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-O$ (alqueno  $C_{2-4}$ ), amino, alquilamino  $C_{1-4}$ , nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi,  $-S$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-SO_2$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-C(=O)H$ , y/o  $-C(=O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ).

- 30 El término "arilo" se refiere a fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, siendo preferido fenilo, así como dichos anillos que tienen condensado a los mismos un anillo cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación:

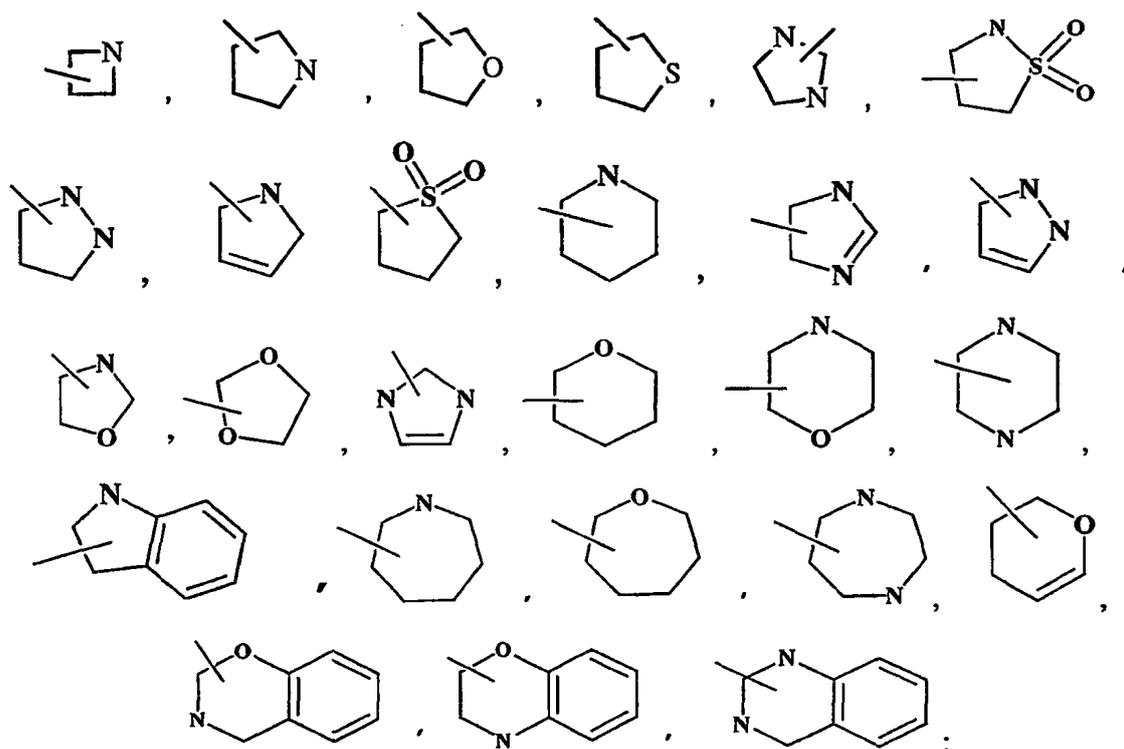


en los que X en cada caso se selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre; y otros sistemas de anillos similares.

Además, el término "arilo" incluye dichos anillos que tienen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre (i)  $R_j$ , y (ii) alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno a dos de  $R_j$  y/o ceto ( $=O$ ), en los que  $R_j$  es como se ha definido anteriormente para cicloalquilo y tiene los diversos sustituyentes opcionales como se ha definido anteriormente para cicloalquilo. Cuando se hace referencia generalmente a un arilo particular, tal como fenilo, debe apreciarse que, a menos que se indique otra cosa, dicho grupo puede tener de otro modo uno, dos o tres sustituyentes como se define para arilo.

El término "carbociclo" o "carbocíclico" se refiere a un grupo cíclico en el que todos los átomos en el anillo son carbono, incluyendo grupos cicloalquilo y arilo sustituidos o sin sustituir, como se define en el presente documento.

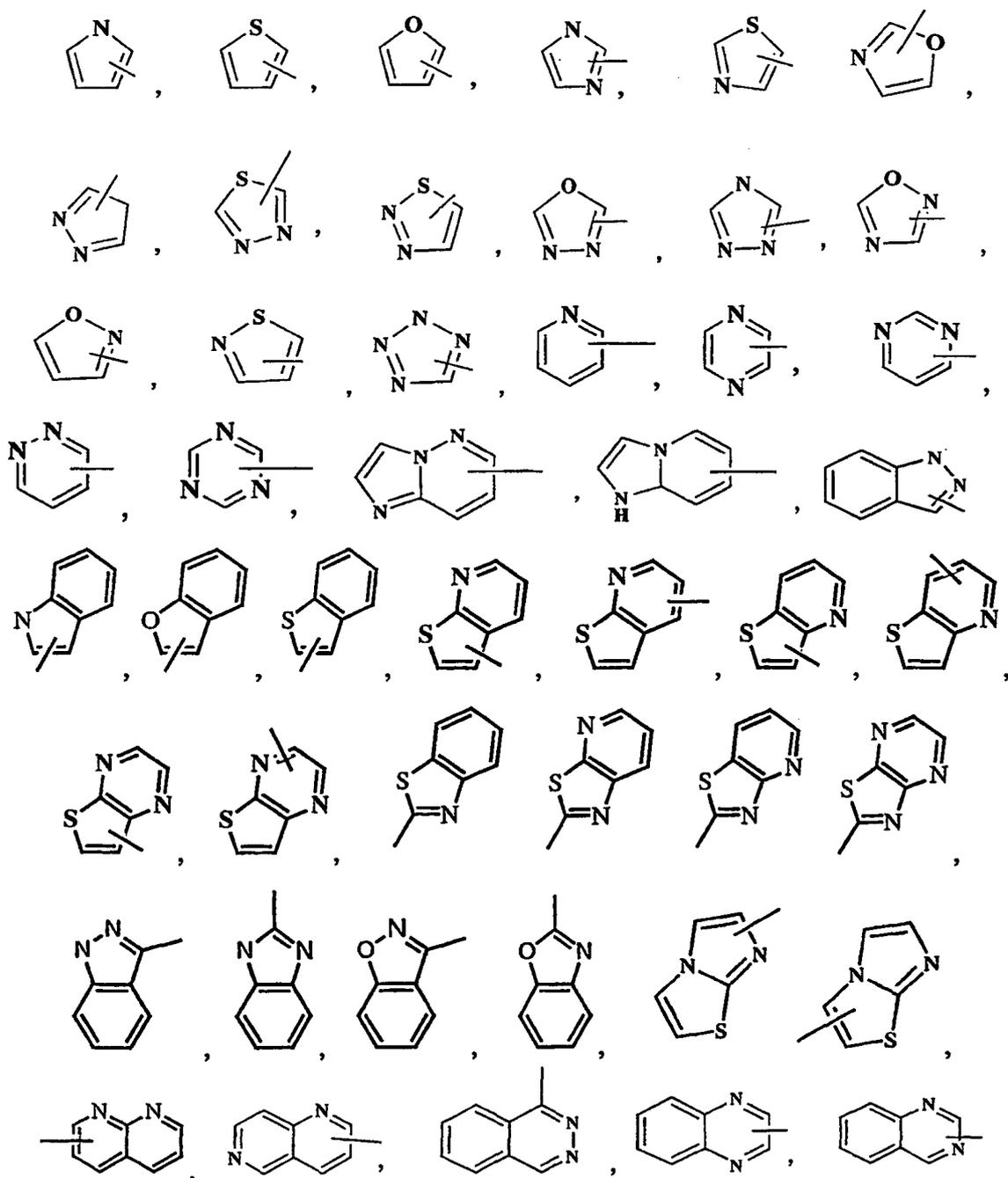
El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a grupos monocíclicos no aromáticos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros, y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menor, y con la condición adicionalmente de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Ventajosamente, los heteroátomos adyacentes no se seleccionarán simultáneamente entre N y O. Los anillos que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados, o insaturados, y pueden estar condensados, puenteados y/o unidos a través de una o más uniones espiro. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. Los grupos heterociclo a modo de ejemplo incluyen, sin limitación:



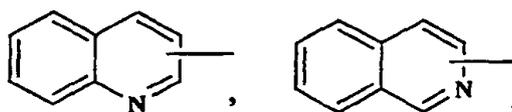
y similares.

El término "heterociclo" incluye anillos heterociclo como se define que contienen uno, dos o tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible seleccionado entre  $R_j$ , ceto (=O), y alquilo  $C_{1-6}$  o alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno a dos de  $R_j$  y/o ceto (=O), en los que  $R_j$  es como se ha definido anteriormente para cicloalquilo y tiene los diversos sustituyentes opcionales como se ha definido anteriormente para cicloalquilo.

- 5 El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros, y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menor, y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, sin limitación:



20



y similares.

5 El término "heteroarilo" incluye adicionalmente tales anillos, como se ha definido anteriormente, que contienen uno, dos o tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno seleccionado entre (i)  $R_j$ , y (ii) alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno a dos de  $R_j$  y/o ceto ( $=O$ ), en los que  $R_i$  es como se ha definido anteriormente para cicloalquilo y tiene los diversos sustituyentes opcionales como se ha definido anteriormente para cicloalquilo. Cuando se hace referencia generalmente a un heteroarilo particular, tal como tienilo o benzotienilo, debe apreciarse que a menos que se indique otra cosa, dichos grupo puede tener, por el contrario, uno, dos o tres sustituyentes como se define para heteroarilo.

10 El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene uno o más sustituyentes halo. Por lo tanto, incluye, por ejemplo, trifluorometilo. El término "perfluorometilo" se refiere a un grupo metilo que tiene dos o tres sustituyentes flúor.

15 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye  $-OCF_3$ .

Cuando se usa el término "insaturado" en el presente documento para hacer referencia a un anillo o un grupo, el anillo o el grupo puede estar completamente insaturado o parcialmente insaturado.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables.

20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas y fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en el aislamiento o purificación de los compuestos de esta invención.

25 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales con metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio con metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Dichas sales pueden formarse como se conoce por los expertos en la técnica.

30 Los compuestos para la Fórmula (I) pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen las formadas con cloruro ácido, bromuro ácido, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido benzenosulfónico, ácido toluenosulfónico y diversos otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbato, salicilatos y similares). Dichas sales pueden formarse como se conoce por los expertos en la técnica. Las formas salinas de los compuestos pueden ser ventajosas para mejorar la velocidad de disolución del compuesto y la biodisponibilidad oral.

Además, pueden formarse zwitteriones ("sales internas").

35 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de acuerdo con la invención incluye todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Incluye las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

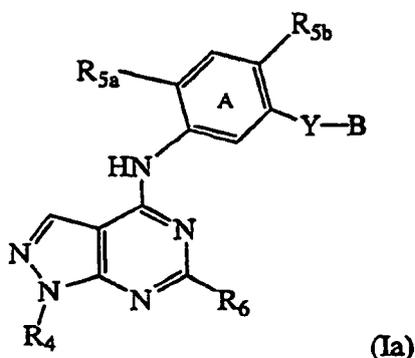
Los compuestos de Fórmula (I) también pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto para la fórmula I) es un profármaco.

45 Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- 50 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 112, pág. 309-396, editado por K. Widder y col. (Academic Press, 1985);  
 b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard, pág. 113-191 (1991);  
 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992).

Se entenderá además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. Se conocen en la técnica generalmente los procedimientos de solvatación.

Compuestos preferidos son aquellos que tienen la fórmula (Ia),



- 5 en la que  
 Y es -C(=O)NH-;  
 B es hidroxilo, alcoxi, o un arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo;  
 10 R<sub>4</sub> es alquilo, alquilo sustituido, o arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 R<sub>5</sub> y R<sub>5b</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 R<sub>6</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, -A<sub>1</sub>-O-A<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, -A<sub>1</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>-A<sub>1</sub>R<sub>14</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo;  
 15 A<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>;  
 A<sub>2</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>;  
 R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido; y  
 20 r y s se seleccionan entre 0, 1, 2, 3 y 4.

Ventajosamente, en los compuestos de (I) en el presente documento, incluyendo la fórmula (Ia), Y es -C(=O)NH-. Particularmente, se prefiere que cuando R<sub>6</sub> es hidrógeno, Y sea -C(=O)NH-.

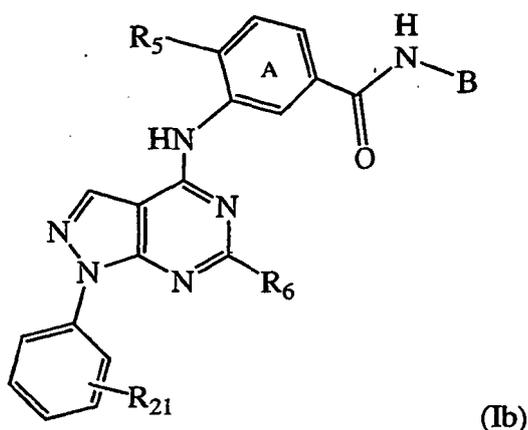
- 25 Ventajosamente, en los compuestos de (I) en el presente documento, incluyendo la fórmula (Ia), B se selecciona entre alcoxi, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heteroarilo o heterociclo), y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, en la que cada R<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno a dos R<sub>7</sub>, y/o en el caso de un anillo no aromático, un grupo ceto (=O); en la que R<sub>7</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, nitro, fenilo, bencilo, fenilo, benciloxi, benciloxi, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, ciclopentilo, ciclohexilo, o heteroarilo o heterociclo cinco o seis miembros; y n es 0, 1, 2 ó 3, más preferentemente 0.

- 30 Ventajosamente, en los compuestos de (I) en el presente documento, incluyendo la fórmula (Ia), R<sub>4</sub> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, más preferentemente fenilo opcionalmente sustituido.

Ventajosamente, en los compuestos de (I) en el presente documento, incluyendo la fórmula (Ia), R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>. Más preferentemente, R<sub>5a</sub> es halógeno o alquilo inferior, más preferentemente cloro o metilo, y R<sub>5b</sub> es hidrógeno.

- 35 Ventajosamente, en los compuestos de (I) en el presente documento, incluyendo la fórmula (Ia), R<sub>6</sub> no es preferentemente hidrógeno. Los compuestos preferidos son aquellos en los que R<sub>6</sub> es alquilo, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sub>13</sub>, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, morfolinilo o diazepinilo, en la que R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, morfolinilalquilo, cicloalquilalquilo C<sub>3-6</sub>, pirrolidinilalquilo, piperidinilalquilo, o juntos forman pirrolidinilo o piperidinilo, en la que cada grupo R<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, alcoxi inferior, amino, aminoalquilo inferior, y alquilamino inferior, y r es 0, 1, 2 ó 3.  
 40

También se prefieren compuestos de fórmula (Ib),



en la que

B se selecciona entre  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-(CH_2)_n$ -(heteroarilo o heterociclo cinco a seis miembros), y  $-(CH_2)_n$ -fenilo, en la que cada  $R_6$  está opcionalmente sustituido con uno a dos  $R_7$ , y en el caso de un anillo no aromático, además de uno a dos  $R_7$ , opcionalmente un grupo ceto ( $=O$ );

$R_5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , o ciano;

$R_6$  es (i)  $-O-(CH_2)_r-R_{13}$  o  $-NR_{13}-(CH_2)_s-R_{14}$ , o (ii) alquilo, morfolinilo, o diazepinil opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, alcoxi inferior, amino y alquilamino;

$R_7$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, ciclopentilo, ciclohexilo, y heteroarilo o heterociclo de cinco o seis miembros;

$R_{13}$  y  $R_{14}$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, morfolinilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , pirrolidinilo, piperidinilo, o juntos forman pirrolidinilo o piperidinilo;

$r$  y  $s$  son 0, 1, 2 ó 3; y

$n$  es 0, 1 ó 2.

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la actividad quinasa p38, y en particular, las isoformas p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ . Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad quinasa p38. Dichas afecciones incluyen enfermedades en las que los niveles de citoquinas están modulados como consecuencia de señalización intracelular mediante p38, y en particular, enfermedades que están asociadas con una sobre-producción de citoquinas IL-1, IL-4, IL-8, y TNF- $\alpha$ . Como se usa en este documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan cualquiera de medidas sensibles y profilácticas o ambas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retardar la aparición de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o patología, y/o para aliviar, mejorar, atenuar, o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia en este documento a inhibición de "quinasa p-38 $\alpha/\beta$ ", esto significa que se inhibe la quinasa p38 $\alpha$  y/o p38 $\beta$ . Por tanto, la referencia a un valor de  $CI_{50}$  para inhibir la quinasa p-38 $\alpha/\beta$  significa que el compuesto tiene dicha eficacia para inhibir al menos una de, o ambas de, las quinasa p38 $\alpha$  y p38 $\beta$ .

En vista de su actividad como inhibidores de la quinasa p-38 $\alpha/\beta$ , los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar afecciones asociadas con p-38 incluyendo, aunque sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades ósea destructivas, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, y enfermedades víricas.

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de células  $\beta$ ; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a infección, formación mieloide, formación de tejido cicatrizal, colitis ulcerosa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico, y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular, y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas

incluyendo infección aguda por hepatitis (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia, y herpes; apoplejía, isquemia de miocardio, isquemia en ataques cardíacos por derrame, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, y afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2.

Además, los inhibidores de p38 de la presente invención inhiben la expresión de proteínas pro-inflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), también conocida como ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, afecciones asociadas a p38 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, cefalea, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, aunque sin limitación, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina, y el virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando se usan en este documento las expresiones "afección asociada a p38" o "enfermedad o trastorno asociado a p38", cada uno pretende abarcar todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitiera detalladamente, así como cualquier otra afección que esté afectada por la actividad quinasa p38.

La presente invención por tanto proporciona composiciones farmacéuticas para tratar dichas afecciones, que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. Los compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar afecciones asociadas a la quinasa p38.

"Otros agentes terapéuticos adecuados" abarca, aunque sin limitación, un agente o agentes seleccionados entre el grupo compuesto por un inmunosupresor, agente anticáncer, agente anti-viral, agente anti-inflamatorio, agente anti-fúngico, antibiótico, compuesto anti-hiperproliferación vascular, agente anti-aritmico, inhibidor de fosfodiesterasa, modulador de la angiogénesis, agente anti-proliferativo, agente anti-tumoral, y/o agente anti-infeccioso. De acuerdo con la presente invención, dicho otro u otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración del compuesto o compuestos de la presente invención.

Ejemplos de otros agentes anti-inflamatorios adecuados con los que pueden usarse los compuestos de la invención incluyen aspirina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) (tales como ibuprofeno y naproxina), inhibidores de TNF- $\alpha$  (tales como tenidap y rapamicina o derivados de los mismos), o antagonistas de TNF- $\alpha$  (por ejemplo, infliximab, OR1384), prednisona, dexametasona, Enbrel®, inhibidores de ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como Naproxen®, Celebrex®, o Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig, antagonistas del ligando CD40, inhibidores de IMPDH, tales como micofenolato (Cell-Sept®), antagonistas de integrina, antagonistas de integrina alfa-4 beta-7, inhibidores de la adhesión celular, antagonistas de interferón gamma, ICAM-1, inhibidores de la síntesis de prostaglandina, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (por ejemplo, priliximab), otros inhibidores de la quinasa de proteína activada por mitógeno p38, inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK), inhibidores de IKK, terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (por ejemplo, Zelmac® y Maxi-K® agentes de apertura tales como los descritos en la patente de Estados Unidos nº 6.184.231 B1), o inhibidores de NF- $\kappa$ B, tales como corticosteroides, calfostina, AISC, imidazo[1,2-A]quinoxalinas 4-sustituidas como se describe en la patente de Estados Unidos nº 4.200.750; interleuquina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico, y otros inmunosupresores; e inhibidores de la traslocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG).

Ejemplos de antibióticos adecuados con los que pueden usarse los compuestos de la invención incluyen ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como anti-ICAM-3, anti-receptor de IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y CD154 (a.k.a. "gp39"), tales como anticuerpos específicos para CD40 y/o CD154, proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y/o CD154/gp39 (por ejemplo, CD40Ig y CD8gp39),  $\beta$ -lactamas (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas y carbopenams); inhibidores de  $\beta$ -lactama y lactamasa (por ejemplo, augumentina); aminoglucósidos (por ejemplo, tobramicina y estreptomycin); macrólidos (por ejemplo, eritromicina y azitromicina); quinolonas (por ejemplo, cipro y tequin); péptidos y deptopéptidos (por ejemplo, vancomicina, synercid y daptomicina) antibióticos basados en metabolitos (por ejemplo, sulfonamidas y trimetoprim); sistemas polianillo (por ejemplo, tetraciclinas y rifampinas); inhibidores de la síntesis de proteínas (por ejemplo, zyvox, clorofenicol, clindamicina, etc.); y antibióticos de clase nitro (por ejemplo, nitrofuranos y nitroimidazoles).

Ejemplos de agentes antifúngicos adecuados con los que pueden usarse los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la pared celular fúngica (por ejemplo, candidas), azoles (por ejemplo, fluoconazol y vericonazol), y alterantes de membrana (por ejemplo, anfotericina B).

Ejemplos de agentes antivirales adecuados para su uso con los compuestos de la invención incluyen inhibidores basados en nucleósidos, inhibidores basados en proteasa, inhibidores del ensamblaje viral, y otros agentes antivirales tales como abacavir.

Otros agentes terapéuticos adicionales con los que pueden usarse los compuestos de la invención incluyen antioxidantes y/o inhibidores de la peroxidación lipídica tales como probucol, BO-653, vitamina A, vitamina E, y AGI-1067; agentes anti-osteoporosis tales como alendronato y raloxifeno; agentes antivirales tales como inhibidores basados en nucleósidos, inhibidores basados en proteasa, e inhibidores del ensamblaje viral; agentes anti-osteoporosis tales como alendronato, risedronato, PTH, fragmento de PTH, raloxifeno, calcitonina, antagonistas del ligando RANK, antagonistas del receptor sensible a calcio, inhibidores de TRAP, moduladores del receptor selectivo de estrógenos (SERM) e inhibidores de AP-1; agonistas esteroideos o no esteroideos del receptor de progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA); inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) que bloquean la hidrólisis de AMPc y/o GMPc incluyendo dipiridamol, cilostazol, sildenafilo, rolipram, denbutilina, teofilina (1,2-dimetil-xantina), y ARIFLO™ (es decir, ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico), o inhibidores de PDE en combinación con agentes anti-plaquetarios; estrategias anticáncer y quimioterapias tales como taxol y/o cisplatino; y agentes antitumorales tales como paclitaxel, adriamicina, epitilonas, cisplatino, y carboplatino.

Los otros anteriores agentes terapéuticos, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o como determinan de otro modo los especialistas en la técnica. De acuerdo con la presente invención, dicho otro u otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos de la invención.

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

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad del tratamiento específico de sitio o cantidad de fármaco a suministrar. Generalmente se prefiere la administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistémico para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden suministrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; de forma sublingual; bucal; parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o de forma liposomal. Pueden administrarse formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Composiciones a modo de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Composiciones a modo de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden suministrarse por vía oral por administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos, o liofilizados. Composiciones a modo de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión 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 pueden añadirse lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y uso.

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

Composiciones a modo de ejemplo para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Composiciones a modo de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas habituales pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención pueden determinarla los especialistas en la técnica, e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la afección particular. Sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por tanto, cuando se usa en este documento el término "paciente", este término pretende incluir todos los sujetos, más preferiblemente especies de mamífero, que están afectados por la mediación de los niveles de la enzima p38.

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos descritos en los ejemplos de esto, se han ensayado en uno o más de los ensayos descritos a continuación y han mostrado actividad como inhibidores de las enzimas p38 $\alpha/\beta$  y TNF- $\alpha$ .

## **Ensayos biológicos**

### **Generación de quinasas p38**

Se clonaron ADNc de las isoenzimas humanas p38 $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  por PCR. Estos ADNc se subclonaron en el vector de expresión pGEX (Pharmacia). Se expresó la proteína de fusión GST-p38 en *E. coli* y se purificó de los sedimentos bacterianos por cromatografía de afinidad usando glutatión agarosa. La proteína de fusión de p38 se activó incubando con MKK6 constitutivamente activa. La p38 activa se separó de MKK6 por cromatografía de afinidad. La MKK6 constitutivamente activa se generó de acuerdo con Raingeaud y col. [Mol. Cell. Biol., 1247-1255 (1996)].

### **Producción de TNF- $\alpha$ por PBMC estimuladas con LPS**

Se obtuvo sangre completa humana heparinizada de voluntarios sanos. Se purificaron las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre completa humana por centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque y se resuspendieron a una concentración de  $5 \times 10^6$ /ml en medio de ensayo (medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 10 %). Se incubaron 50  $\mu$ l de suspensión celular con 50  $\mu$ l de compuesto de ensayo (concentración 4X en medio de ensayo que contenía DMSO al 0,2 %) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos durante 5 minutos a TA. Después se añadieron 100  $\mu$ l de LPS (solución madre de 200 ng/ml) a la suspensión celular y la placa se incubó durante 6 horas a 37 °C. Después de la incubación, se recogió el medio de cultivo y se almacenó a -20 °C. La concentración de TNF- $\alpha$  en el medio se cuantificó usando un kit ELISA convencional (Pharmingen-San Diego, CA). Las concentraciones de TNF- $\alpha$  y los valores de  $CI_{50}$  para los compuestos de ensayo (concentración de compuesto que inhibía la producción de TNF- $\alpha$  estimulada por LPS en un 50 %) se calcularon por análisis de regresión lineal.

### **Ensayo de p38**

Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos con fondo en V. El volumen de ensayo final fue 60  $\mu$ l preparados a partir de tres adiciones de 20  $\mu$ l de enzima, sustratos (MBP y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 50 mM y DTT 1 mM). Se preincubó p38 activado, expresado bacterianamente, con compuestos de ensayo durante 10 min. antes del inicio de la reacción con sustratos. La reacción se incubó a 25 °C durante 45 min. y se terminó añadiendo 5  $\mu$ l de EDTA 0,5 M a cada muestra. La mezcla de reacción se aspiró en una tira de filtro pre-humedecida usando un recolector celular Skatron Micro96 (Skatron, Inc.), después se lavó con PBS. La tira de filtró después se secó en un horno microondas durante 1 min., se trató con cera de centelleo MeltiLex A (Wallac), y se contó en un contador de centelleo Microbeta modelo 1450 (Wallac). Los datos de inhibición se analizaron por regresión de mínimos cuadrados no lineal usando Prism (GraphPadSoftware). La concentración final de reactivos en los ensayos son ATP, 1 mM; [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP, 3 nM; MBP (Sigma, n° M1891), 2  $\mu$ g/pocillo; p38, 10 nM; y DMSO, 0,3 %.

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

Se inyectó por vía intraperitoneal a ratones (Balb/c hembra, 6-8 semanas de edad, Harlan Labs; n=8/grupo de tratamiento) 50  $\mu$ g/kg de lipopolisacárido (LPS; cepa *E coli* 0111:B4, Sigma) suspendido en solución salina estéril. Los ratones se sedaron noventa minutos después por inhalación de CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub> y se obtuvo una muestra de sangre. El suero se separó y se analizó para las concentraciones de TNF-alfa por ensayo ELISA comercial mediante las instrucciones del fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Los compuestos de ensayo se administraron por vía oral en diversos momentos antes de la inyección de LPS. Los compuestos se dosificaron en forma de suspensiones o en forma de soluciones en diversos vehiculos o agentes solubilizantes.

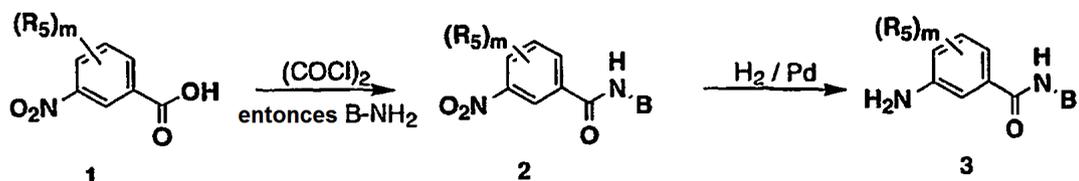
**10 Abreviaturas**

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

	Ph = fenilo
	Bz = bencilo
15	t-Bu = butilo terciario
	Me = metilo
	Et = etilo
	Pr = propilo
	Iso-P = isopropilo
20	MeOH = metanol
	EtOH = etanol
	EtOAc = acetato de etilo
	Boc = terc-butiloxicarbonilo
	DCM = diclorometano
25	DCE = 1,2-dicloroetano
	DMF = dimetil formamida
	DMSO = dimetilsulfóxido
	TFA = ácido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
30	HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio
	KOH = hidróxido potásico
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = carbonato potásico
	POCl <sub>3</sub> = oxicloruro de fósforo
35	EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	DIPEA = diisopropiletilamina
	HOBt= 1-hidroxibenzotriazol hidrato
	m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico
	NaH = hidruro sódico
40	NaOH = hidróxido sódico
	Pd = paladio
	Pd/C = paladio sobre carbono
	min = minuto(s)
	l = litro
	ml = mililitro
45	$\mu$ l = microlitro
	g = gramo(s)
	mg = miligramo(s)
	mol = moles
	mmol = milimol o milimoles
50	mequiv. = miliequivalente
	TA o ta = temperatura ambiente
	T. de ret. = Tiempo de retención de HPLC (minutos)
	sat. = saturado
	ac. = acuoso
55	TLC = cromatografía de capa fina
	HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
	HPLC RP = HPLC de fase inversa
	CL/EM = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
	EM = espectrometría de masas
60	RMN = resonancia magnética nuclear
	p.f. = punto de fusión

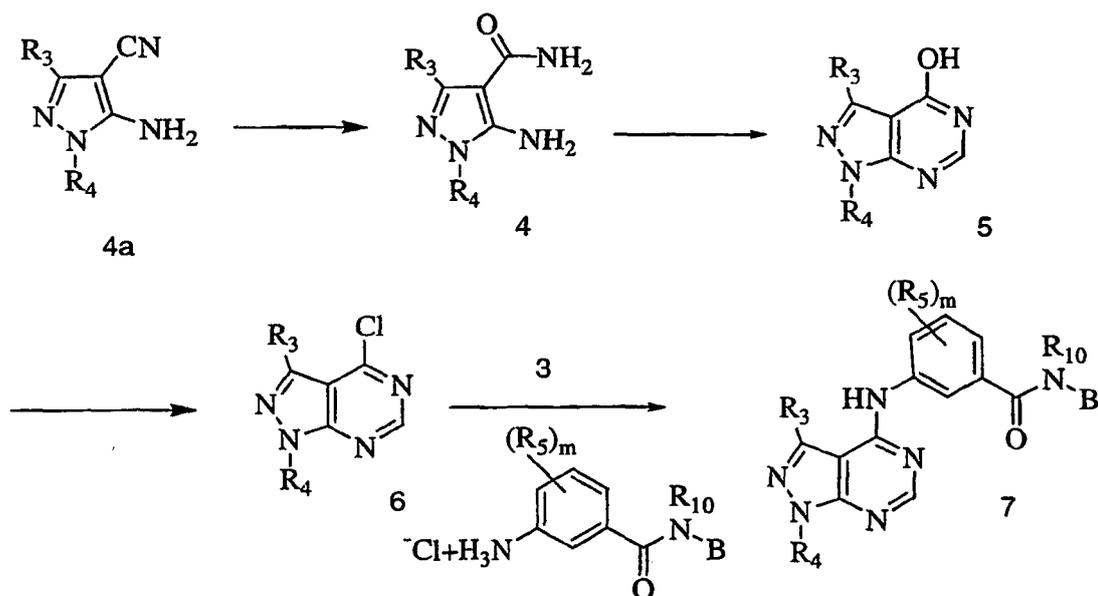
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse generalmente de acuerdo con los siguientes esquemas y el conocimiento de un experto en la técnica, y/o los procedimientos descritos en las solicitudes de patente de Estados Unidos con N° de serie 10/036.293 y/o 09/573.829. En los esquemas, los grupos B, R<sub>3</sub>-R<sub>6</sub> y m son como se describen en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I).

5

**Esquema 1**

10

El compuesto disponible en el mercado (1) puede reaccionar con cloruro de oxalilo con calentamiento y después se concentra al vacío y se hace reaccionar con una amina B-NH<sub>2</sub> en presencia de una base, tal como diisopropilamina, en un disolvente orgánico, tal como DCM para producir el compuesto (2). El compuesto (2) puede hacerse reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd, en un disolvente alcohólico, tal como EtOH, a ta para proporcionar el compuesto (3). Después, el compuesto (3) puede usarse como en el Esquema 2 para producir los compuestos (7) del Esquema 2.

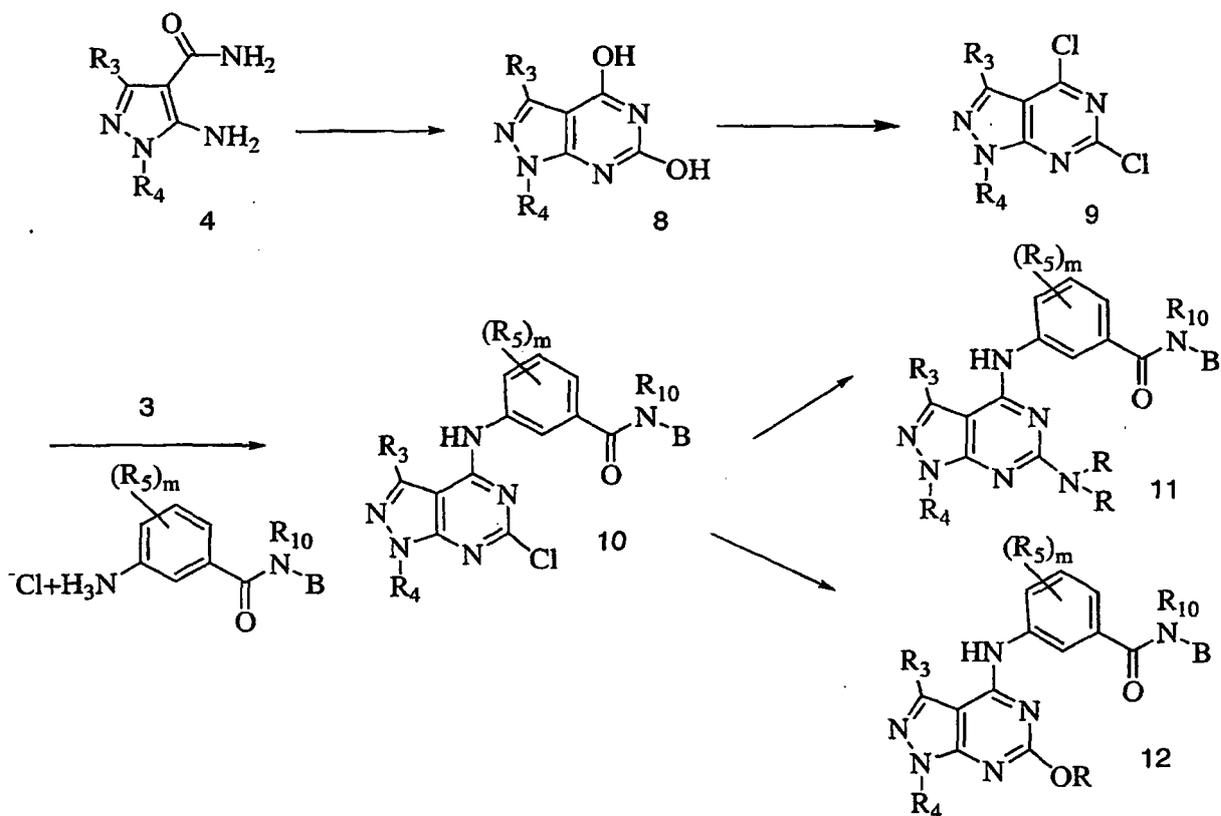
**Esquema 2**

15 El pirazol (4a) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (J. Org. Chem., Vol. 21, en la pág. 1240, [1956]) puede tratarse con ácido sulfúrico conc. a 0 °C a temperatura ambiente para producir el compuesto (4). La reacción del compuesto (4) en formamida a una temperatura elevada produce el compuesto (5) que puede hacerse reaccionar con POCl<sub>3</sub> para producir el compuesto (6). El compuesto (6) puede hacerse reaccionar con el compuesto (3) a temperatura elevada para producir el compuesto (7).

20 El compuesto (3) puede prepararse 1) haciendo reaccionar ácido 4-amino-3-metilbenzoico disponible en el mercado y N-(terc-butoxicarbonil)anhídrido en THF para producir un intermedio de anilina Boc-protégido; 2) haciendo reaccionar el intermedio de anilina con -clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt y DMF seguido de la adición de clorhidrato de metoxiamina y DIPEA para producir un intermedio de N-metoxiamida Boc-protégido; y 3) haciendo reaccionar el intermedio de metoxiamida en una solución de HCl en dioxano para producir el compuesto (3) en forma de una sal clorhidrato. Como alternativa, el compuesto (3) puede prepararse como se ha mostrado en el Esquema 1.

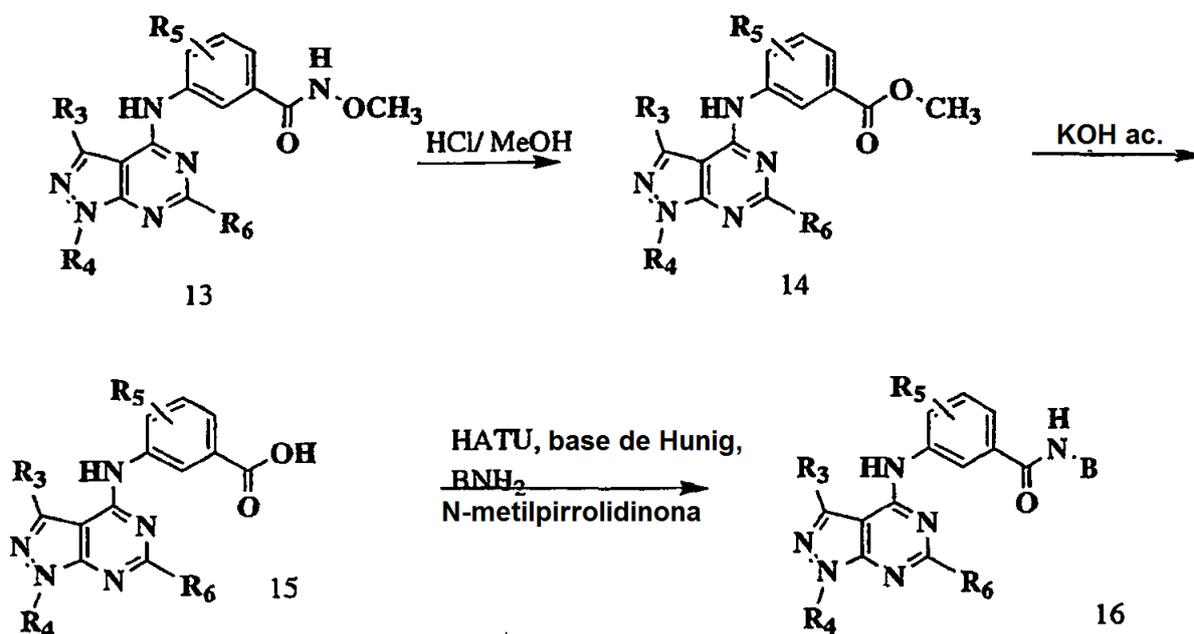
25

## Esquema 3



El pirazol (4) puede hacerse reaccionar con urea a una temperatura elevada para producir el compuesto (8) que puede hacerse reaccionar con  $POCl_3$  en presencia o ausencia de  $PCl_5$  para producir el compuesto (9). El compuesto (9) puede hacerse reaccionar con el compuesto (3) a temperatura elevada para producir el compuesto (10). El compuesto (10) puede hacerse reaccionar con una amina  $RRNH$  a temperatura elevada en presencia o ausencia de un disolvente orgánico para producir el compuesto (11). Como alternativa, el compuesto (10) puede tratarse con un alcohol  $ROH$  en presencia de una base, tal como alcóxido sódico o potásico, bistrimetilsilazida sódica o potásica o hidruro sódico a temperatura elevada para producir (12). La preparación de los compuestos (11) y (12) puede realizarse en condiciones de microondas usando condiciones idénticas.

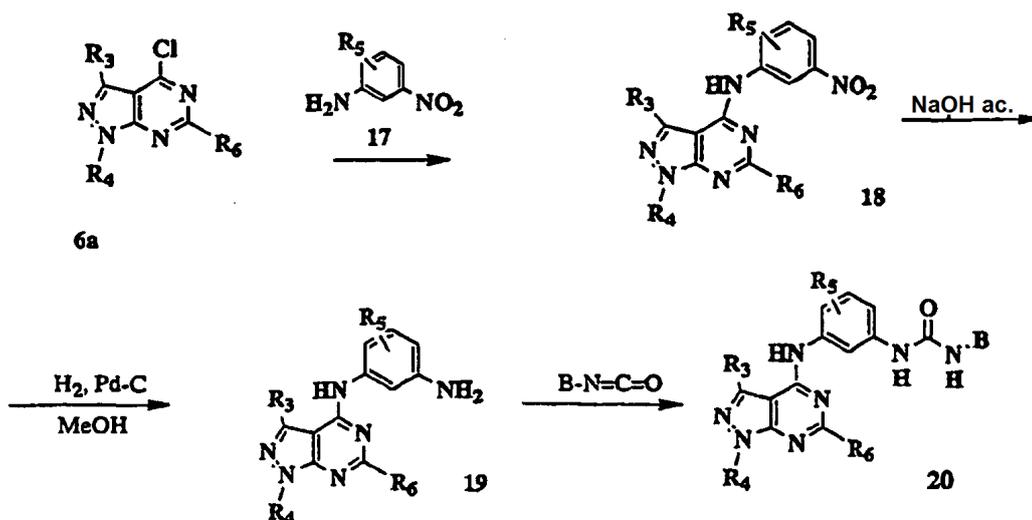
## Esquema 4



5 Un hidroxamato sustituido (13) puede hacerse reaccionar con ácido, tal como HCl, en MeOH anhidro, para proporcionar el compuesto (14). El compuesto (14) puede hacerse reaccionar con una base ac., tal como KOH con calentamiento para formar el compuesto (15). El compuesto (15) se hace reaccionar con una amina B-NH<sub>2</sub> en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, y una base, tal como diisopropilamina, en un disolvente orgánico, tal como N-metilpirrolidina para proporcionar los compuestos (16). El hidroximato (13) puede prepararse como se ha representado en el Esquema 1 y/o como se muestra en la solicitud de patente de Estados Unidos con N° de serie 10/036.293.

10

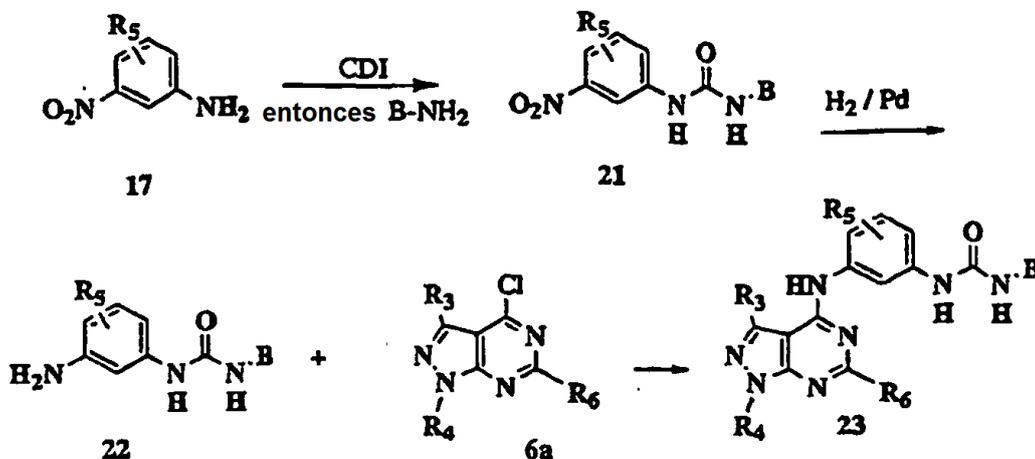
## Esquema 5 (Referencia)



15 La cloropirazolopirimidina (6a) (véanse los Esquemas 2 y 3) pueden hacerse reaccionar con una anilina (17) (por ejemplo, véase el Esquema 3) en DMF anhidra a ta para proporcionar el compuesto (18). La reacción del compuesto (18) puede hacerse reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd/C, en un disolvente orgánico, tal como MeOH para proporcionar el compuesto (19). La reacción del compuesto (19) con un isocianato en un disolvente orgánico, tal como DCE proporciona el compuesto (20). Los procedimientos de fabricación de los compuestos (6a), en los que R<sub>6</sub> es distinto de hidrógeno se conocen bien en el campo, por ejemplo, dichos compuestos pueden fabricarse a partir de los compuestos (9) como se ha descrito en el Esquema 3, o siguiendo

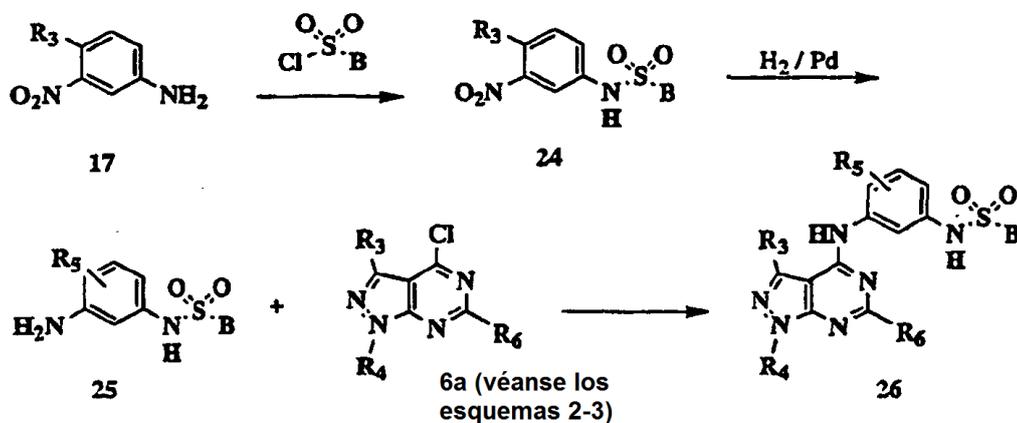
procedimientos conocidos en el campo y/o expuestos en la bibliografía.

**Esquema 6**



- 5 El compuesto disponible en el mercado (17) puede hacerse reaccionar con carbonil diimidazol y una amina B-NH<sub>2</sub> en un disolvente orgánico, tal como DCE, para producir el compuesto (21). La reacción del compuesto (21) con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd, en un disolvente alcohólico, tal como EtOH proporciona el compuesto (22). La reacción de (22) con cloruro (6) en un disolvente orgánico, tal como DMF, proporciona el compuesto (23).

**Esquema 7 (Referencia)**

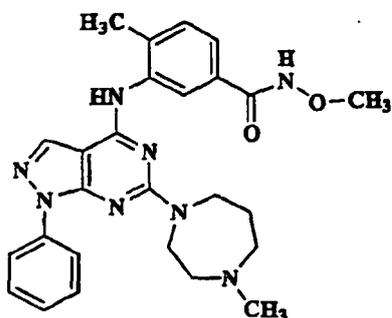


- 10 El compuesto disponible en el mercado (17) puede hacerse reaccionar con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como TEA, en un disolvente orgánico, tal como DCM para producir el compuesto (24). La reacción del compuesto (24) con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como Pd en un disolvente, tal como MeOH, produce el compuesto (25). La reacción del compuesto (25) con cloruro (6a) en un disolvente orgánico, tal como DMF, a ta proporciona el compuesto (26).

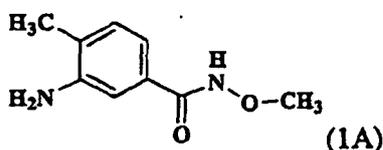
Además, otros compuestos de fórmula I pueden prepararse usando procedimientos generalmente conocidos por los expertos en la técnica y/o expuestos en las diversas solicitudes de patente y publicaciones citadas en el presente documento. Como ilustración, los siguientes ejemplos proporcionan procedimientos adicionales para la preparación de los compuestos de esta invención.

- 20 A continuación, la invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo, que son realizaciones preferidas de la invención. Estos ejemplos son ilustrativos en lugar de limitantes. Puede hacer otras realizaciones que estén dentro del espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

## Ejemplo 1



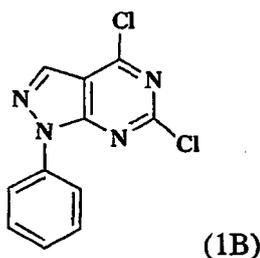
Etapa A:



- 5 Una mezcla de ácido 4-amino-3-metilbenzoico disponible en el mercado (100 g, 0,66 mol) y N-(terc-butoxicarbonil)anhídrido (150 g, 0,68 mol) en THF (1000 ml) se calentó lentamente a 50 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a ta y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. Los sólidos resultantes se trituraron con hexanos y se secaron al vacío, proporcionando 151 g (91 %) del intermedio de anilina BOC-protegida en bruto en forma de un sólido de color rosa claro.
- 10 Al intermedio de anilina anterior se le añadieron EDCI (127 g, 0,66 mol), HOBt (90 g, 0,66 mol) y DMF (1000 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 minutos seguido de la adición en una porción de clorhidrato de metoxiamina (55 g, 0,66 mol). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió DIPEA (250 ml, 1,4 mol) a una velocidad para mantener la temperatura interna de la reacción por debajo de 25 °C. Después que se completara la adición, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante una noche a ta.
- 15 La mezcla de reacción se repartió entre 0,5 l de agua y 1,5 l de EtOAc, y las fases resultantes se separaron. La porción acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (400 ml x 3), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (300 ml x 3), HCl ac. 0,5 N frío (400 ml x 2) y agua (500 ml). Después, el producto se extrajo con NaOH ac. 0,5 N frío (300 ml x 3), y los extractos acuosos básicos combinados se neutralizaron a pH = 8 mediante una adición lenta de HCl. ac. 0,5 N frío. El sólido resultante que precipitó se recogió por filtración y se lavó con agua fría. El sólido húmedo se decoloró en EtOH caliente con carbón activado, dando 106 g de un sólido de color blanco en forma del intermedio de N-metoxiamida BOC-protegido.

25 A una suspensión del sólido anterior (91 g, 0,32 mol) en 1,4-dioxano (400 ml) a ta se le añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (400 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Se añadió éter dietílico (1000 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración y se trituró con una mezcla caliente de EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1 v/v). El secado del sólido resultante al vacío proporcionó 53 g de la sal clorhidrato del compuesto 1A en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 9,5-9,9 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

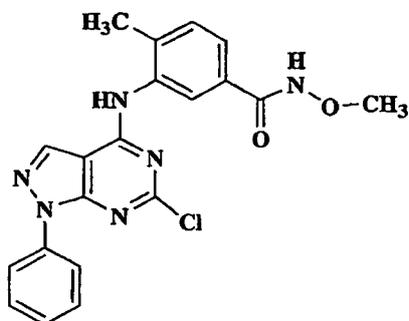
Etapa B:



- 30 Una solución de 4,6-dihidroxi-1-fenil-pirazolo-[3,4-d]pirimidina (600 mg, 2,63 mmol) (véase, J. Org. Chem., Vol. 23, 1958, en la pág. 852) y pentacloruro de fósforo (2,5 g) en oxocloruro de fósforo (25 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con un volumen mínimo de DCM y se vertió en

hielo picado. La mezcla se extrajo con DCM (25 ml, 2 x), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró, obteniendo 4,6-dicloro-1-fenil-pirazolo-[3,4-d]pirimidina (compuesto 1B, 648 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa C:

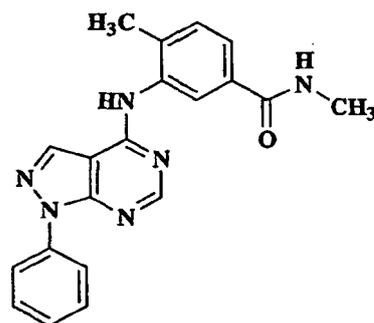


- 5 Una solución del compuesto 1B (132 mg, 0,5 mmol), el compuesto 1A (108 mg, 0,5 mmol) y diisopropiletil amina (420  $\mu\text{l}$ , 3 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h. La solución se enfrió a ta y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con una solución de HCl ac. 1 N (20 ml, 2 x), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se trituroó con una mezcla de éter-hexanos (20 ml, 3:1), y el sólido se filtró, se lavó con una mezcla de éter-hexanos (3:1), y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título 1C (122 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de HPLC = 4,13 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 409,21.

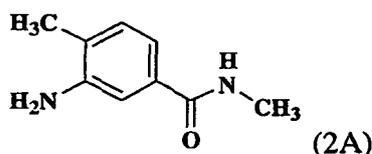
Etapa D: Ejemplo 1

- 15 Una solución del compuesto 1C (81 mg, 0,2 mmol), y N-metilhomopiperazina (57 mg, 0,5 mmol) en isopropanol (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de HPLC preparativa de fase inversa: YMC 30 x 100 mm, 10 min de gradiente con 5 min de mantenimiento, caudal 20 ml/min, detección de longitud de onda 220 nm, disolvente de partida: disolvente A al 90 % (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-CF<sub>3</sub>COOH al 0,1 %) y disolvente B al 10 % (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-CF<sub>3</sub>COOH al 0,1 %); disolvente final: disolvente B al 90 % y disolvente A al 10 %. La fracción que contenía el producto se concentró en un SpeedVac. El residuo se diluyó con DCM y se concentró a presión reducida y al vacío, obteniendo el Ejemplo 1 (78 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de HPLC = 2,60 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 487,00.

Ejemplo 2



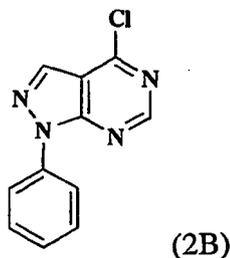
Etapa A:



- 25 Una solución de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (5,0 g, 33,1 mmol), EDC (12,7 g, 66,2 mmol), N-hidroxibenzotriazol (5,37 g, 39,72 mmol), una solución 2 M de metil amina en THF (66 ml, 132,3 mmol) y diisopropiletil amina (22,7 ml, 132,4 mmol) en THF (85 ml) y DMF (15 ml) se agitó a 54 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida

al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 20 % en hexanos seguido de EtOAc, y MeOH al 2 % en EtOAc proporcionó el compuesto 2A en forma de un sólido de color crema (5,14 g, 95 %). Tiempo de retención de HPLC = 0,356 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 165,2.

Etapa B:



5

Una suspensión de 4-hidroxi-1-fenil-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,1 g, 5 mmol) (J. Org. Chem., Vol. 21, en la pág. 1240, [1956]) en oxiclورو de fósforo (20 ml) se calentó a 90 °C durante 3 h. La solución se enfrió a ta y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (5 ml) y se vertió en hielo picado. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml, 2 x), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida al vacío, obteniendo el compuesto 2B en forma de un sólido de color blanco (975 mg, 85 %). Tiempo de retención de HPLC = 2,957 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 231,00.

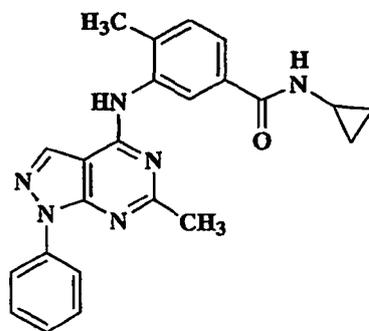
10

Etapa C: Ejemplo 2

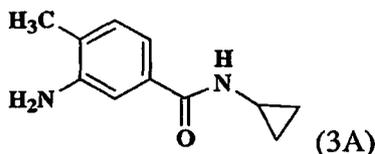
Una mezcla del compuesto 2B (115 mg, 0,5 mmol) y el compuesto 2A (164 mg, 1 mmol) en un volumen mínimo de MeOH se calentó a 140 °C durante 1 h en un matraz de fondo redondo abierto. La mezcla se enfrió a ta y el sólido se agitó con una solución ac. 1 N de HCl (25 ml) durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con agua (5 ml, 5 x), éter (5 ml, 5 x) y se secó al vacío a 50 °C, obteniendo el Ejemplo 2 (165 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de HPLC = 2,74 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 359,29.

15

**Ejemplo 3**



Etapa A:

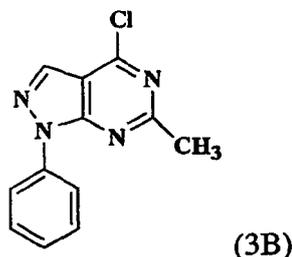


20

Una solución de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (5,0 g, 33,1 mmol), EDC (12,65 g, 66 mmol), N-hidroxibenzotriazol (5,35 g, 39,6 mmol), ciclopropil amina (9,1 ml, 132 mmol) y diisopropil etil amina (22,3 ml, 132 mmol) en THF (85 ml) y DMF (15 ml) se agitó a 54 °C durante 110 min. La mezcla se concentró a presión reducida y al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 5 % en hexanos seguido de MeOH al 1 % en EtOAc y una mezcla de EtOAc-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (98:1:1) proporcionó el compuesto 3A en forma de un sólido de color rosa claro (6,34 g, 100 %). Tiempo de retención de HPLC = 0,56 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 191,02.

25

Etapa B:

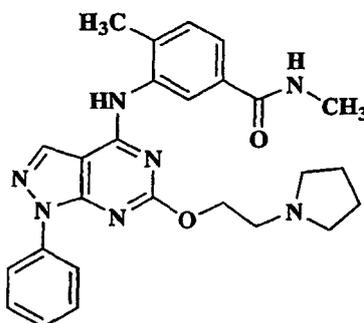


5 Una suspensión de 4-hidroxi-6-metil-1-fenil-pirazolo-[3,4-d]pirimidina (350 mg, 1,55 mmol) (Ind. J. Chem. 31B, 163, 1992) en oxiclورو de fósforo (10 ml) se calentó por debajo de 90-95 °C durante 9 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró. El residuo se vertió lentamente en hielo picado. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire, obteniendo 4-cloro-6-metil-1-fenil-pirazolo-[3,4-d]pirimidina (compuesto 3B, 335 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Tiempo de retención de HPLC = 3,70 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 245,13.

Etapa C: Ejemplo 3

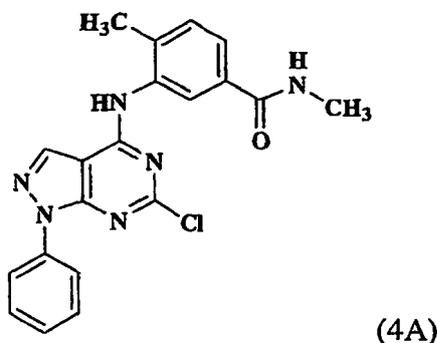
10 Una suspensión del compuesto 3B (73 mg, 0,3 mmol) y el compuesto 3A (95 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 ml) se calentó a 130 °C durante 1 h en un matraz de fondo redondo abierto. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con MeOH (10 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido precipitado se filtró, se lavó con MeOH (5 ml, 2 x), éter (5 ml, 4 x) y se secó al vacío, obteniendo el Ejemplo 3 (47 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco. Tiempo de retención de HPLC = 2,90 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 399,32.

**Ejemplo 4**



15

Etapa A:



20 Una solución del compuesto 1B (480 mg, 1,81 mmol), el compuesto 2A (320 mg, 1,99 mmol) y diisopropil etil amina (930 µl, 5,43 mmol) en EtOH absoluto (36 ml) se calentó a 62 °C durante 9,5 h. La solución se enfrió a ta y se concentró. El residuo se diluyó con agua, se sonicó durante varios minutos y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, obteniendo un sólido de color amarillo pálido que se trituroó con una mezcla de éter-EtOAc (9:1), obteniendo el compuesto 4A (273 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se obtuvo un segundo extracto mediante la trituración del filtrado con éter para un rendimiento combinado de 397 mg (56 %). Tiempo de retención

de HPLC = 4,08 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 393,43.

Etapa B: Ejemplo 4

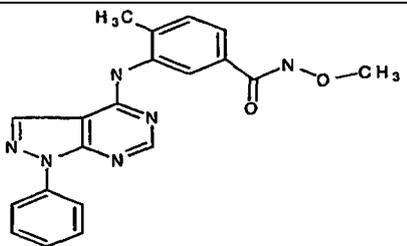
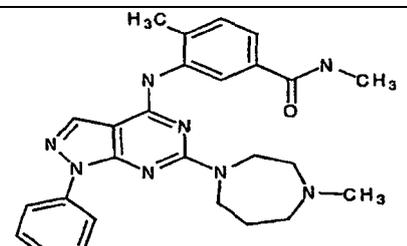
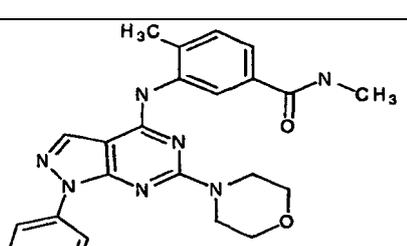
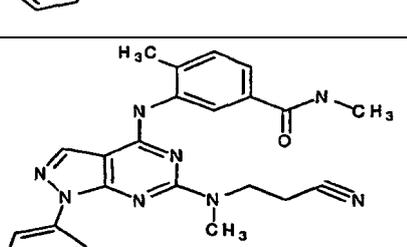
5 Una solución del compuesto 4A (40 mg, 0,10 mmol), 2-hidroxiethylpirrolidina (120  $\mu$ l, 1 mmol) y una solución 1 M de hexametildisilazida sódica en THF (0,5 ml, 0,5 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 165 °C en condiciones de microondas durante 30 min. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó con una solución 4 N de HCl en dioxano (0,5 ml) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de HPLC preparativa de fase inversa: YMC S5 ODS 30 x 250 mm, 30 min de gradiente, caudal 25 ml/min, detección de longitud de onda 220 nm, disolvente de partida: disolvente A al 80 % (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-CF<sub>3</sub>COOH al 0,1 %) y disolvente B al 20 % (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-CF<sub>3</sub>COOH al 0,1 %); disolvente final: disolvente B al 100 %. La fracción que contenía el producto se concentró en un SpeedVac, obteniendo el compuesto 4 (41 mg, 70 %) en forma de un sólido de color castaño. Tiempo de retención de HPLC = 3,00 min; CL/EM (M+H)<sup>+</sup> = 472,54.

Ejemplos 5-46

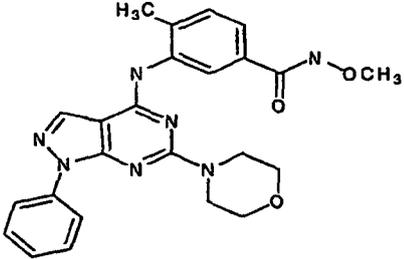
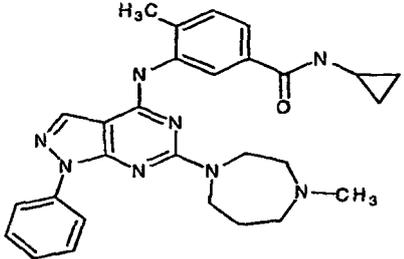
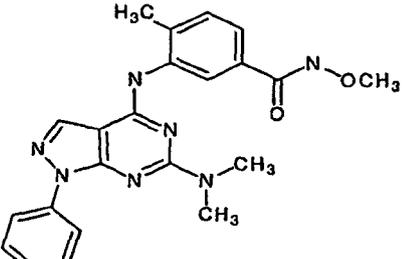
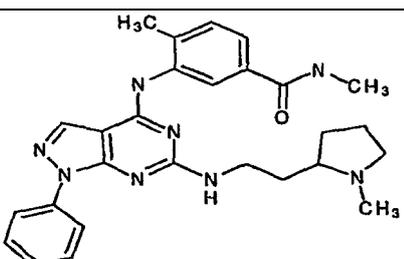
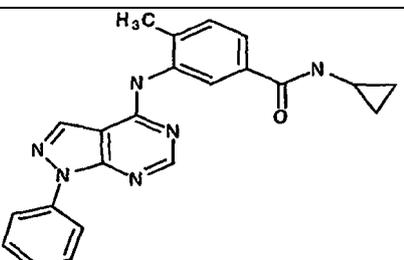
Los compuestos en los Ejemplos 5-46 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o similar que se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 1-4.

15

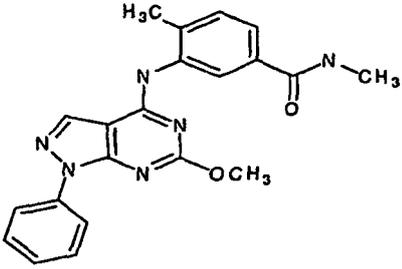
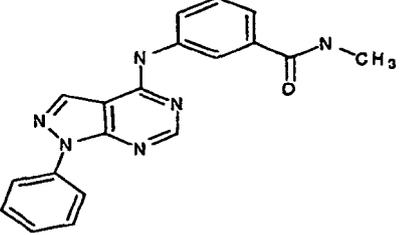
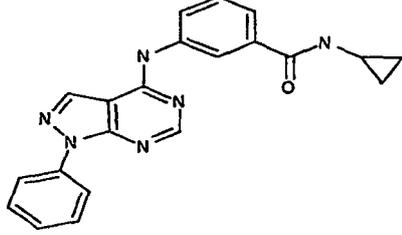
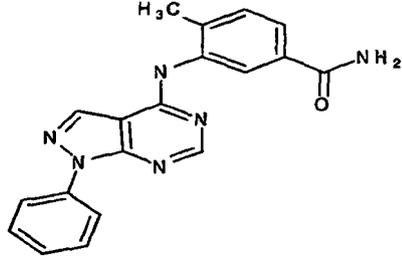
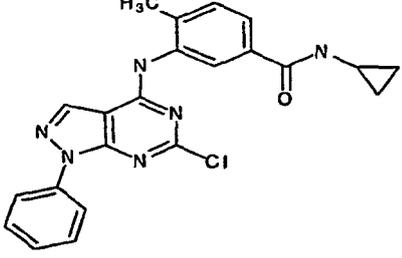
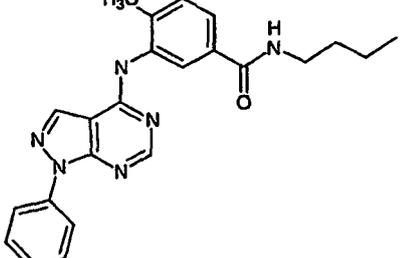
TABLA 1

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
5		375,26	2,78 <sup>a</sup>
6		471,29	3,27 <sup>a</sup>
7		444,28	4,22 <sup>a</sup>
8		441,26	4,10 <sup>a</sup>

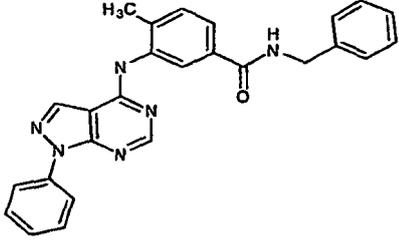
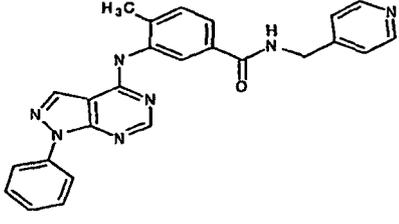
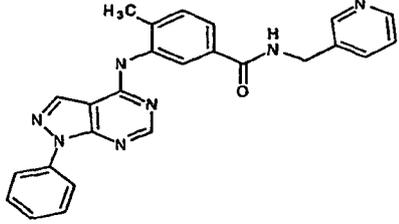
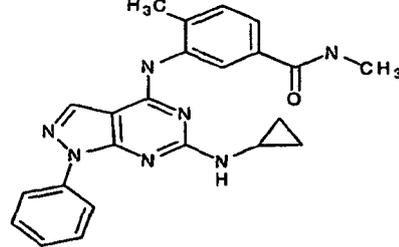
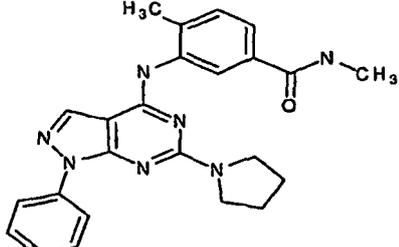
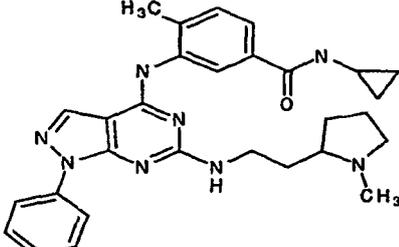
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
9		460,31	4,22 <sup>a</sup>
10		497,23	3,39 <sup>a</sup>
11		418,45	4,27 <sup>a</sup>
12		485,31	2,85 <sup>a</sup>
13		385,35	3,00 <sup>a</sup>

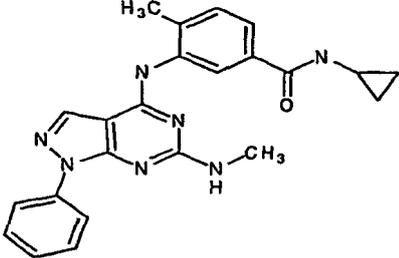
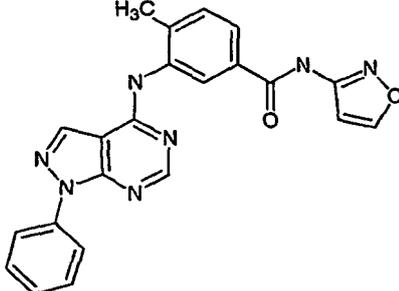
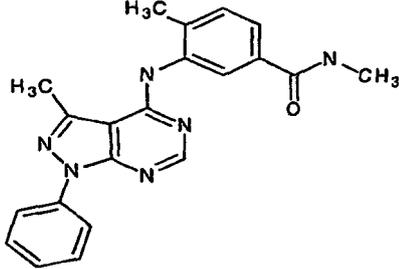
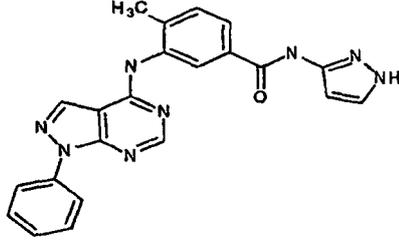
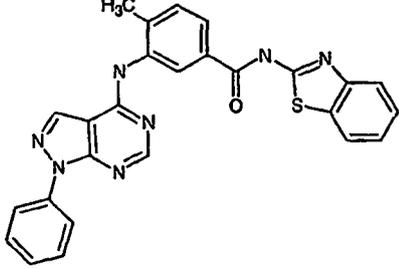
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
14		389,24	4,00 <sup>a</sup>
15		345,20	3,73 <sup>a</sup>
16		371,22	3,96 <sup>a</sup>
17		345,4	3,38 <sup>a</sup>
18		419,35	3,61 <sup>a</sup>
19		401,5	4,08 <sup>a</sup>

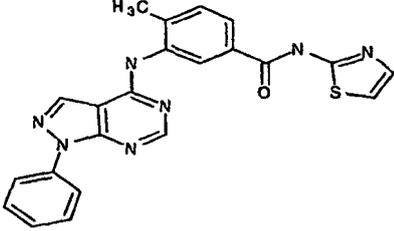
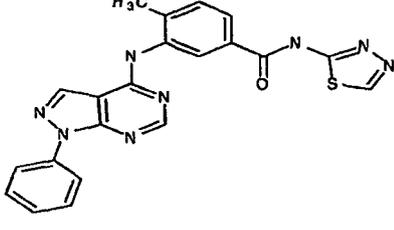
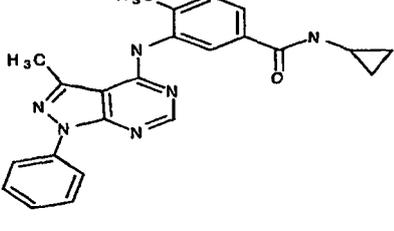
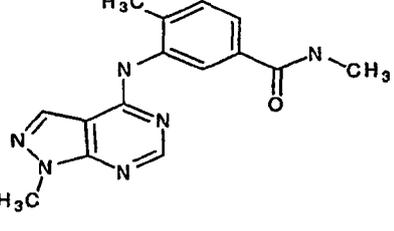
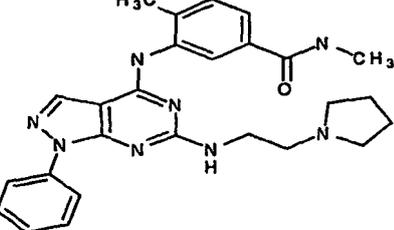
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
20		435,44	4,12 <sup>a</sup>
21		422,46	3,20 <sup>a</sup>
22		422,42	3,25 <sup>a</sup>
23		414,55	3,75 <sup>a</sup>
24		428,49	4,29 <sup>a</sup>
25		511,63	2,94 <sup>a</sup>

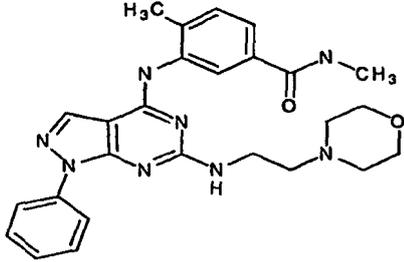
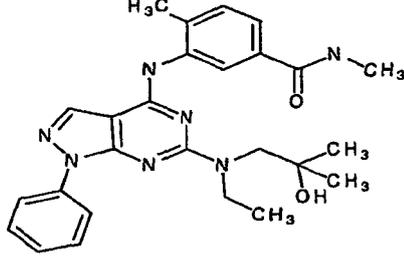
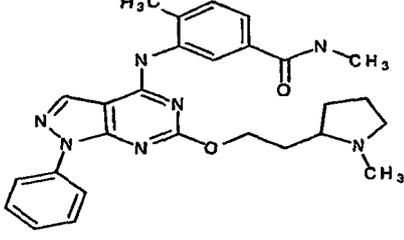
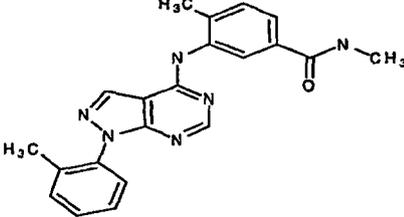
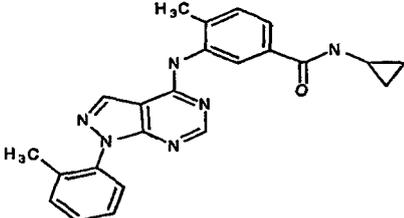
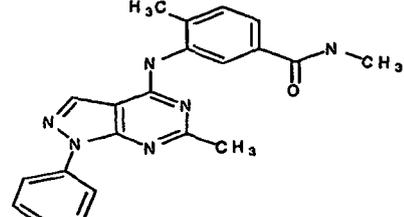
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
26		414,53	3,54 <sup>a</sup>
27		412,45	3,77 <sup>a</sup>
28		373,46	2,93 <sup>a</sup>
29		411,48	3,57 <sup>a</sup>
30		478,48	4,56 <sup>a</sup>

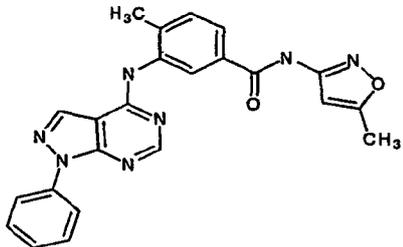
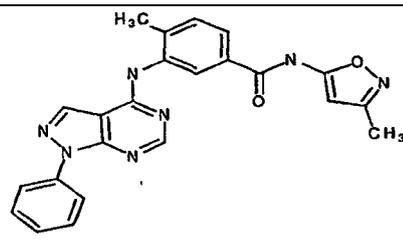
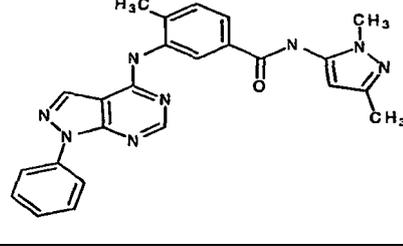
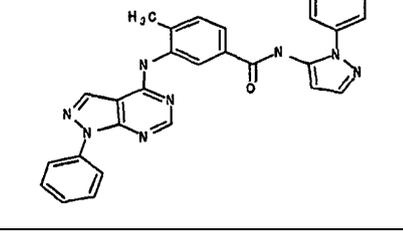
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
31		428,39	3,96 <sup>a</sup>
32		429,43	3,81 <sup>a</sup>
33		399,52	3,12 <sup>a</sup>
34		297,40	1,27 <sup>a</sup>
35		374,44	2,88 <sup>a</sup>
36		471,64	2,82 <sup>a</sup>

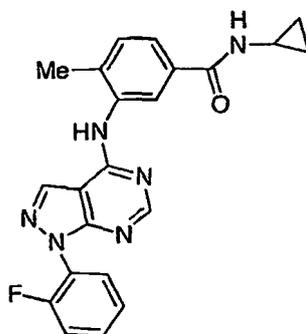
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
37		487,53	2,72 <sup>a</sup>
38		474,52	4,19 <sup>a</sup>
39		486,56	3,14 <sup>a</sup>
40		373,31	2,49 <sup>a</sup>
41		399,35	2,73 <sup>a</sup>
42		373,26	2,65 <sup>a</sup>

(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
43		426,26	3,92 <sup>a</sup>
44		426,32	4,00 <sup>a</sup>
45		439,40	3,74 <sup>a</sup>
46		487,46	3,92 <sup>a</sup>

## Ejemplo 47



Etapa A:



(47A)

5 Se añadió gota a gota trietil amina (6,67 g, 66 mmol) a una suspensión agitada de clorhidrato de 2-fluorofenilhidrazina (10, 73 g, 66 mmol) en etanol absoluto (200 ml). Después de 10 min, se añadió en porciones etoxilidenomalononitrilo (8,05 g, 66 mmol) durante un periodo de 30 min. La solución se agitó a ta durante una noche. Se realizó simultáneamente una reacción idéntica a la misma escala. Ambas reacciones se combinaron y se concentraron. El residuo se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con una solución ac. 1 N de HCl (100 ml, 2 x). Las fases ac. se combinaron y se extrajeron con diclorometano (100 ml, 2 x). Los extractos de diclorometano se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml, 2 x), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida y al vacío. El residuo se diluyó con éter (50 ml) y el sólido se filtró, se lavó con éter:hexanos (40 ml, 1:1), obteniendo 1 (19 g, pureza de HPLC al 90 %) que se agitó con una mezcla de éter:hexanos (200 ml, 1:4) durante 16 h, obteniendo el compuesto del título 47A (17,84 g, rendimiento del 67 %). Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min; CL/EM: 202,94 (M+H)+.

Etapa B:



(47B)

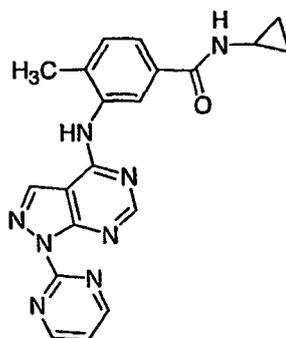
15 Se añadió en porciones cianopirazol 47A (17,84 g, 88,3 mmol) a ácido sulfúrico conc. agitado (86 ml) sumergido en un baño de hielo-agua, durante un periodo de 1 h. El baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a ta durante 2,5 h. La solución de ácido sulfúrico se vertió cuidadosamente en hielo picado y se neutralizó con una solución ac. conc. de hidróxido de amonio. La temperatura se mantuvo a 0-5 °C durante la neutralización. El sólido precipitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó. El sólido se lavó con éter varias veces y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título 47B (16,06 g, rendimiento del 80 %, solución de color amarillo pálido, pureza de HPLC: 98,7 %). Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min; CL/EM: 221,02 (M+H)+.

Etapa C:



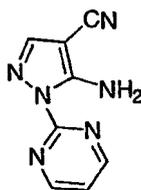
Una solución del compuesto 47D (6 g , 24,1 mmol) y el compuesto 3A (5,98 g, 31,4 mmol, base libre) en dimetilformamida (54 ml) se calentó a 78 °C (temp. del baño de aceite) durante 110 min. La solución se enfrió a ta y la mayor parte de la dimetilformamida se retiró por destilación al vacío. El residuo se diluyó con una mezcla de diclorometano/metanol (250 ml, 19:1) y un solución ac. 1 N de HCl y salmuera (60 ml, 2:1). La fase de diclorometano se separó y la fase ac. se extrajo con diclorometano (60 ml). Los extractos de diclorometano se combinaron, se lavaron con una solución ac. 1 N de HCl y salmuera (60 ml, 2:1) y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida y al vacío, obteniendo un sólido de color castaño que se suspendió en una mezcla de éter/EtOAc (9:1) y se agitó durante una noche. El sólido se filtró, se suspendió en una solución sat. de bicarbonato sódico, se sonicó durante unos pocos minutos y se agitó. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, obteniendo un sólido de color blanquecino (8,72 g). La cristalización en una mezcla de i-PrOH/MeOH proporcionó un sólido cristalino de color blanco (4,44 g, pureza de HPLC al 98,7 %). La recristalización del filtrado en una mezcla de i-PrOH/MeOH proporcionó un compuesto adicional de pureza inferior (97,6 %). Una suspensión del compuesto 47 (8,38 g, pureza de HPLC: 98,7 %) en i-PrOH (42 ml) y HCl conc. (2,1 ml) se sonicó y se calentó con agitación hasta que se formó una solución turbia. La solución se enfrió a ta y se agitó durante 16 h. El sólido cristalino se filtró, se lavó con isopropanol y se secó al vacío, obteniendo el compuesto 47 (sal HCl) en forma de un sólido de color blanco (8,93 g) que se suspendió en una solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml), se sonicó durante 10 min y se filtró. El sólido se lavó con agua varias veces y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título 47 (7,54 g) en forma de una base libre (pureza de HPLC: 98,96 %).

### Ejemplo 48



20

Etapa A:

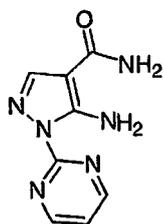


(48A)

Se añadió en porciones etoxilidenomalononitrilo (3,2 g, 26,2 mmol) durante un periodo de 10 min a una suspensión de 2-hidrazinopirimidina (2,87 g, 26 mmol) en etanol absoluto (13 ml). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexanos y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título 48A (4,06 g, rendimiento del 84 %).

25

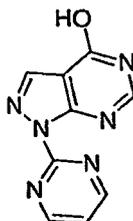
Etapa B:



(48B)

5 Se añadió en porciones cianopirazol 48A (4,06 g, 21,8 mmol) a ácido sulfúrico conc. agitado (19 ml) sumergido en un baño de hielo-agua, durante un periodo de 40 min. El baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a ta durante 1 h. La solución de ácido sulfúrico se vertió cuidadosamente en hielo picado y se neutralizó con una solución ac. conc. de hidróxido de amonio. La temperatura se mantuvo a 0-5 °C durante la neutralización. El sólido precipitado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó al vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, obteniendo el compuesto del título 48B (4,45 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un polvo de color castaño claro.

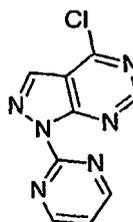
Etapa C:



(48C)

10 Una solución del compuesto 48B (1,02 g, 4,99 mmol) y ácido acético glacial (0,36 ml) en ortoformiato de trietilo (56,1 ml) se calentó a 60 °C (temp. del baño de aceite) durante 1 h. La solución se enfrió a ta y se concentró a presión reducida y al vacío. El residuo se diluyó con éter y se agitó durante 16 h. El sólido se filtró, se lavó varias veces con éter y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título 48C (796 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un polvo amarillo pálido.

Etapa D:

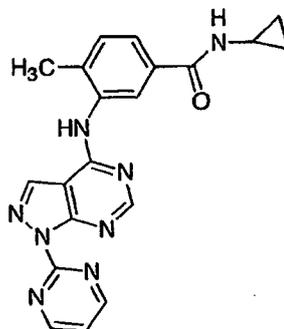


(48D)

20 Una suspensión del compuesto 48C (350 mg, 1,63 mmol) en oxiclورو de fósforo (6,3 ml) se calentó a 93 °C (temp. del baño de aceite) durante 20 h. La suspensión se calentó brevemente a 114 °C, obteniendo una solución homogénea que se enfrió a ta, y la mayor parte de oxiclورو de fósforo se retiró por destilación al vacío. El residuo se vertió en hielo picado y se extrajo con cloroformo (27 ml, 3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida y al vacío, obteniendo el

compuesto del título 48D (270 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapas E:



(48)

- 5 Una suspensión del compuesto 48D (35 mg, 0,15 mmol) y el compuesto 3A (51,4 mg, 0,27 mmol, base libre) en etanol absoluto (0,8 ml) se calentó a 142 °C (temp. del baño de aceite) durante 9 min. La solución se enfrió a ta y se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna preparativa de HPLC automatizada: YMC 20 x 100 mm; Caudal: 20 ml/min; Tiempo de gradiente de 10 min con 5 min de mantenimiento; Longitud de onda de 220 nm; Disolvente de partida: disolvente A al 100 % (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-TFA al 0,1 %); Disolvente final: disolvente B (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-TFA al 0,1 %). La fracción que contenía el producto se concentró en un Speed Vac™, obteniendo el compuesto del título 48 (59 mg, rendimiento del 79 %, sólido de color blanco) en forma de una sal del ácido trifluoroacético.
- 10

#### Ejemplos 49-107

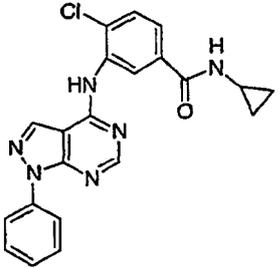
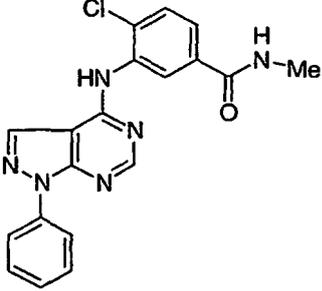
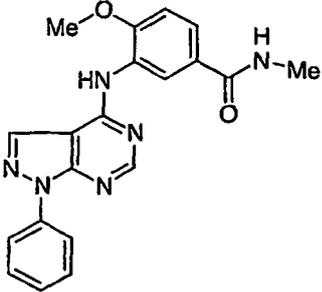
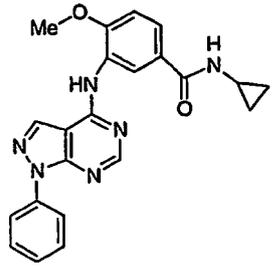
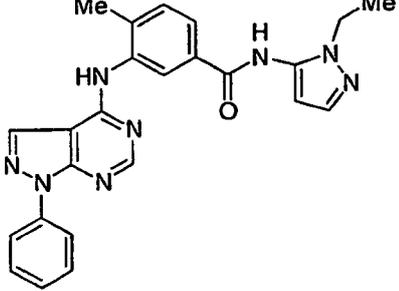
Los compuestos en los Ejemplos 49-107 se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para los Ejemplos 1-48.

15

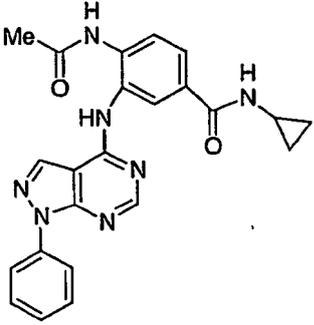
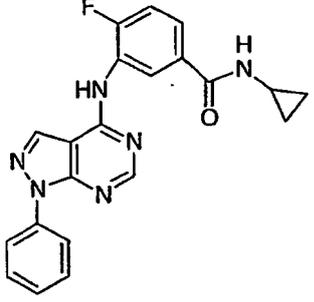
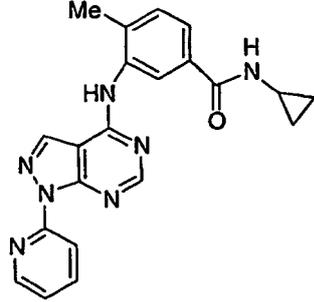
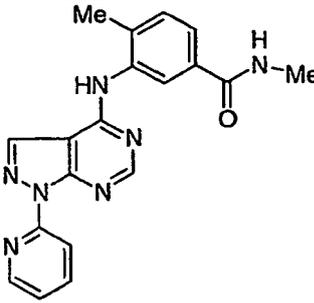
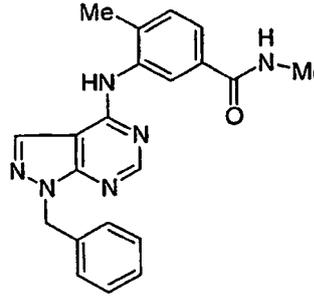
TABLA 2

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
49		470,29	1,87 <sup>a</sup>
50		481,46	1,81 <sup>a</sup>

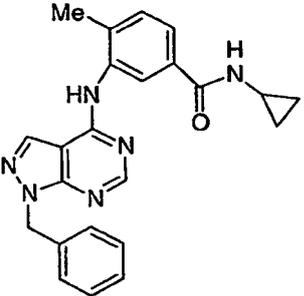
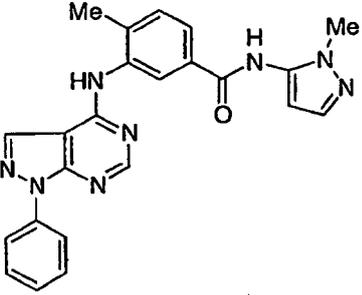
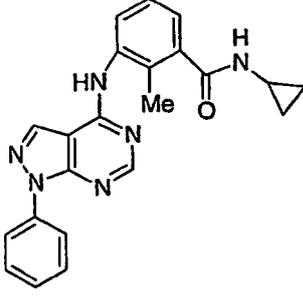
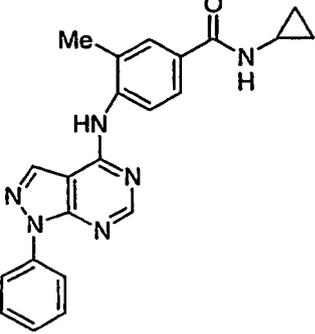
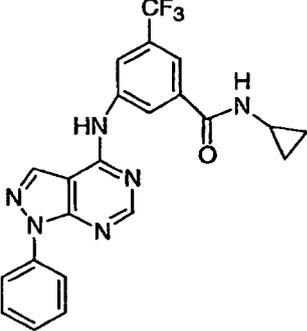
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
51		405,20	1,66 <sup>a</sup>
52		379,29	1,57 <sup>a</sup>
53		375,27	1,37 <sup>a</sup>
54		401,32	1,47 <sup>a</sup>
55		439,46	1,57 <sup>a</sup>

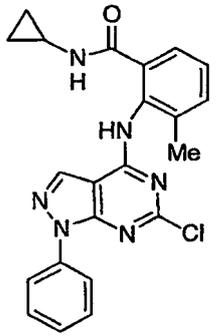
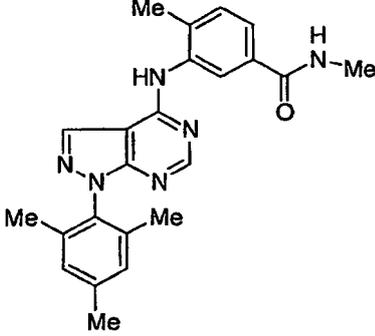
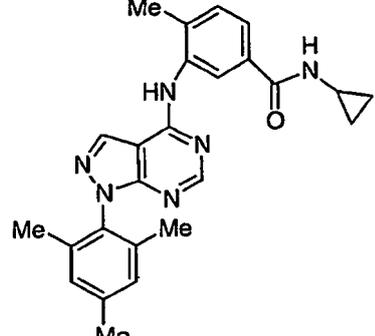
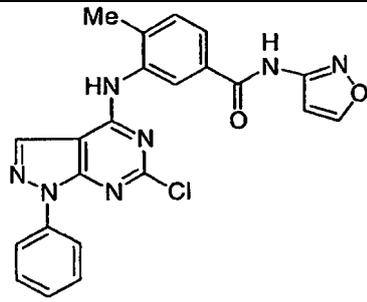
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
56		428,34	1,42 <sup>a</sup>
57		389,49	1,69 <sup>a</sup>
58		386,34	2,01 <sup>a</sup>
59		360,25	1,81 <sup>a</sup>
60		373,30	2,28 <sup>a</sup>

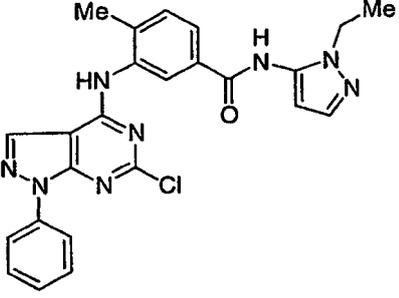
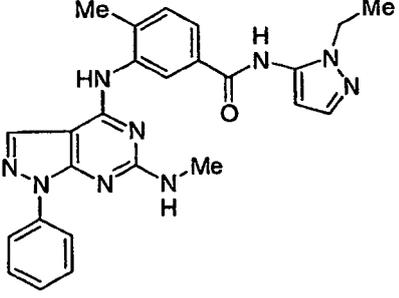
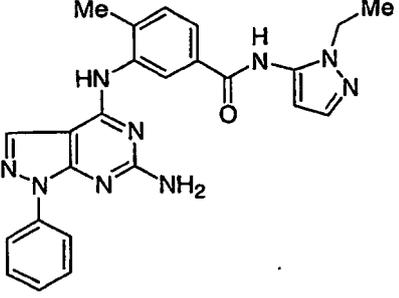
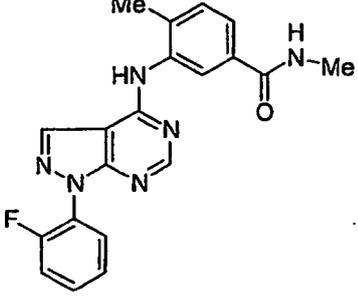
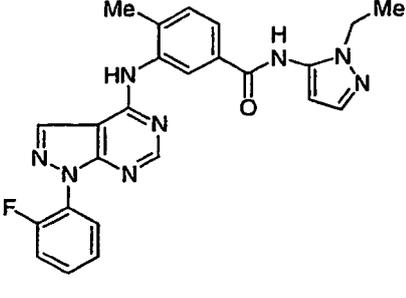
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
61		399,36	2,46 <sup>a</sup>
62		425,23	1,59 <sup>a</sup>
63		385,11	1,47 <sup>a</sup>
64		385,11	1,53 <sup>a</sup>
65		439,11	2,11 <sup>a</sup>

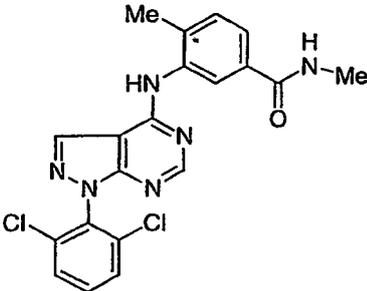
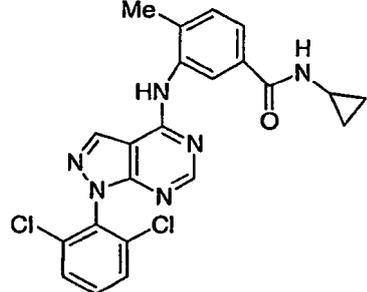
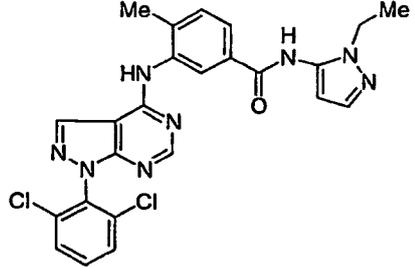
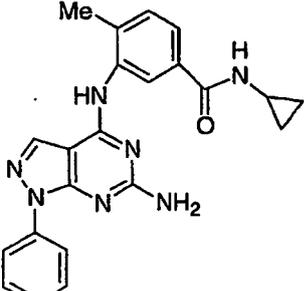
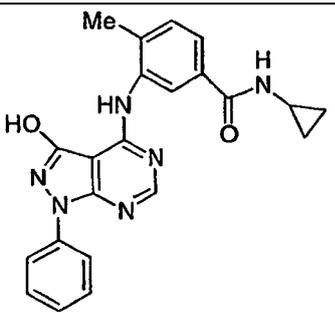
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
66		419,11	1,81 <sup>a</sup>
67		401,16	2,09 <sup>a</sup>
68		427,20	2,23 <sup>a</sup>
69		446,08	1,85 <sup>a</sup>

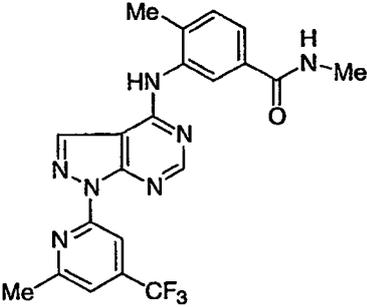
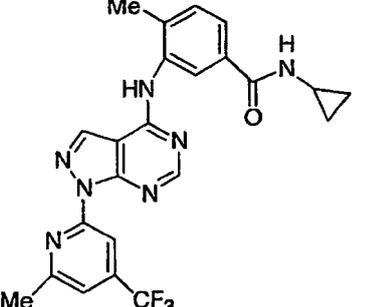
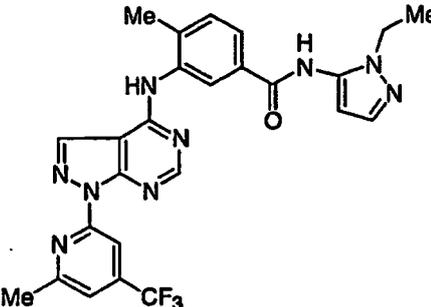
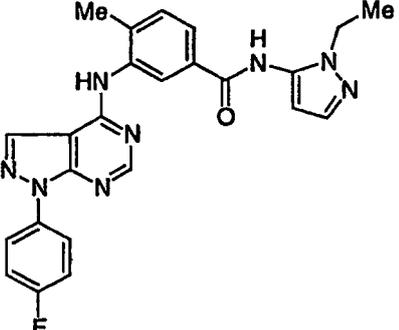
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
70		473,13	1,83 <sup>a</sup>
71		468,2	1,54 <sup>a</sup>
72		454,12	1,37 <sup>a</sup>
73		377,03	1,24 <sup>a</sup>
74		457,1	1,39 <sup>a</sup>

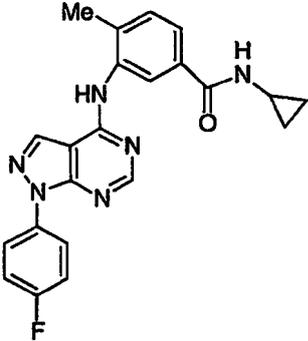
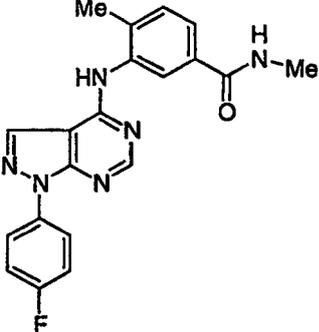
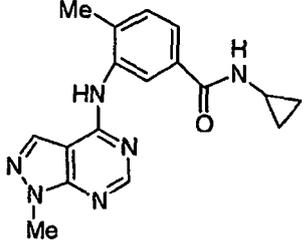
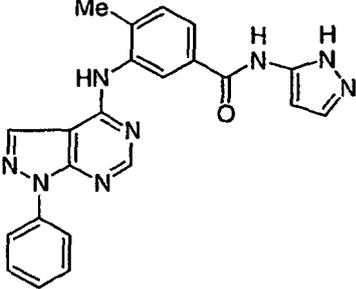
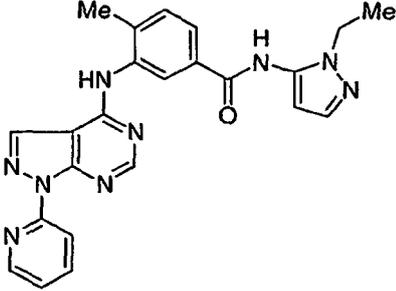
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
75		426,97	1,34 <sup>a</sup>
76		453,03	1,43 <sup>a</sup>
77		507,04	1,47 <sup>a</sup>
78		400,09	1,37 <sup>a</sup>
79		401,13	1,47 <sup>a</sup>

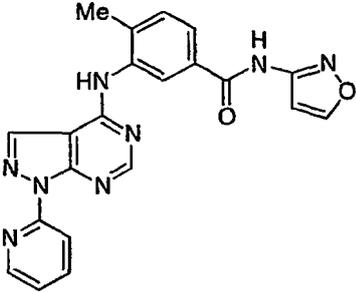
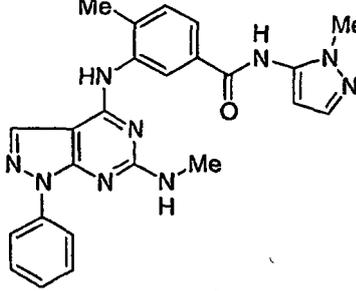
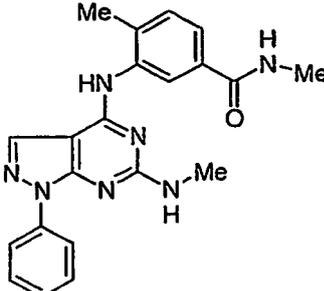
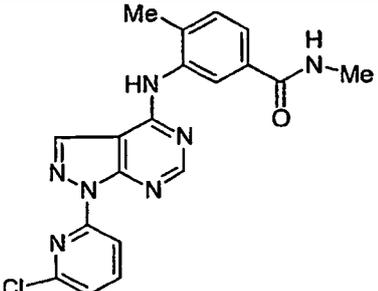
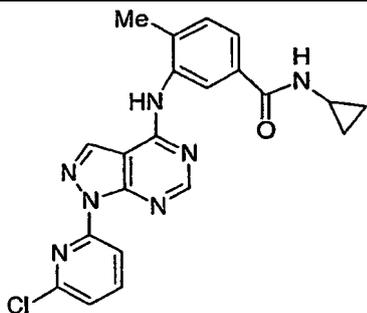
(continuación)

Ej. N°	Estructura	$(M+H)^+$	Tiempo de retención de HPLC (min)
80		442,06	1,64 <sup>a</sup>
81		468,02	1,73 <sup>a</sup>
82		522,01	1,73 <sup>a</sup>
83		457,04	1,61 <sup>a</sup>

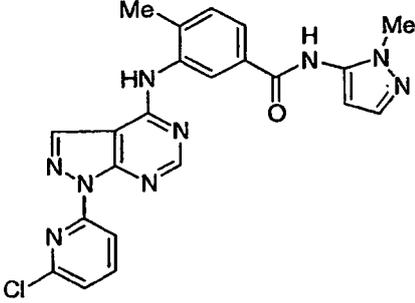
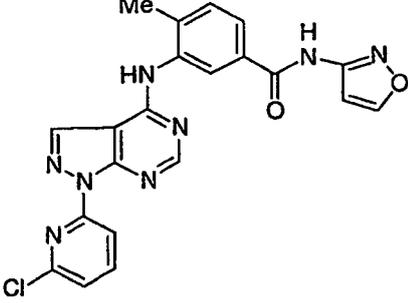
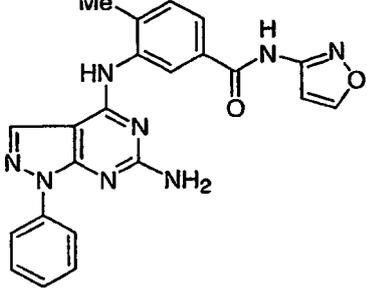
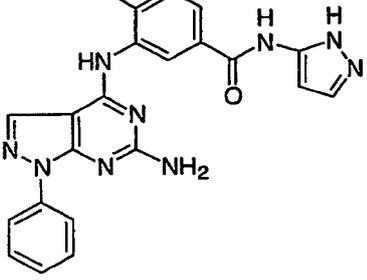
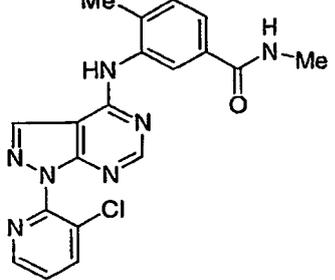
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
84		403,06	1,57 <sup>a</sup>
85		377,04	1,47 <sup>a</sup>
86		337,16	0,97 <sup>a</sup>
87		413,07	1,49 <sup>a</sup>
88		440,06	1,26 <sup>a</sup>

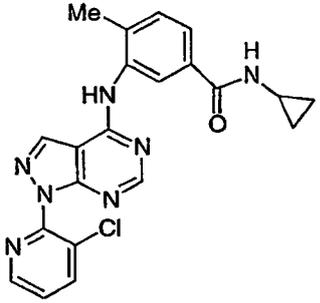
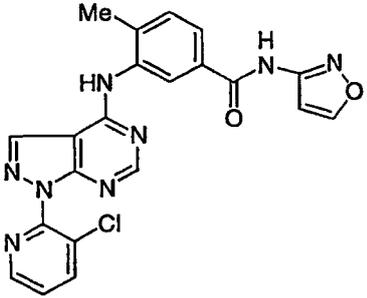
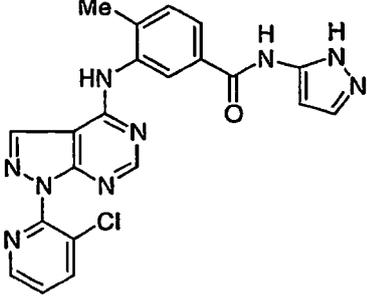
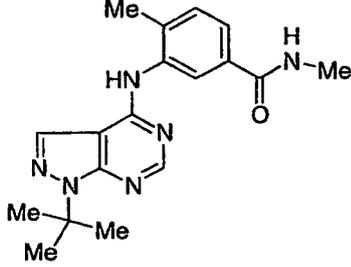
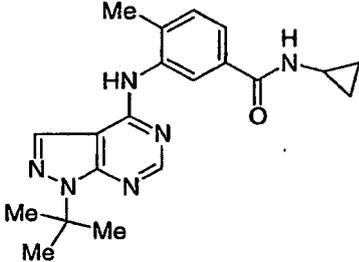
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
89		413,07	1,28 <sup>a</sup>
90		454,14	1,49 <sup>a</sup>
91		388,15	1,45 <sup>a</sup>
92		394,02	1,30 <sup>a</sup>
93		420,04	1,40 <sup>a</sup>

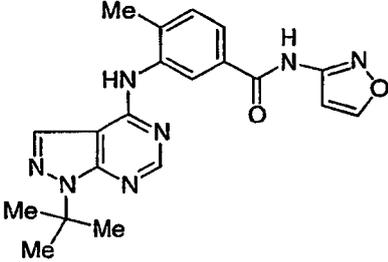
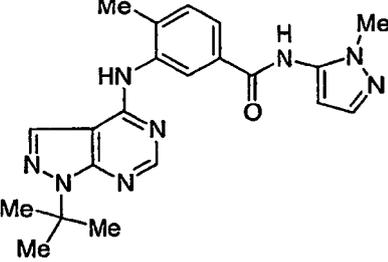
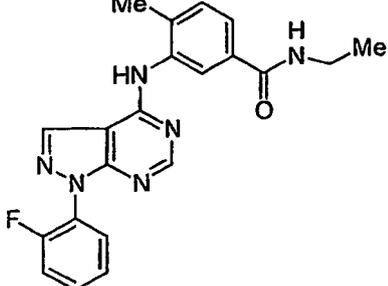
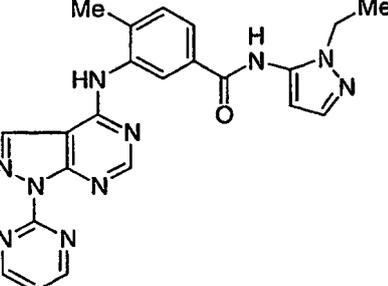
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
94		460,01	1,39 <sup>a</sup>
95		446,96	1,45 <sup>a</sup>
96		427,02	1,40 <sup>a</sup>
97		426,09	1,34 <sup>a</sup>
98		393,99	1,18 <sup>a</sup>

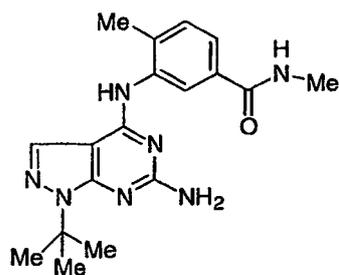
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
99		420,00	1,28 <sup>a</sup>
100		446,94	1,34 <sup>a</sup>
101		459,91	1,27 <sup>a</sup>
102		339,25	1,30 <sup>a</sup>
103		365,23	1,40 <sup>a</sup>

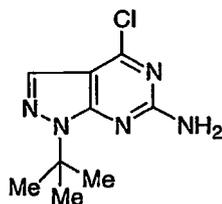
(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M+H) <sup>+</sup>	Tiempo de retención de HPLC (min)
104		392,23	1,45 <sup>a</sup>
105		405,22	1,39 <sup>a</sup>
106		391,2	1,32 <sup>a</sup>
107		441,15	1,06 <sup>a</sup>

## Ejemplo 108

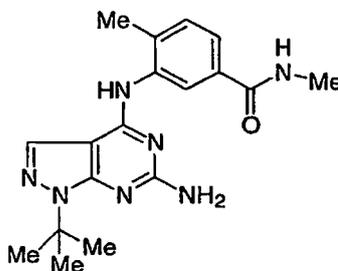


Etapa A:



5 Una suspensión de 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina-5-carboxaldehído (300 mg, 1,56 mmol) y clorhidrato de terc-butilhidrazina (390 mg, 3,13 mmol) en THF (15 ml) y trietil amina (0,44 ml, 3,13 mmol) se agitó a ta durante 5 min y después se calentó a 64 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua a 0 °C. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, obteniendo el compuesto del título 108A (240 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. Tiempo de retención de HPLC: 2,11 min; CL/EM: 226,10 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa B:



(108)

10 Una solución del compuesto 108A (40 mg, 0,18 mmol) y el compuesto 2A (37,8 mg, 0,23 mmol) en dimetilformamida (1,7 ml) se calentó a 140 °C (temp. del baño de aceite) durante 3,5 h. La solución se enfrió a ta y la mayor parte de la dimetilformamida se retiró por destilación al vacío. El residuo se diluyó con mezcla de dimetilsulfóxido/metanol y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna de HPLC preparativa automatizada: YMC 30 x 100 mm; Caudal: 20 ml/min; Tiempo de gradiente de 10 min con 5 min de mantenimiento; Longitud de onda de 220 nm; Disolvente de partida: disolvente A al 90 % (MeOH al 10 %-H<sub>2</sub>O al 90 %-TFA al 0,1 %) y disolvente B al 10 %; Disolvente final: disolvente B al 90 % (MeOH al 90 %-H<sub>2</sub>O al 10 %-TFA al 0,1 %) y disolvente A al 10 %.

15 La fracción que contenía el producto se concentró en un Speed Vac™, obteniendo el compuesto del título 108 (8,6 mg, rendimiento del 10 %, sólido de color naranja) en forma de una sal del ácido trifluoroacético. Tiempo de retención de HPLC: 1,17 min; CL/EM: 354,24 (M+H)<sup>+</sup>.

20

**Ejemplos 109-118**

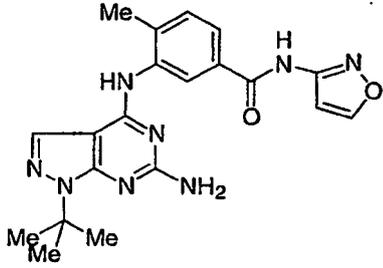
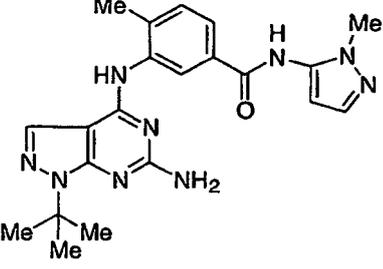
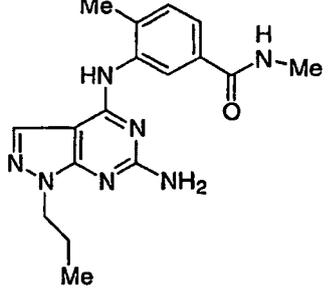
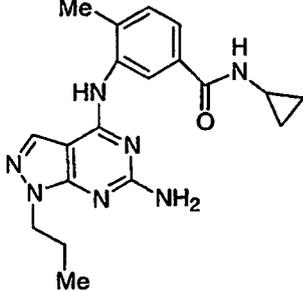
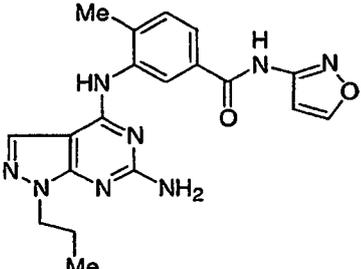
Los compuestos en los Ejemplos **109-118** se prepararon siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo **108**.

**TABLA 3**

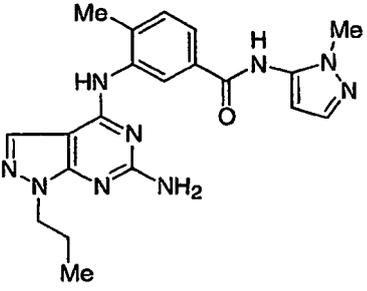
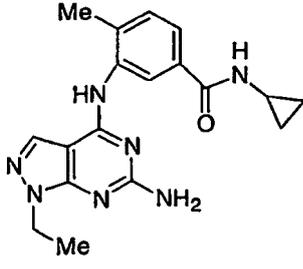
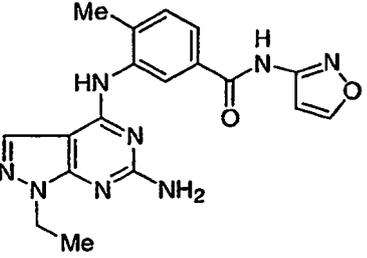
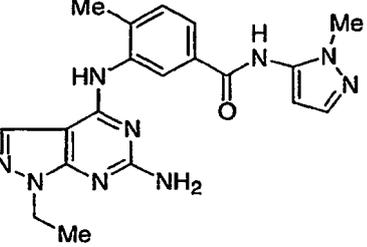
Ej. N°	Estructura	(M + H) <sup>+</sup>	Tiempo de Retención de HPLC (min)
109		380,22	1,24 <sup>a</sup>

25

(continuación)

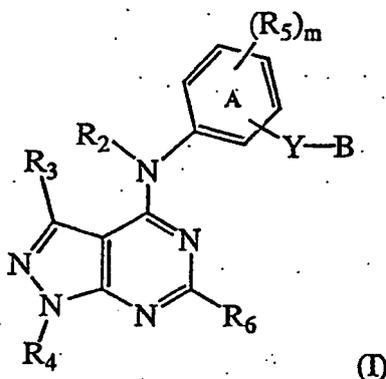
Ej. N°	Estructura	(M + H) <sup>+</sup>	Tiempo de Retención de HPLC (min)
110		407,22	1,28 <sup>a</sup>
111		420,21	1,22 <sup>a</sup>
112		340,22	1,09 <sup>a</sup>
113		366,26	1,18 <sup>a</sup>
114		393,2	1,23 <sup>a</sup>

(continuación)

Ej. N°	Estructura	(M + H) <sup>+</sup>	Tiempo de Retención de HPLC (min)
115		406,2	1,18 <sup>a</sup>
116		352,24	1,07 <sup>a</sup>
117		379,18	1,12 <sup>a</sup>
118		392,24	1,05 <sup>a</sup>

## REIVINDICACIONES

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



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Y es  $-C(=O)NR_{1-}$ ;

5 B se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, hidroxilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo  $-C(=O)R_8$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$  y  $-CO_2R_8$ ,

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, hidroxilo, metoxi, halógeno, ciano, NH<sub>2</sub> o NH(CH<sub>3</sub>);

10 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterociclo;

R<sub>5</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alquilo sustituido,  $-C(=O)R_{11}$ ,  $-CO_2R_{11}$ ,  $-S(=O)R_{12}$ ,  $-SO_2R_{12}$ ,  $-SO_3R_{12}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $-C(=O)NR_{11}R_{12}$ ,  $-NR_{11}(=O)R_{12}$ ,  $-NR_{11}CO_2R_{12}$ ,  $-NR_{11}SO_2R_{12}$ ,  $-SO_2NR_{11}R_{12}$ , cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;

15 R<sub>6</sub> se selecciona entre halógeno, ciano, nitro, A<sub>1</sub>-R<sub>13</sub>,  $-A_1-O-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-S-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-C(=O)-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-OC(=O)-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-S(=O)-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-SO_2-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-CO_2-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{13}-A_2-R_{14}$ ,  $-A_1-NR_{15}C(=O)-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{15}C(=O)NR_{16}-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{15}CO_2-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{15}SO_2-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-NR_{15}SO_2NR_{16}-A_2-R_{13}$ ,  $-A_1-SO_2NR_{15}-A_2-R_{13}$ , y  $-A_1-C(=O)NR_{15}-A_2-R_{13}$ ;

A<sub>1</sub> es  $-(CR_{17}R_{18})_r$ ;

20 A<sub>2</sub> es  $-(CR_{19}R_{20})_s$ ;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno pueden formar juntos un anillo heteroarilo o heterociclo;

25 R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heteroarilo o heterociclo, con la condición de que cuando R<sub>12</sub> o R<sub>13</sub> se unen a un grupo sulfonilo (como en  $-S(=O)R_{12}$ ,  $-SO_2R_{12}$ ,  $-SO_3R_{12}$ ,  $-A_1-S(=O)R_{13}$ ,  $-A_1-SO_2R_{13}$  y  $-A_1-SO_3R_{13}$ ), R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> no sean hidrógeno;

R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> y aminoalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub> amino y aminoalquilo C<sub>1-4</sub>;

30 m es 0, 1 ó 2; y

r y s se seleccionan entre 0, 1, 2, 3 y 4;

en la que el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono; el término alquilo inferior se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; la expresión "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados

35 entre halógeno, ciano, ceto (=O),  $-OR_a$ ,  $-SR_a$ ,  $-NR_HR_b$ ,  $-C(=O)R_a$ ,  $-CO_2R_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_b$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aCO_2R_b$ ,  $-OC(=O)R_a$ ,  $-OC(=O)NR_aR_b$ ,  $-NR_cC(=O)NR_aR_b$ ,  $-SO_2NR_aR_b$ ,  $-NR_aSO_2R_d$ ,  $-SO_2R_d$ ,  $-SO_3R_d$ , cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en la que los grupos R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, o alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con uno, dos o tres de halógeno, hidroxilo, O(alquilo), haloalcoxi, O(fenilo), O(bencilo), nitro, ciano,  $-C(=O)H$ ,  $-CO_2H$ ,  $-C(=O)$ alquilo,  $-CO_2$ alquilo,  $-C(=O)$ cicloalquilo,  $-CO_2$ cicloalquilo,  $-C(=O)$ fenilo,  $-CO_2$ fenilo,  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo),  $-N$ (alquilo)<sub>2</sub>,  $-NH$ (cicloalquilo),  $-NH$ (arilo),  $-NH$ (heterociclo),  $-SH$ ,  $-S$ (alquilo),  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH$ (alquilo),  $-C(=O)NH$ (cicloalquilo),  $-C(=O)N(alk)_2$ ,  $SO_2$ (alquilo), fenilo, bencilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterociclo de cuatro a siete miembros y/o heteroarilo de cinco o seis miembros, o los grupos R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> pueden formar juntos un anillo heterociclo o heteroarilo y el grupo R<sub>d</sub> puede seleccionarse entre los mismos grupos que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub>, pero no es hidrógeno;

45 el término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace;

el término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace; las expresiones "alquenilo sustituido" o "alquinilo sustituido" se refieren a grupos alquenilo o alquinilo, respectivamente, que contienen uno, dos o tres sustituyentes que son grupos alquilo;

5 el término "alcoxi" se refiere al grupo  $OR_e$ , en el que  $R_e$  es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, heterociclo o cicloalquilo; el término "alquilio" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido unido a través de uno o más átomos de azufre (-S-);

el término "alquilamino" se refiere a los grupos  $-NHR_f$  y  $NR_fR_g$ , en los que  $R_f$  y  $R_g$  son alquilo o alquilo sustituido; el término "aminoalquilo" se refiere a un grupo amino unido a través de un alquilo;

10 el término "acilo" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido unido a través de uno o más grupos carbonilo  $\{-C(=O)-\}$ ;

el término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo; el término "carboxi", cuando se usa solo, se refiere al grupo  $CO_2H$ ;

15 el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos de 3 a 9 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados o parcialmente insaturados e incluye anillos carbocíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen un puente carbono-carbono de tres a cuatro átomos de carbono o que tienen 1 ó 2 anillos aromáticos o heterociclo condensados a los mismos,

en la que los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados entre (i)  $R_j$ , (ii) ceto ( $=O$ ), y (iii) alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno a tres de  $R_j$ , en los que  $R_j$  es

20 halógeno, nitro, ciano, haloalquilo, haloalcoxi,  $-O-A-R_k$ ,  $-S-A-R_k$ ,  $-C(=O)-A-R_i$ ,  $-OC(=O)-A-R_k$ ,  $-S(=O)-A-R_k$ ,  $-SO_2-A-R_k$ ,  $-CO_2-A-R_k$ ,  $-NR_j-A-R_k$ ,  $-NR_mC(=O)-A-R_k$ ,  $-NR_mC(=O)NR_n-A-R_k$ ,  $-NR_mCO_2-A-R_k$ ,  $-NR_mSO_2-A-R_k$ ,  $-NR_mSO_2NR_n-A-R_k$ ,  $-SO_2NR_m-A-R_k$ , o  $-C(=O)NR_m-A-R_k$ , fenilo o bencilo sustituido con uno a dos  $R_p$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  sustituido con ceto ( $=O$ ) y/o de uno a dos  $R_p$ , heterociclo monocíclico de cuatro a siete miembros o bicíclico de siete a once miembros sustituido con ceto( $=O$ ) y/o de uno a dos  $R_p$ , y heteroarilo monocíclico de cinco a seis

25 miembros o bicíclico de nueve a diez miembros sustituido con uno a dos  $R_p$ , en el que A es  $-(CR_mR_n)_w$ ; w es de 0 a 4;  $R_m$  y  $R_n$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, amino y aminoalquilo;  $R_k$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, amino, alquilamino, fenilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterociclo monocíclico de cuatro a siete miembros o bicíclico de siete a once miembros, y heteroarilo monocíclico de cinco a seis

30 miembros o bicíclico de nueve a diez miembros; en el que cada  $R_k$  a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos  $R_p$ , y  $R_p$  en cada caso se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ ,  $-O$ (alquilo  $C_{1-4}$ ), halógeno, ciano, nitro,  $-haloalquilo C_{1-4}$ ,  $-O$ (haloalquilo  $C_{1-4}$ ),  $-SH$ ,  $-S$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-SO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-C(=O)H$ ,  $-C(=O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-6}$ ),  $-N$ (alquilo  $C_{1-6})_2$ , feniloxi, benciloxi, y/o alquilo inferior sustituido con uno a dos hidroxilo, halógeno, ciano,  $-O$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-O$ (alquenilo  $C_{2-4}$ ),

amino, alquil  $C_{1-4}$  amino, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi,  $-S$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-SO_2$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-C(=O)H$ , y/o  $-C(=O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ );

35 el término "arilo" se refiere a fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, así como aquellos anillos que tienen condensado a los mismos un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o heteroarilo e incluyen aquellos anillos que tienen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre (i)  $R_j$ , y (ii) alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno a dos de  $R_j$  y/o ceto( $=O$ ), en los que  $R_j$  es como se ha definido anteriormente para cicloalquilo y tiene los

diversos sustituyentes opcionales como se ha definido anteriormente para cicloalquilo;

40 El término "carbociclo" o "carbocíclico" se refiere a un grupo cíclico en el que todos los átomos en el anillo son carbono, incluyendo cicloalquilo sustituido o sin sustituir o grupos arilo;

El término "heterociclo" se refiere a grupos monocíclicos no aromáticos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros que tienen al menos un heteroátomo en al menos uno

45 de los anillos e incluye anillos heterociclo que contienen uno, dos o tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible seleccionados entre  $R_j$ , ceto( $=O$ ), y alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno a dos de  $R_j$  y/o ceto( $=O$ ), en los que  $R_j$  es cicloalquilo;

el término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros, y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo en al menos uno de los anillos e incluye aquellos anillos que contienen uno, dos o tres sustituyentes en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible seleccionados entre (i)  $R_j$ , y (ii) alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido con uno a dos de  $R_j$  y/o ceto( $=O$ ), en los que  $R_i$  es cicloalquilo;

50 el término "heteroátomos" se refiere a oxígeno, azufre y nitrógeno;

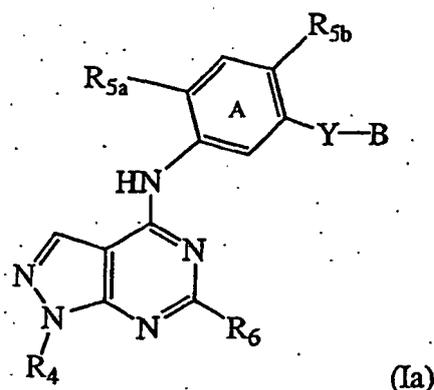
el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene uno o más sustituyentes halo;

55 el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo;

Cuando se usa el término "insaturado" en el presente documento para hacer referencia a un anillo o un grupo, el anillo o el grupo pueden estar completamente insaturado o parcialmente insaturado.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene la fórmula (Ia):

60



en la que

R<sub>5a</sub> y R<sub>5b</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros, heterociclo de cuatro a seis miembros, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

Y es -C(=O)NH-;

B es un hidroxilo, alcoxi, o un arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos;

R<sub>4</sub> es alquilo, alquilo sustituido, o arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos;

R<sub>6</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, -A<sub>1</sub>-O-A<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, -A<sub>1</sub>-NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>-A<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, con la condición de que R<sub>6</sub> no sea hidrógeno cuando B sea -NHC(=O)-;

A<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>;

A<sub>2</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-; y

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, ciano, hidroxilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, o cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sub>2</sub> es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sub>4</sub> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sub>5a</sub> es halógeno o alquilo inferior y R<sub>5b</sub> es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sub>6</sub> se selecciona entre -O-A<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, =NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, -NR<sub>13</sub>-A<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo; y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan entre arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, o tomados juntos forman un anillo heterociclo o heteroarilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sub>6</sub> es alquilo, -O-R<sub>13</sub>, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o diazepinilo; y R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalquilo, ciano, cianoalquilo, morfolinilo, morfolinilalquilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>3-7</sub>, pirrolidinilo, pirrolidinilalquilo, piperidinilo, piperidinilalquilo, piperazinilo, piperazinilalquilo, o juntos forman pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o diazepinilo, en el que cada grupo R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, aminoalquilo inferior y alquilamino inferior.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que Y es -C(=O)NH-.

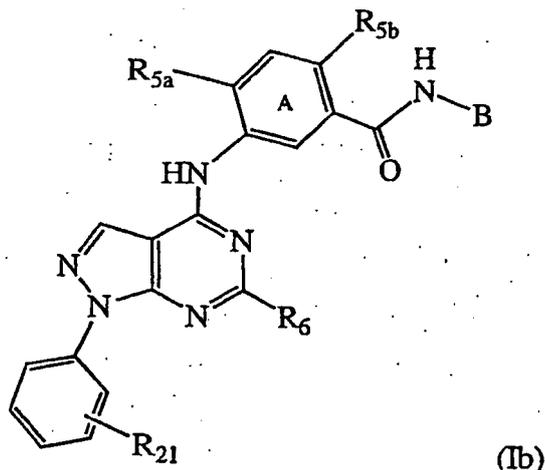
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del

mismo, en el presente documento, en donde

B se selecciona entre  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo,  $-(CH_2)_n$ -(heteroarilo),  $-(CH_2)_n$ -heterociclo y  $-(CH_2)_n$ -fenilo, en el que cada B está opcionalmente sustituido con uno a tres  $R_7$ , y en el caso de un anillo no aromático, opcionalmente además de uno a dos  $R_7$ , B puede estar sustituido con un grupo ceto ( $=O$ );

- 5  $R_7$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , carboxi, alcocarbonilo  $C_{1-4}$ , acilo  $C_{1-4}$ , nitro, fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , y heteroarilo o heterociclo de cinco o seis miembros; y  $n$  es 0, 1, 2 ó 3.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ib),



10

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

B se selecciona entre hidroxilo, alcoxi,  $-C(=O)R_8$ ,  $-C(=O)NR_8R_9$ ,  $-CO_2R_8$ ,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,  $-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-(CH_2)_n$ -heterociclo y  $-(CH_2)_n$ -fenilo, en la que cada grupo cíclico B está opcionalmente sustituido con uno a tres  $R_7$ ;

- 15  $R_{5a}$  y  $R_{5b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido, halógeno, haloalcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  o ciano;

$R_6$  es alquilo,  $-O-(CH_2)_r-R_{13}$ ,  $-NR_{13}R_{14}$ , arilo, cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo, en la que cuando  $R_6$  es alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo,  $R_6$  está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi;

- 20  $R_7$  y  $R_{21}$  se seleccionan independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , fenilo, bencilo, feniloxi, benciloxi,  $NH_2$ ,  $NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , y heteroarilo o heterociclo de cinco o seis miembros;

$R_8$  y  $R_9$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, o cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo heteroarilo o heterociclo;

- 25  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, ciano, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo, o juntos forman un anillo heterociclo o heteroarilo;

$r$  es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

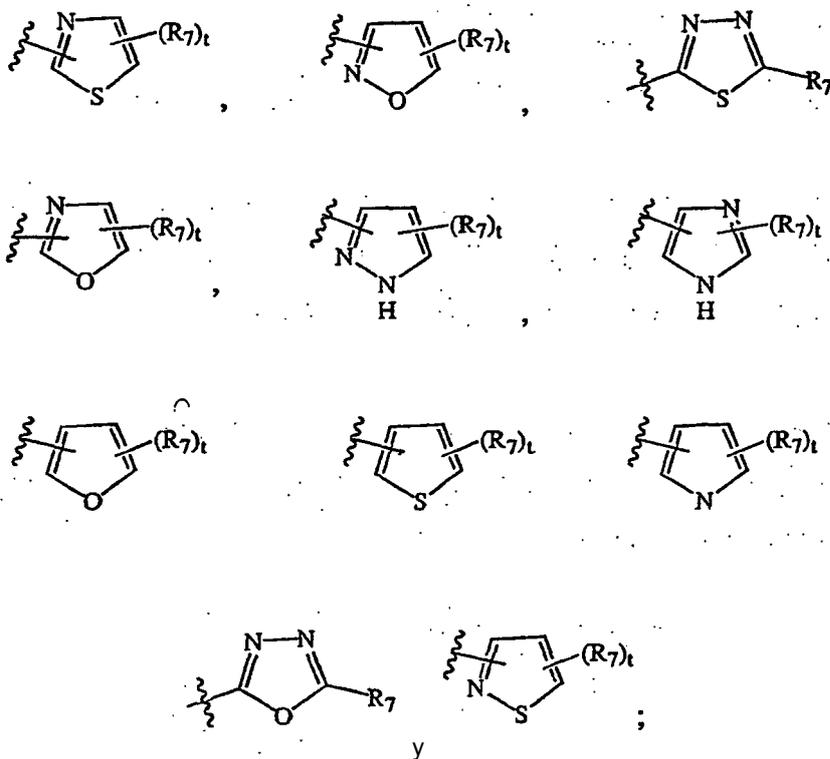
$n$  es 0, 1, 2, 3 ó 4.

- 30 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

$R_6$  es (i)  $-OR_{13}$  o  $-NR_{13}R_{14}$ ; o (ii) alquilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o diazepinilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo, cianoalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, aminoalquilo y alquilamino; y

- 35  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, ciano, cianoalquilo, morfolinilalquilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquilalquilo  $C_{3-7}$ , pirrolidinilo, pirrolidinilalquilo, piperidinilo, piperidinilalquilo, o juntos forman pirrolidinilo, piperidinilo o diazepinilo, en la que cada grupo  $R_{13}$  y  $R_{14}$  a su vez está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , amino y alquilamino  $C_{1-6}$ .

- 40 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que B es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos  $R_7$ ; cicloalquilo opcionalmente sustituido con ceto y/o uno a dos  $R_7$ ; o B se selecciona entre uno de:



- 5  $R_7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquil  $C_{1-4}$ amino, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , fenilo, bencilo, feniloxi o benciloxi, o dos grupos  $R_7$  unidos a átomos de carbono adyacentes o un átomo de carbono o de nitrógeno adyacente pueden unirse para formar un anillo heterociclo o carbocíclico condensado, estando dicho anillo condensado a su vez opcionalmente sustituido con uno a dos de alquilo  $C_{1-4}$ , trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno, ciano, amino, alquilalmino  $C_{1-4}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , fenilo, bencilo, feniloxi y benciloxi; y  $t$  es 2 ó 3.
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
16. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio en un paciente.
- 15 17. El uso de la reivindicación 16 en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre asma, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoporosis, psoriasis, rechazo de injerto contra huésped, aterosclerosis y artritis incluyendo artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis gotosa y osteoartritis.
18. Uso de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para inhibir la quinasa p38 en un mamífero.