

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 038**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2005 E 05803757 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **02.05.2007 EP 1778693**

54 Título: **Compuestos de heteroarilo tricíclico útiles como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

30.06.2004 US 584289 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.02.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.
BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**LIN, JAMES;
WROBLESKI, STEPHEN T.;
LIU, CHUNJIAN y
LEFOTHERIS, KATERINA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 038 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 heteroarilo tricíclico útiles como inhibidores de quinasas

La presente invención se refiere a compuestos de heteroarilo tricíclico útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con la quinasa p38. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención, que son útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con la quinasa p38, y a procedimientos para inhibir la actividad de la quinasa p38 en un mamífero.

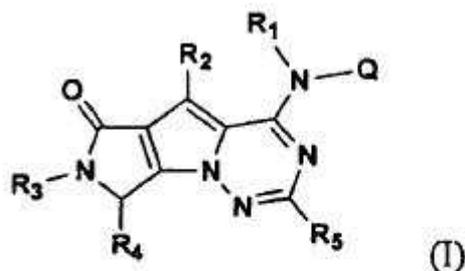
Hay un gran número de citocinas que participan en la respuesta inflamatoria, entre las que se incluyen IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α . La sobreproducción de citocinas tales como IL-1 y TNF- α está implicada en una amplia variedad de enfermedades, entre las que se incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la soriasis, la esclerosis múltiple, el choque endotóxico, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer y la insuficiencia cardiaca congestiva, entre otras [Henry *et al.*, *Drugs Fut.*, vol. 24 (1999), p. 1345-54; Salituro *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, vol. 6 (1999), p. 807-823]. Las pruebas en pacientes humanos indican que los antagonistas proteicos de las citocinas son eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas tales como, por ejemplo, el anticuerpo monoclonal contra el TNF- α (Enbrel) [Rankin *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, vol. 34 (1995), p. 334-42] y la proteína de fusión soluble del receptor del FNT- α -Fc (Etanercept) [Moreland *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, vol. 130 (1999), p. 478-86].

La biosíntesis del TNF- α se produce en muchos tipos de células como respuesta a un estímulo externo tal como, por ejemplo, un mitógeno, un organismo infeccioso o un traumatismo. Los mediadores importantes de la producción de TNF- α incluyen las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP), una familia de proteínas quinasas de Ser/Thr que activan sus sustratos mediante fosforilación. Las MAP quinasas se activan como respuesta a diversos estímulos generados por estrés que incluyen, pero sin limitación, citocinas proinflamatorias, endotoxinas, luz ultravioleta y choque osmótico.

Una MAP quinasa importante es la quinasa p38, también conocida como proteína de unión a fármacos antiinflamatorios inhibidora de citocinas (CSBP) o IK. La activación de p38 requiere la fosforilación dual realizada por MAP quinasas secuencia arriba (MKK3 y MKK6) en treonina y tirosina de un motivo Thr-Gly-Tyr característico de las isozimas p38. Existen cuatro isoformas conocidas de p38, es decir, p38- α , p38 β , p38 γ y p38 δ . Las isoformas α y β se expresan en células inflamatorias y son mediadores clave de la producción de TNF- α . La inhibición de las enzimas p38 α y β en células produce una reducción de los niveles de expresión de TNF- α . Además, la administración de inhibidores de p38 α y β en modelos animales de enfermedad inflamatoria ha establecido la eficacia de estos inhibidores en el tratamiento de esas enfermedades. La presente invención proporciona compuestos de pirrolotriazina tricíclica, útiles como inhibidores de quinasas, en particular, como inhibidores de la quinasa p38 α y β .

El documento WO 2003/0909/2 revela pirrolo-triazinilina como inhibidores de quinasas. El documento US 2003/0186982 revela pirrolo-triazina como inhibidores de quinasas.

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):



en la que:

Q es arilo o heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 0 a 2 R₆, 0 a 2 R₇ y 0 a 1 R₈;

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R₃ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan en cada aparición independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido,

- alquenilo, alquenilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, -OR₉, -SR₉, -S(=O)R₁₁, -S(=O)₂R₁₁, -P(=O)₂R₁₀, -S(=O)₂OR₁₁, -P(=O)₂OR₁₀, -NR₉R₁₀, -NR₉S(=O)₂R₁₁, -NR₉P(=O)₂R₁₀, -S(=O)₂NR₉R₁₀, -P(=O)₂NR₉R₁₀, -C(=O)OR₉, -C(=O)R₉, -C(=O)NR₉R₁₀, -OC(=O)R₉, -OC(=O)NR₉R₁₀, -NR₉C(=O)OR₁₀, -NR₁₂C(=O)NR₉R₁₀, -NR₁₂S(=O)₂NR₉R₁₀, -NR₁₂P(=O)₂NR₉R₁₀, -NR₉C(=O)R₁₀, -NR₉P(=O)₂R₁₀, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
- 5 R₉, R₁₀ y R₁₂ se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o como alternativa, cuando R₉ y R₁₀ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, como en -NR₉R₁₀, se pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido;
- 10 R₁₁ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
- 15 y/o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros y/o profármacos de los mismos.
- Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de modulación de la quinasa p38 en un mamífero mediante la administración de un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal, un isómero y/o un profármaco del mismo, a dicho mamífero. Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I), y/o al menos una sal, un isómero y/o un profármaco del mismo, en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno inflamatorio que comprende administrar a un paciente una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I), y/o al menos una sal, un isómero y/o un profármaco del mismo, en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 Cuando, de aquí en adelante, se hace referencia a una selección de restos para las variables (por ejemplo, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, etc.), como se enumeran en la presente memoria para los compuestos de fórmula (I) (por ejemplo, en el siguiente apartado de "realizaciones alternativas" y en los procedimientos de preparación), se pretende hacer referencia a las selecciones para las correspondientes variables enumeradas inmediatamente delante.
- 30 La definición inicial proporcionada para una expresión o un término en la presente memoria se aplica a esa expresión o término en toda la presente memoria y en las reivindicaciones, individualmente o como parte de otra expresión, a menos que se indique lo contrario.
- Los términos "alquilo" y "alc" se refieren a un radical (hidrocarburo) de alcano de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente, de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-metilpropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, dimetilpentilo, dietilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La expresión "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical (hidrocarburo) de alcano de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo e isobutilo. Un alquilo inferior es una "alquilo C₁-C₄". Cuando se usan alquilo, alquilo inferior o alquilo C₁-C₄ como sufijo detrás de otro grupo nombrado, tal como hidroxialquilo, hidroxialquilo inferior o hidroxialquilo C₁-C₄, se pretende hacer referencia a un alquilo, alquilo inferior o alquilo C₁-C₄ que tiene unido uno, dos o tres del/de los otro/s grupo/s específicamente nombrado/s en cualquier punto de unión bien de la cadena lineal o ramificada del alquilo. Como ejemplo adicional, arilalquilo incluye grupos tales como bencilo, feniletilo o bifenilo. Cuando se usa el término "sustituido" con dichos grupos, como en "arilalquilo sustituido" o "alcocalquilo sustituido", debe entenderse que bien el radical alquilo, el otro resto nombrado o ambos pueden estar sustituidos con grupos seleccionados de entre aquellos enumerados en la presente memoria como apropiados para el resto nombrado, por ejemplo, para el resto alquilo, se pueden seleccionar grupos entre aquellos enumerados a continuación para alquilo sustituido, y para el otro grupo nombrado específicamente, los grupos se pueden seleccionar entre aquellos enumerados a continuación para ese grupo nombrado .
- 35 "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo según lo definido anteriormente sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente, de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente, de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible de la cadena lineal y/o ramificada. Los ejemplos de sustituyentes pueden incluir, pero sin limitación, uno o más entre halógeno, haloalquilo (por ejemplo, un solo sustituyente halo o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como un grupo perfluoroalquilo que incluye, por ejemplo, -CHCl₂ y/o CF₃), haloalcoxilo (por ejemplo, incluyendo trifluorometoxilo), ciano, nitro, alquenilo, alquino, cicloalquilo, heterociclo, heteroarilo, arilo, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, P(=O)(OR)₂, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_a, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, C(=O)ONR_bR_c, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_a, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a y/o NR_bP(=O)₂R_e, en los que R_a, R_b, R_c, R_d y R_e se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heterociclo(alquilo), heteroaril(alquilo), cicloalquilo, arilo, heterociclo y/o heteroarilo, con la excepción de que R_e no es hidrógeno; y, además, cuando R_b y R_c están unidos al
- 60

5 mismo átomo de nitrógeno, pueden estar unidos entre sí para formar un grupo cicloamino. Cada uno de R_a, R_b, R_c, R_d y/o R_e de los restos alquilo y/o cíclicos, a su vez, puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, preferentemente, sustituidos con hasta dos grupos (0 a 2 grupos), seleccionados entre alquilo inferior, alquenilo inferior, R_f y un alquilo inferior o alquenilo inferior sustituido con uno a dos R_f, en el que R_f se selecciona entre uno o más de ciano, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, ceto(=O) (según lo permitido por la valencia), nitro, -OH, -O(alquilo C₁-C₄), -SH, -S(alquilo C₁-C₄), -S(=O)(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH(cicloalquilo), -NH(fenilo), fenilo, bencilo, fenoxilo, benciloxilo, -NHS(=O)₂(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₄), -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₄)₂, -S(=O)₂NH(cicloalquilo), -S(=O)₂NH(fenilo), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C₁-C₄), -C(=O)H, -C(=O)(alquilo C₁-C₄), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=O)NH(cicloalquilo), -C(=O)NH(fenilo), -C(=O)ONH₂, -C(=O)ONH(alquilo C₁-C₄), -C(=O)ON(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=O)ONH(cicloalquilo), -C(=O)ONH(fenilo), -NHC(=O)O-alquilo C₁-C₄, -N(alquilo C₁-C₄)C(=O)O(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -NHC(=O)NH(cicloalquilo), -NHC(=O)NH(fenilo), -NHC(=O)H y/o -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄).

15 El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen etenilo y propenilo (alilo). Alquenilo inferior significa un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono. "Alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente, de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente, de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los ejemplos de sustituyentes pueden incluir, pero sin limitación, alquilo, alquilo sustituido y aquellos grupos enumerados anteriormente como sustituyentes ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

20 El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen etinilo. "Alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente, de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente, de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquilo sustituido y aquellos grupos enumerados anteriormente como sustituyentes ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

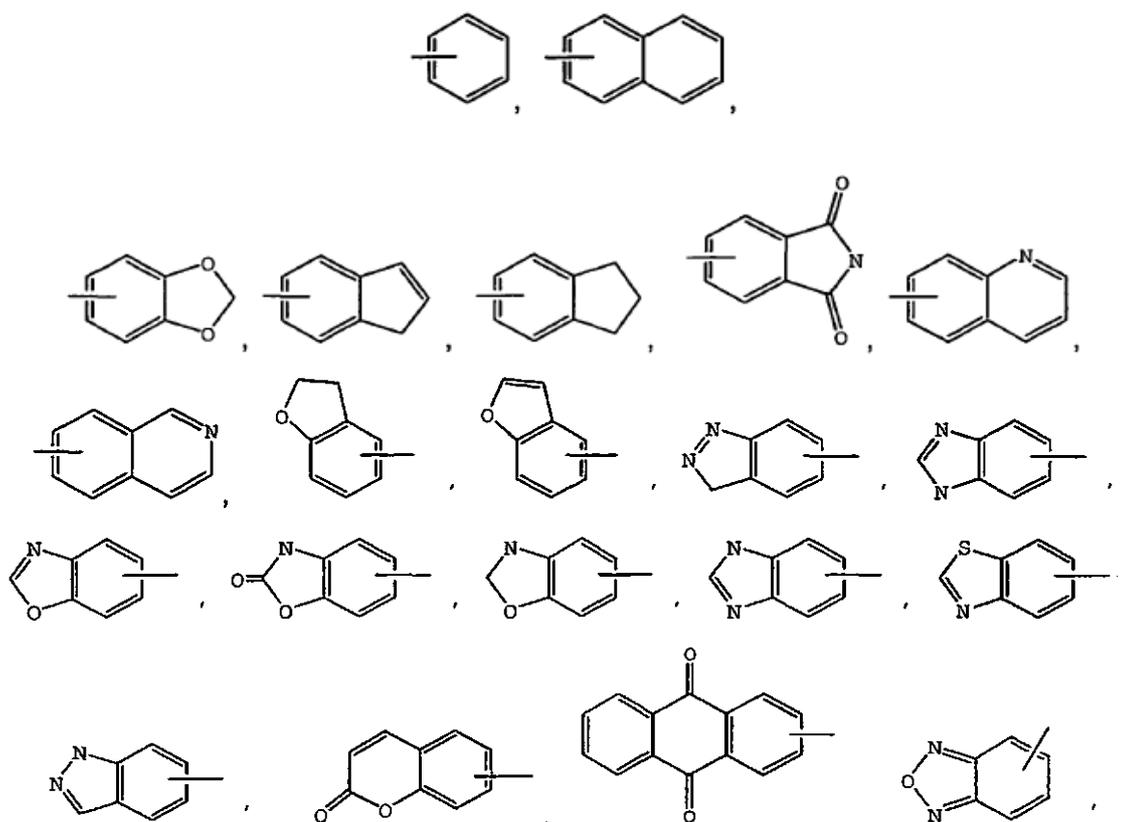
25 El término "alcoxilo" se refiere al grupo OR_g, en el que R_g se selecciona entre alquilo, alquenilo y cicloalquilo. Así pues, un alcoxilo C₁-C₄ es un grupo OR_g alcoxilo, en el que R_g es un alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄. Un grupo alcoxilo sustituido es un grupo alcoxilo como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los restos alquilo, alquenilo y/o cicloalquilo está sustituido con uno o más, preferentemente, de 1 a 4, más preferentemente, de 1 a 2, grupos seleccionados entre los enumerados en la presente memoria para el resto nombrado, por ejemplo, para los grupos alquilo, alquenilo y cicloalquilo sustituidos, respectivamente.

30 El término "amino" se refiere a NH₂ y un alquilamino se refiere a un grupo amino en el que uno o ambos de los átomos de hidrógeno está (o están) sustituido/s con un grupo seleccionado entre alquilo, alquenilo y/o cicloalquilo. Por lo tanto, alquilamino significa el grupo NR_hR_j, en el que R_h y R_j se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquenilo y/o cicloalquilo, con la condición de que R_h y R_j no sean ambos hidrógeno. "Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con un grupo amino, y un "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más grupos alquilamino. Un grupo alquilamino sustituido es un grupo alquilamino en el que al menos uno de los restos alquilo, alquenilo y/o cicloalquilo está sustituido con uno o más, preferentemente, de 1 a 4, más preferentemente, de 1 a 2, grupos seleccionados entre los enumerados en la presente memoria como adecuados para el resto nombrado. Así pues, por ejemplo, un grupo alquilamino opcionalmente sustituido se refiere al grupo -NR_jR_k, en el que R_j y R_k se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido, a excepción de que R_j y R_k no sean ambos hidrógeno.

35 Un grupo cicloamino se refiere a un grupo -NR_iR_m, en el que R_i y R_m se unen para formar un anillo heterociclo monocíclico tal como, por ejemplo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo, *N*-piperazinilo y similares. Un "cicloamino sustituido" es un grupo cicloamino que tiene uno o más, preferentemente, de 1 a 4, más preferentemente, de 1 a 2, sustituyentes seleccionados entre aquellos enumerados a continuación para los grupos heterociclo sustituidos.

40 El término "alquiltio" se refiere al grupo SR_g, en el que R_g se selecciona entre alquilo, alquenilo y cicloalquilo. Un alquiltio C₁-C₄ es un grupo alquiltio SR_g, en el que R_g es un alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₄. Un grupo alquiltio sustituido es un grupo alquiltio, en el que al menos uno de los restos alquilo, alquenilo y/o cicloalquilo está sustituido con uno o más, preferentemente, de 1 a 4, más preferentemente, de 1 a 2, grupos seleccionados entre los enumerados en la presente memoria para el resto nombrado.

45 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen al menos 1 a 2 anillos aromáticos, incluyendo fenilo y naftilo. El grupo arilo puede tener condensado al mismo un segundo o tercer anillo que es un anillo heterociclo, cicloalquilo o heteroarilo, con la condición de que, en ese caso, el punto de unión será con la porción arilo del sistema de anillos. Por lo tanto, a modo de ilustración, los ejemplos de grupos arilo pueden incluir, sin limitación:



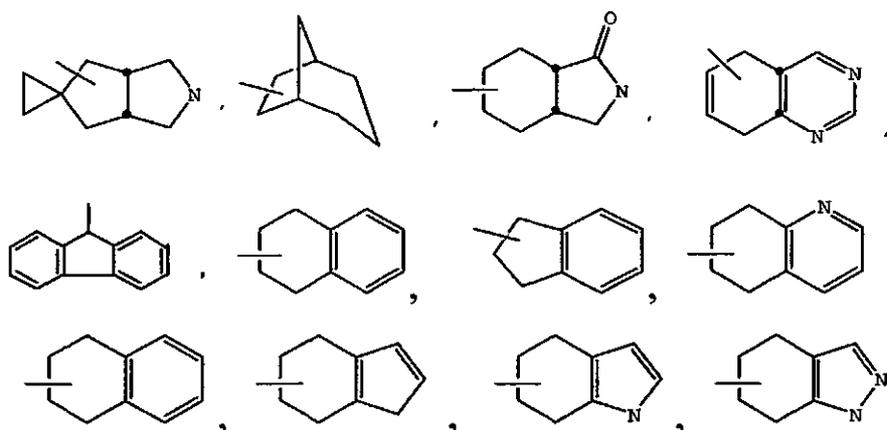
5 y
etcétera.

"arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente, de 1 a 3 sustituyentes, más preferentemente, de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de unión del anillo o sistema de anillos arilo (por ejemplo, incluyendo cualquier otro anillo condensado al mismo). Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquilo sustituido, y según lo permitido por la valencia, aquellos grupos enumerados anteriormente como sustituyentes ejemplares para grupos alquilo sustituidos.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico totalmente saturado y parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. Un anillo de cicloalquilo puede tener un átomo de carbono del anillo sustituido con un grupo carbonilo (C=O), como se ilustra a continuación. Los grupos cicloalquilo incluyen dichos anillos que tienen un segundo o tercer anillo condensado al mismo que es un grupo heterociclo, heteroarilo o arilo, con la condición de que, en dichos casos, el punto de unión es con la parte de cicloalquilo del sistema de anillos. El término "cicloalquilo" también incluye dichos anillos que tienen un segundo o un tercer anillo unido al anillo o al sistema de anillos de una forma espiro, en la que el anillo espiro es bien un anillo de heterociclo o carbocíclico. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene uno o más sustituyentes, preferentemente, de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente, de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible del anillo o sistema de anillos de cicloalquilo (incluyendo cualquier anillo condensado o unido al mismo). Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquilo sustituido y, según lo permitido por la valencia, aquellos grupos enumerados anteriormente como sustituyentes ejemplares para los grupos alquilo sustituidos.

Por lo tanto, como ejemplos ilustrativos no restrictivos de anillos de cicloalquilo se pueden incluir:





y similares.

- 5 Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a grupos cíclicos no aromáticos totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 16 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y/o azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Un anillo heterociclo puede tener un átomo de carbono del anillo sustituido con un grupo carbonilo (C=O), como se ilustra anteriormente para los grupos cicloalquilo. El grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de nitrógeno o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos. Además, el grupo heterociclo puede tener un segundo o un tercer anillo unido al mismo de una forma espiro o condensada, siempre que el punto de unión sea con el grupo heterociclo. Un anillo espiro adjunto puede ser un anillo carbocíclico o heterocíclico, y el segundo y/o tercer anillo condensado puede ser un anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolino, pirazolidino, pirazolinilo, imidazolidino, oxazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tiamorfolino y similares.

- 20 Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares pueden incluir indolino, isoindolino, quinuclidino, benzopirrolidino, benzopirazolinilo, benzoimidazolidino, benzopiperidino, benzopiperazino, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino, dihydroisoindolilo y similares.

25 "heterociclo sustituido" y "heterocíclico sustituido" se refieren a grupos heterociclo o heterocíclicos sustituidos con uno o más sustituyentes, preferentemente, de 1 a 4 sustituyentes, más preferentemente, de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto disponible de unión con el anillo o sistema de anillos heterociclo (por ejemplo, incluyendo cualquier anillo condensado o unido al mismo). Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquilo sustituido y, según lo permitido por la valencia, aquellos grupos enumerados anteriormente como sustituyentes ejemplares para los grupos alquilo sustituidos.

30 El término "heteroarilo" se refiere a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 16 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y/o azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. (El término "heteroarilio" se refiere a un grupo heteroarilo que lleva un átomo de nitrógeno cuaternario y, por lo tanto, una carga positiva). El grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de nitrógeno o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillos. Además, el grupo heteroarilo puede tener un segundo o un tercer anillo heterocíclico o un carbocíclico (cicloalquilo o arilo) condensado al mismo con la condición de que el punto de unión sea con el grupo heteroarilo.

40 Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo (s, as o v) y similares. A menos que se haga referencia a un punto específico de unión, por ejemplo, como en pirid-2-ilo, piridazin-3-ilo, se pretende que dichos grupos heteroarilo puedan estar unidos a otro resto en cualquier punto de unión disponible.

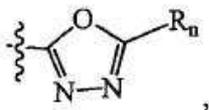
45 Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, purinilo, cromenilo, indolilo, indazolilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, benzofurilo, isobenzofurilo, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo-[2,3-

c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), ftalazinilo, naftiridinilo, triazinilazepinilo y similares.

"Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo sustituidos con uno o más sustituyentes, según lo permitido por la valencia, preferentemente, de 1 a 3 sustituyentes, más preferentemente, de 1 a 2 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible con el anillo o sistema de anillos de heteroarilo (incluyendo cualquier otro anillo condensado al mismo). Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquilo sustituido y, según lo permitido por la valencia, aquellos grupos enumerados anteriormente como sustituyentes ejemplares para los grupos alquilo sustituidos.

Cuando se hace referencia a un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo específicamente nombrado opcionalmente sustituido, los sustituyentes opcionales se pueden seleccionar, según lo permitido por la valencia, de entre los grupos enumerados anteriormente para el género de anillos del que forma parte el grupo nombrado específicamente. Por ejemplo, "fenilo opcionalmente sustituido" incluye anillos de fenilo no sustituido, así como los anillos de fenilo que contienen uno o más sustituyentes seleccionados entre aquellos enumerados anteriormente para los grupos arilo. "Piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituido" incluye anillos piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo no sustituidos, así como anillos que contienen uno o más sustituyentes seleccionados entre aquellos enumerados anteriormente para los grupos heteroarilo.

La expresión "oxadiazolilo opcionalmente sustituido", como se usa en la presente memoria, pretende referirse al grupo



en el que R_n se selecciona de entre los sustituyentes enumerados anteriormente para los grupos heteroarilo sustituidos.

La expresión "nitrógeno cuaternario" se refiere a un átomo de nitrógeno tetravalente cargado positivamente que incluye, por ejemplo, el nitrógeno cargado positivamente de un grupo tetraalquilamonio (por ejemplo, tetrametilamonio, *N*-metilpiridinio), el nitrógeno cargado positivamente de especies de amonio protonadas (por ejemplo, trimetil-hidramonio, *N*-hidropiridinio), el nitrógeno cargado positivamente en *N*-óxidos de amina (por ejemplo, *N*-metil-morfolin-*N*-óxido, piridin-*N*-óxido) y el nitrógeno cargado positivamente de un grupo *N*-aminoamonio (por ejemplo, *N*-aminopiridinio).

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor y/o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene un solo sustituyente halo o múltiples sustituyentes halo que forman, por ejemplo, grupos tales como perfluoroalquilo, incluyendo triclorometilo o trifluorometilo (CCl₃ o CF₃). Un haloalquilo C₁-C₄ se refiere a un alquilo C₁-C₄ que tiene uno o más sustituyentes halo.

El término "haloalcoxilo" se refiere al grupo -OR_p, en el que R_p es un haloalquilo como se define inmediatamente arriba, formando así, por ejemplo, grupos como -OCCl₃ o -OCF₃. Un haloalcoxilo C₁-C₄ se refiere a un alcoxilo C₁-C₄ que tiene uno o más sustituyentes halo.

El término "insaturado", cuando se usa en la presente memoria, pretende referirse a restos totalmente insaturados y parcialmente insaturados.

Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para mitigar, impedir especialmente, reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para los procedimientos y los compuestos descritos en la presente memoria incluyen, sin limitación, los descritos en libros de texto estándar tales como Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York (1999).

El término "selectivo", como se usa en la presente memoria con referencia a la capacidad de los compuestos reivindicados para inhibir la actividad de p38, significa que el compuesto en cuestión tiene un nivel de actividad medido en ensayos enzimáticos para inhibir la quinasa p38 α/β que es significativamente mayor que la actividad del compuesto en la inhibición de una pluralidad de otras quinasas que pertenecen a familias de todo el quinoma humano. Una norma adecuada para la expresión "actividad significativamente mayor" es que la actividad del compuesto tiene una actividad aproximadamente 500 veces mayor o más para inhibir la enzima p38 α/β en comparación con la actividad del compuesto en la inhibición de otras quinasas, por ejemplo, en comparación con la actividad del compuesto en la inhibición de aproximadamente veinticinco o más quinasas distintas, en otro ejemplo, en comparación con aproximadamente cincuenta o más de otras quinasas, y en otro ejemplo más, en comparación con aproximadamente 100 o más de otras quinasas. Por lo tanto, un inhibidor selectivo de p38 como se define en la presente memoria según una realización inhibirá la isoforma α de la quinasa p38, la isoforma β de la quinasa p38 y/o tanto la forma α como la β de la quinasa p38, al menos 500 veces más de lo que inhibirá una cualquiera de una

pluralidad de otras quinasas. La referencia a "otras quinasas" en la presente memoria se pretende que incluya quinasas conocidas en el campo que no sean las quinasas p38 α/β . Por ejemplo, en el documento WO 02/062804 y en Manning G. *et al.*, "The Protein Kinase Complement of the Human Genome", *Science* (Washington, DC, Estados Unidos) (2002), 298(5600), p. 1912-1916, 1933-1934, que se incorpora en la presente memoria por referencia, se identifican varias quinasas y familias de quinasas conocidas distintas a la quinasas p38 α/β . Las "otras quinasas" como se identifican en dichos documentos pueden incluir, por tanto, sin limitación, una o más quinasas escogidas entre las siguientes quinasas y/o familias de quinasas: CaMK1, CaMK2, CDK, DAPK, EMT, FGF, FMS, GSK3, LCK, PDGF-R, PKA, PCK, RAF, RIPK, LIMK-1, SYK, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STLK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, PLK, Chk1, Chk2, HER2, JAK, raf1, MEK1, EGF-R, RSK/RSK, IGF-R, IRAK, VEGF-R, P13K, PDK, HIPK, STKR, BRD, Wnk, NKF3, NKF4, NKF5, quinasas Weel, Src, Abl, ILK, MK-2, IKK-2, RIPK, Cdc7, Ste11, Ste20, Ste7, Tec, Trk y/o Nek, etcétera. Lo anterior es una lista ejemplar no restrictiva de otras quinasas. Manning identificó 518 proteínas quinasas, y el solicitante pretende incorporar cada una de estas 518 proteínas quinasas distintas de la quinasas p38 en la definición de la expresión de "otras quinasas" como se usa en la presente memoria.

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

A menos que se indique lo contrario, un heteroátomo con una valencia libre se entiende que tiene átomos de hidrógeno suficientes para ocupar las valencias, como cualquier experto en el campo apreciará.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales que también pertenecen al alcance de la presente invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula I en la presente memoria incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal/es", como se emplea en la presente memoria, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico tal como, pero sin limitación, una piridina o un imidazol, como un resto ácido tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas"), y se incluyen dentro del término "sal/es" como se usa en la presente memoria. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de fórmula I que contienen un resto básico, tal como, pero sin limitación, una amina, o un anillo de piridina o imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la presente memoria), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos y similares.

Los compuestos de fórmula I que contienen un resto ácido tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con *N,N*-bis(deshidroabietil)etilendiamina), *N*-metil-D-glucaminas, *N*-metil-D-glucamidas, *t*-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención también se contemplan en la presente memoria. El término "profármaco", como se emplea en la presente memoria, denota un compuesto que, tras su administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o procedimientos químicos, produciendo un compuesto de la fórmula I, o una sal y/o un solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, hidratos. Los procedimientos de solvatación son conocidos en la técnica.

Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y del espíritu de la invención. Por ejemplo, los compuestos

profarmacológicos de fórmula I pueden ser restos éster solubles (véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.* 2004, p. 2393-2404), fosfatos y/o alquifosfatos (véase, por ejemplo, el documento WO 03/080047) y/o restos según lo descrito en una o más de las siguientes referencias:

- 5 a) "Design of Prodrugs", editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y "Methods in Enzymology", vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et. al.* (Academic Press, 1985);
- b) "A Textbook of Drug Design and Development", editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, cap. 5, "Design and Application of Prodrugs" de H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, "Advanced Drug Delivery Reviews", vol. 8, p. 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, *et al.*, "Journal of Pharmaceutical Sciences", vol. 77, p. 285 (1988); y
- 10 e) N. Kakeya, *et. al.*, *Chem Phar Bull*, vol. 32, p. 692 (1984).

Ventajosamente, en una realización, los compuestos de fórmula I de la presente memoria incluyen una amida, y el profármaco se incorpora en la porción amida de la molécula.

15 Los compuestos de fórmula I, y las sales o los profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautómera (por ejemplo, en forma de amida o iminoéter). En la presente memoria, se incorporan todas las formas tautómeras como parte de la presente invención.

20 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, los que pueden existir debido a carbonos asimétricos de diversos sustituyentes), incluyendo las formas enantiómeras y formas diastereómeras, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros (por ejemplo, en forma de isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad especificada) o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos, o con el resto de estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración *S* o *R* según lo definido por las Recomendaciones de la IUPAC de 1974. Las formas racémicas se pueden resolver mediante procedimientos físicos tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados de diastereómeros, o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo, pero sin limitación, procedimientos convencionales tales como, por ejemplo, la formación de sales con un ácido ópticamente activo seguida de cristalización.

25 Se contemplan todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención, bien mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de la presente invención abarca los isómeros tanto *cis* (*Z*) como *trans* (*E*), incluyendo los isómeros *cis* y *trans* de anillos de heterociclos o hidrocarburos cíclicos.

30 Cuando se hace referencia en la presente memoria a un compuesto de fórmula (I) de la presente memoria, se pretende hacer referencia a cada compuesto de fórmula (I), y a cada sal, profármaco, solvato o isómero del mismo, solo o en combinación con otras materias, sin limitar la manera en que dicho compuesto de fórmula (I), o sal, profármaco, solvato o isómero del mismo, se prepare o se forme. Así pues, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I), o la sal, el profármaco, el solvato o el isómero del mismo, puede estar presente en una forma pura, forma aislada, forma bruta, forma líquida o sólida, y puede existir opcionalmente en presencia de otros compuestos que no sean de fórmula (I), por ejemplo, junto con uno o más excipientes o impurezas, en una preparación farmacéutica antes de la administración a un paciente, como se forma en el cuerpo de un paciente tras la administración al mismo (pudiendo existir, por tanto, junto con otra materia biológica), etcétera.

A lo largo de la memoria descriptiva, es posible seleccionar los grupos y los sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

45 El término "base" cuando se usa para describir las condiciones de reacción para preparar los compuestos de fórmula (I) de la presente memoria, y/o para preparar compuestos intermedios o precursores para los compuestos de fórmula (I), pretende incluir óxidos, hidróxidos o alcóxidos metálicos, hidruros o compuestos tales como amoníaco, que acepten protones en agua o disolvente. Por lo tanto, las bases ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidróxidos y alcóxidos de metales alcalinos (es decir, MOR_q , en el que M es un metal alcalino tal como potasio, litio o sodio, y R_q es hidrógeno o alquilo, como se define anteriormente, más preferentemente, en el que R es un alquilo C_{1-5} de cadena lineal o ramificada, incluyendo, por tanto, sin limitación, hidróxido de potasio, *terc*-butóxido potásico, *terc*-pentóxido potásico, hidróxido de sodio, *terc*-butóxido sódico, hidróxido de litio, etc.); otro hidróxidos tales como hidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$) o hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$); hidruros de metales alcalinos (es decir, MH, en el que M es como se ha definido anteriormente, incluyendo, por tanto, sin limitación, hidruro de sodio e hidruro de litio); disilazidas alquiladas tales como, por ejemplo, hexametildisilazida de potasio y hexametildisilazida de litio; carbonatos tales como carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3), bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) y bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$), hidróxidos de alquilamonio tales como hidróxido de *n*-tetrabutilamonio (TBAH), etcétera.

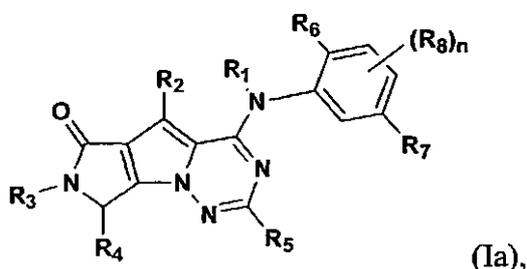
La expresión "agente de acoplamiento" cuando se usa en la presente memoria se refiere a un reactivo o a una combinación de reactivos diseñados para acelerar el procedimiento de acoplamiento e inhibir reacciones secundarias. Así pues, por ejemplo, la expresión "agente de acoplamiento" puede incluir un aditivo de acoplamiento, tal como CDI, HOBt, HOAt, HODhbt, HOSu o NEPIS, usado en combinación con otro reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento de péptidos particulares pueden incluir DCC, EDC, BBC, BDMP, BOMI, HATU, HAPyU, HBTU, TAPipU, AOP, BDP, BOP, PyAOP, PyBOP, TDBTU, TNTU, TPTU, TSTU, BEMT, BOP-Cl, BroP, BTFFH, CIP, EDPBT, Dpp-Cl, EEDQ, FDPP, HOTT-PF6, TOTT-BF4, PyBrop, PyClop y TFFH. Véase "Peptide Coupling Reagents: Names, Acronyms and References", Albany Molecular Research, Inc., Technical Reports, vol. 4, n.º 1, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

Las expresiones "agente de halogenación" o "reactivo de halogenación" pueden incluir reactivos halogenantes inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de reactivos halogenantes inorgánicos incluyen cloro, bromo, yodo, flúor e hipoclorito de sodio. Los reactivos halogenantes orgánicos incluyen oxocloruro de fósforo (POCl₃), clorosuccinimida (NCS), *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-yodosuccinimida (NIS), 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y 1,3-diiodo-5,5-dimetilhidantoína.

Cuando se hace referencia a un "disolvente" o un "disolvente adecuado" en la descripción de las condiciones de reacción de la presente memoria, se debe entender que puede significar un solo disolvente así como mezclas de disolventes. Como ejemplos no restrictivos, los disolventes se pueden seleccionar, según sea apropiado para una etapa de reacción dada, de entre, por ejemplo, disolventes polares apróticos tales como DMF, DMA, DMSO, dimetilpropilenurea, *N*-metilpirrolidona y triamida hexametilfosfórica; disolventes de éter tales como dietiléter, THF, 1,4-dioxano, *t*-butiléter de metilo, dimetoximetano y dimetiléter de etilenglicol; disolventes alcohólicos tales como MeOH, EtOH e isopropanol; y disolventes que contienen halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano.

Se contemplan diversas realizaciones alternativas de la invención. A modo de ilustración, las realizaciones alternativas de los compuestos de la presente invención pueden incluir compuestos de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id) que se presentan a continuación y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros y/o profármacos.

Por ejemplo, según un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (Ia):



y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros de los mismos, en los que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y n es 0 ó 1.

Según otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (Ia) anterior y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros de los mismos, en los que:

- R₁ es hidrógeno;
- R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
- R₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
- R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;
- R₆, R₇ y R₈ se seleccionan en cada aparición independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, halógeno, ciano, -OR₉, -SR₉, -S(=O)R₁₁, -S(=O)₂R₁₁, -S(=O)₂OR₁₁, -NR₉R₁₀, -NR₉S(=O)₂R₁₁, -S(=O)₂NR₉R₁₀, -C(=O)OR₉, -C(=O)R₉, -C(=O)NR₉R₁₀, -NR₉C(=O)OR₁₀, -NR₁₂C(=O)NR₉R₁₀, -NR₁₂S(=O)₂NR₉R₁₀, -NR₉C(=O)R₁₀, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
- R₉, R₁₀ y R₁₂ se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o alternativamente, cuando R₉ y R₁₀ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, como en -NR₉R₁₀, se pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido;
- R₁₁ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo,

heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y

n es 0 ó 1.

Según otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (Ia) anterior y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros de los mismos, en los que:

- 5 R_1 es hidrógeno;
 R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxilo inferior y alcoxilo inferior sustituido;
 R_3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido;
 R_4 es hidrógeno;
 10 R_5 es hidrógeno;
 R_6, R_7 y R_8 se seleccionan en cada aparición independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halógeno, ciano, $-OR_9$, $-SR_9$, $-S(=O)R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2OR_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-NR_9S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2NR_9R_{10}$, $-C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_{10}$, $-NR_{12}C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_{12}S(=O)_2NR_9R_{10}$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
 15 R_9, R_{10} y R_{12} se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o alternativamente, cuando R_9 y R_{10} están unidos al mismo átomo de nitrógeno, como en $-NR_9R_{10}$, se pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido;
 20 R_{11} se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

n es 0 ó 1.

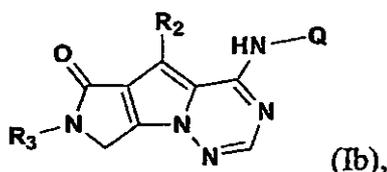
- 25 Según otra realización de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (Ia) anterior y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros de los mismos, en los que:

- R_1 es hidrógeno;
 R_2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , amino, ciano, trifluorometilo, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con uno a tres de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} y/o ciano;
 30 R_3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con uno a tres de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , ciano, fenilo y/o piridilo, estando dicho fenilo y/o piridilo, a su vez, opcionalmente sustituido con uno a tres entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo y/o alcoxilo inferior;
 R_4 es hidrógeno;
 35 R_5 es hidrógeno;
 R_6 se selecciona entre alquilo inferior y halógeno;
 R_7 se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halógeno, ciano, $-OR_9$, $-SR_9$, $-S(=O)R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2OR_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-NR_9S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2NR_9R_{10}$, $-C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_{10}$, $NR_{12}C(=O)NR_9R_{10}$, $NR_{12}S(=O)_2NR_9R_{10}$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
 40 R_9, R_{10} y R_{12} se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o como alternativa, cuando R_9 y R_{10} están unido al mismo átomo de nitrógeno, como en $-NR_9R_{10}$, se pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido;
 45 R_{11} se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

n es 0.

- 50 Según otro aspecto más de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (Ia), en la que cada una de las variables $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ y n se pueden seleccionar según lo definido inmediatamente arriba, y en la que R_7 es $-C(O)NHR_{10}$; y R_{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido.

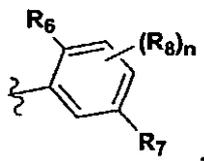
Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (Ib):



en la que Q, R₂ y R₃ se definen como en la fórmula (I) anterior, y sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o profármacos de los mismos.

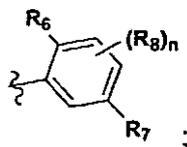
Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (Ib) anterior, en la que: Q es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con hasta un R₆ y hasta un de R₇; R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, amino, ciano, trifluorometilo, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ y/o ciano; R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, ciano, fenilo y/o piridilo, estando dicho fenilo y/o piridilo, a su vez, opcionalmente sustituido con uno a tres de entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo y/o alcoxilo inferior; y R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, halógeno, ciano, -OR₉, -SR₉, -S(=O)R₁₁, -S(=O)₂R₁₁, -S(=O)₂OR₁₁, -NR₉R₁₀, -NR₉S(=O)₂R₁₁, -S(=O)₂NR₉R₁₀, -C(=O)OR₉, -C(=O)R₉, -C(=O)NR₉R₁₀, -NR₉C(=O)OR₁₀, -NR₁₂C(=O)NR₉R₁₀, -NR₁₂S(=O)₂NR₉R₁₀, -NR₉C(=O)R₁₀, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, sustituido arilo, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; R₉, R₁₀ y R₁₂ se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o como alternativa, cuando R₉ and R₁₀ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, como en -NR₉R₁₀, se pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido; R₁₁ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I) y/o la fórmula (Ib) anteriores, en las que Q es



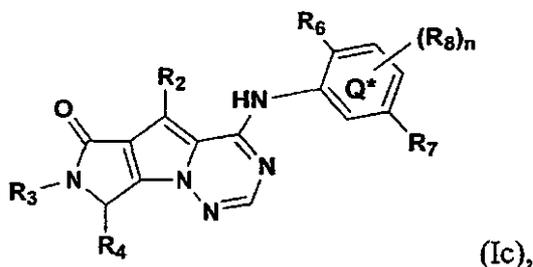
en el que R₆, R₇ y R₈ son como se definen en la presente memoria para los compuestos de fórmula (I), y n es 0 ó 1.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I) y/o (Ib) anteriores, en las que Q es



R₆ y R₈ se seleccionan independientemente entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo, alcoxilo inferior y/o trifluorometoxilo; R₇ es -C(O)NHR₁₀; R₁₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido; y n es 0 ó 1; y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros de los mismos.

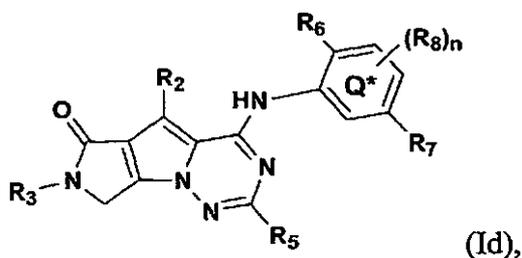
Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (Ic):



en la que cada uno de R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I), n es 0 ó 1 y Q^* es fenilo o piridilo.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (Ic) anterior, en la que Q es fenilo; R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , amino, ciano, trifluorometilo, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con uno a tres de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} y/o ciano; R_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con uno a tres de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , ciano, fenilo y/o piridilo, estando dicho fenilo y/o piridilo, a su vez, opcionalmente sustituido con uno a tres de entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo y/o alcoxilo inferior; R_4 es hidrógeno; R_6 es halógeno o alquilo inferior; R_7 se selecciona independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, halógeno, ciano, $-OR_9$, $-SR_9$, $-S(=O)R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2OR_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-NR_9S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2NR_9R_{10}$, $-C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_{10}$, $-NR_{12}C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_{12}S(=O)_2NR_9R_{10}$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y/o heteroarilo sustituido; R_9 , R_{10} y R_{12} se seleccionan independientemente en aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y/o heteroarilo sustituido, o como alternativa, cuando R_9 and R_{10} están unidos al mismo átomo de nitrógeno, como en $-NR_9R_{10}$, se pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido; R_{11} se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, y n es 0.

También se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (Id):



y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros de los mismos, en los que

Q^* es fenilo o piridilo;

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R_3 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan en cada aparición independientemente entre alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, halógeno, ciano, $-OR_9$, $-SR_9$, $-S(=O)R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2OR_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-NR_9S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2NR_9R_{10}$, $-C(=O)OR_9$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_{12}C(=O)NR_9R_{10}$, $-NR_{12}S(=O)_2NR_9R_{10}$, $-NR_9C(=O)R_{10}$, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R_9 , R_{10} y R_{12} se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o alternativamente, cuando R_9 y R_{10} están unidos al mismo átomo de nitrógeno, como en $-NR_9R_{10}$, se pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido;

R_{11} se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; y

n es 0 ó 1.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (Id), en la que Q es fenilo; R_2 y R_5 se seleccionan entre alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o dos de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} y/o ciano; R_3 se selecciona entre alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con uno a dos de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C_{1-6} , ciano, fenilo y/o piridilo, estando dicho fenilo y/o piridilo, a su vez, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo y/o alcoxilo inferior; R_6 es metilo o halógeno; R_7 es alquilo, alquilo sustituido, $-C(=O)NHR_{10}$, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y R_{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido; y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros de los mismos.

Según otro aspecto más de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula (Id), en la que cada una de las

variables se puede seleccionar según lo definido inmediatamente arriba, a excepción de que R₇ es -C(O)NHR₁₀; y R₁₀ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

En cada uno de los compuestos de fórmulas (I) y/o (Ia), preferentemente, R₁ es hidrógeno o metilo, y más preferentemente, R₁ es hidrógeno.

- 5 En cada uno de los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), preferentemente, R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido; más preferentemente, R₂ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido; prefiriéndose aún más los compuestos en los que R₂ es alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, ciano, halógeno o trifluorometilo; siendo los más preferidos los compuestos en los que R₂ es metilo.
- 10

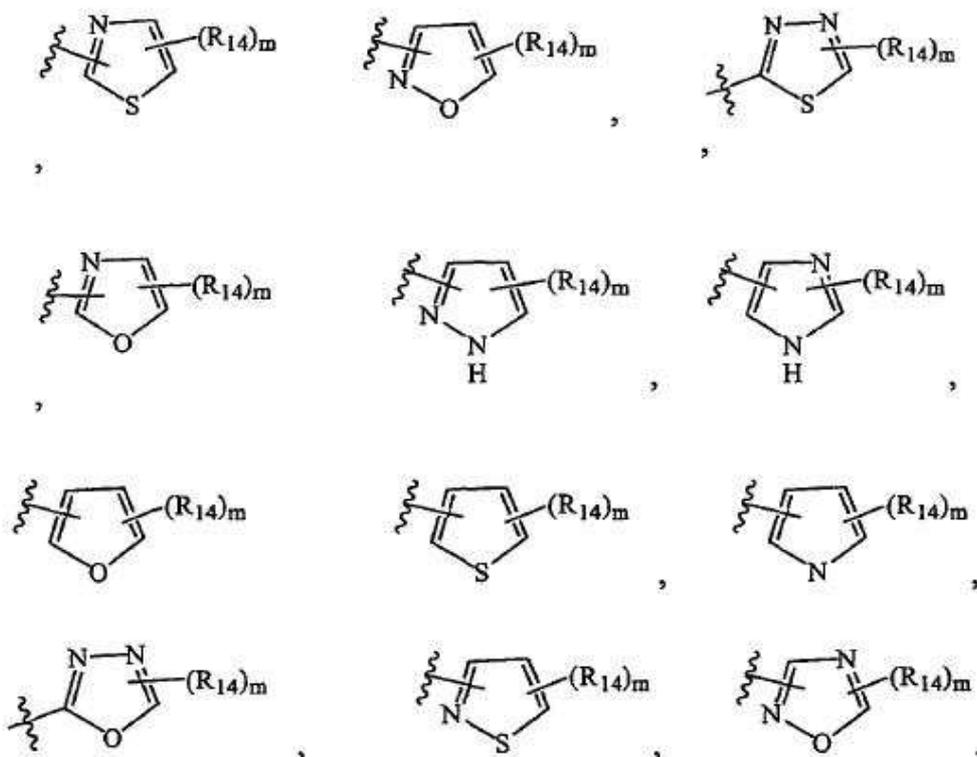
- En cada uno de los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), preferentemente, R₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido, más preferentemente, entre alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido, y lo más preferentemente, entre alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno a dos de entre halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, ciano, fenilo y/o piridilo, estando dicho fenilo y/o piridilo, a su vez, opcionalmente sustituido con uno a dos de entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo y/o alcoxilo inferior.
- 15

En cada uno de los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ic), preferentemente, R₄ se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, halógeno y ciano; más preferentemente, R₄ se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior; y más preferentemente, R₄ es hidrógeno.

- En cada uno de los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Id), preferentemente, R₅ se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido; más preferentemente, R₅ se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior; y lo más preferentemente, R₅ es hidrógeno.
- 20

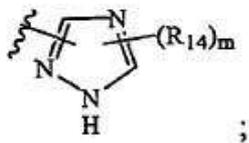
En cada uno de los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), preferentemente, R₆ se selecciona entre alquilo inferior, halógeno, ciano y trifluorometilo; más preferentemente, R₆ se selecciona entre alquilo inferior y halógeno; e incluso más preferentemente, R₆ es alquilo inferior; y lo más preferentemente, R₆ es metilo.

- 25 En cada uno de los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), preferentemente, R₇ es bien -C(O)NHR₁₀, en el que R₁₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido, o R₇ es un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido; y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros de los mismos. En realizaciones en las que R₇ o R₁₀ es un heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido, el heteroarilo se puede seleccionar preferentemente entre:



30

y



en los que m puede ser 0, 1 ó 2 (según lo permitido por la valencia); y R_{14} se selecciona entre alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxilo, halógeno, ciano, amino, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , tiol, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxilo, benciloxilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de cinco miembros y heterociclo de cinco a seis miembros; o, según lo permitido por la valencia, R_{14} pueden tomarse junto con uno de los dos enlaces que forman un doble enlace del anillo R_{10} para formar un grupo ceto ($=O$).

En ciertas realizaciones de la invención, R_7 o R_{10} es isoxazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos según las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), en las que R_7 es $-C(O)NHR_{10}$ y R_{10} es ciclopropilo.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos según las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y/o (Id), en las que R_9 , R_{10} y R_{12} se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heteroarilo y heteroarilo sustituido, más preferentemente, en las que R_9 , R_{10} y R_{12} se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido e, incluso más preferentemente, en las que más R_9 , R_{10} y R_{12} se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} e isoxazolilo y pirazolilo opcionalmente sustituidos.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos en los que R_{11} se selecciona entre alquilo y alquilo sustituido, más preferentemente, en los que R_{11} es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido, y aún más preferentemente, en los que R_{11} es alquilo C_{1-4} .

Otras realizaciones serán evidentes para cualquier experto en el campo al considerar la descripción de la presente memoria. Por ejemplo, se pueden combinar diversas realizaciones alternativas y/o se pueden seleccionar grupos de las diversas realizaciones alternativas para llegar a otras realizaciones alternativas y/o se pueden seleccionar grupos de entre aquellos enumerados en las reivindicaciones de la presente memoria, y según lo mostrado en los esquemas y ejemplos que se presentan a continuación.

Los compuestos de la invención son inhibidores de la quinasa p38 y, en particular, de las isoformas p38 α y p38 β . Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de la quinasa p38. Dichas afecciones incluyen enfermedades o trastornos en los que los niveles de citocinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular a través de p38 y, en particular, enfermedades que están asociadas con una sobreproducción de las citocinas IL-1, IL-4, IL-8 y TNF α . Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan medidas de respuesta y/o profilaxis dirigidas al estado patológico y/o a sus síntomas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o del trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o del estado patológico y/o aliviar, disminuir o curar la enfermedad y/o sus síntomas. Cuando se hace referencia en la presente memoria a la inhibición de la "quinasa p-38 α/β ", esto significa que se inhiben bien una o ambas quinasas p38 α y p38 β .

En vista de su actividad como inhibidores de la quinasa p-38 α/β , los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, trastornos angiogénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades virales y afecciones de isquemia por reperfusión.

Más particularmente, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias entre las que se incluyen, pero sin limitación, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis por enfermedad de Lyme, osteoartritis, artritis traumática, artritis por rubéola, artritis soriásica, artritis gotosa y otras afecciones artríticas); glomerulonefritis, pancreatitis (aguda o crónica), diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, conjuntivitis, anemia aplásica, trombocitopenia, gastritis, tiroiditis crónica, hepatitis activa crónica, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, caquexia (incluyendo la caquexia secundaria a una infección, cáncer o cardiopatía), enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, formación de queloides, sarcoidosis pulmonar, miastenia grave, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, síndrome de Reiter, gota, sinovitis aguda, enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos, espondilitis anquilosante, gripe, malaria cerebral, silicosis, enfermedad de resorción ósea, fiebre, mialgias debido a una infección, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática y lesión cerebral traumática.

- Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar reacciones agudas o crónicas de injerto contra huésped (por ejemplo, aloinjerto de islotes pancreáticos), rechazo de trasplante agudo o crónico (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, médula ósea, córnea, intestino delgado, aloinjertos de piel, homoinjertos de piel, heteroinjertos y/o células obtenidas de dichos órganos) y afecciones cutáneas que incluyen, pero sin limitación, la formación de tejido cicatrizado, eccema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, esclerodermia, escleroclermia y soriasis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar alergias y afecciones respiratorias, incluyendo asma, síndrome de estrés respiratorio agudo, fiebre del heno, rinitis alérgica y cualquier enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los compuestos se pueden usar además para tratar la resistencia a esteroides en el asma y las alergias.
- 5
- Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la inflamación asociada con enfermedades autoinmunes, entre las que se incluyen, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune) y enfermedad de Grave. Los compuestos de la invención se pueden usar para enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico, Shigelosis y *Helicobacter Pylori*.
- 10
- Los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades virales incluyendo el virus herpes simplex de tipo 1 (HSV-1), virus herpes simplex de tipo 2 (HSV-2), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección de hepatitis aguda (incluyendo la hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad, y herpes.
- 15
- Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar trastornos angiogénicos entre los que se incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles.
- 20
- Además, los inhibidores de p38 de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2), también conocida como ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, las afecciones adicionales que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen edema, analgesia y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer o cirugía, dolor dental y dolor por artritis. En vista de su actividad inhibidora de COX-2, los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar el cáncer, entre los que se incluyen sin limitación el cáncer epitelial y el adenocarcinoma.
- 25
- Además, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar la isquemia, incluyendo la isquemia provocada por una oclusión vascular, infarto cerebral, apoplejía y enfermedades vasculares cerebrales relacionadas (incluyendo el accidente cerebrovascular y el ataque isquémico transitorio). Por consiguiente, los compuestos se pueden usar para tratar infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, IM sin onda Q, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia ventricular, arritmias cardíacas, angina inestable, angina estable crónica, angina de Prinzmetal, presión sanguínea elevada, claudicación intermitente, isquemia silenciosa, hipertrofia cardiaca y enfermedad arterial oclusiva periférica (por ejemplo, enfermedad arterial periférica, isquemia crítica de la pierna, prevención de amputación y prevención de morbilidad cardiovascular tal como IM, apoplejía o muerte).
- 30
- Además, en vista de su actividad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar síntomas o consecuencias producidas como consecuencia de trombosis, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica y síntomas tromboticos o tromboembólicos, o las consecuencias asociadas con y/o causadas por uno o más de lo siguiente: apoplejía tromboembólica (incluyendo la provocada por la fibrilación auricular o por un trombo mural ventricular o aórtico), trombosis venosa (incluyendo la trombosis venosa profunda), trombosis arterial, trombosis cerebral, embolia pulmonar, embolia cerebral, trombofilia (por ejemplo, Factor V Leiden y homocistinemia), síndromes de coagulación y coagulopatías (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada), restenosis (por ejemplo, después de una lesión arterial inducida endógena o exógenamente), fibrilación auricular y ampliación ventricular (incluyendo miopatía dilatada cardiaca e insuficiencia cardiaca). Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar síntomas o consecuencias de enfermedades y trastornos ateroscleróticos, tales como enfermedad vascular aterosclerótica, rotura de placas ateroscleróticas, formación de placa aterosclerótica, aterosclerosis de trasplante y aterosclerosis de remodelado vascular. Los compuestos de la invención se pueden usar además para tratar síntomas o consecuencias de afecciones tromboticas o tromboembólicas asociadas con cáncer, cirugía, inflamación, infección sistemática, superficies artificiales (tales como endoprótesis vasculares, oxigenadores de sangre, derivaciones, puertos de acceso vascular, injertos vasculares, válvulas artificiales, etc.), cardiología intervencionista tal como angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), inmovilidad, medicación (tal como anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal y heparina), embarazo y pérdida del feto, y complicaciones diabéticas incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía .
- 35
- 40
- 45
- 50
- Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la preservación de tejido, por ejemplo, la preservación de tejido en lo relativo al trasplante de órganos y la manipulación quirúrgica. Los compuestos se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos en otros tejidos o músculos que estén asociados con afecciones isquémicas y/o para mejorar la resistencia o la estabilidad de tejidos y músculos. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para tratar el daño de células musculares y la necrosis y/o mejorar el rendimiento de los atletas.
- 55

Otras enfermedades y trastornos que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen síndrome del intestino irritable, leucemia, trastornos del SNC asociados con isquemia cerebral, tales como infarto cerebral, edema cerebral y similares, y enfermedades asociadas con la proliferación de células musculares lisas, células mesangiales y fibroblastos. Dichas enfermedades incluyen fibrosis renal, fibrosis hepática, hipertrofia prostática y fibrosis pulmonar.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitación, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones retrovirales, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la inmunodeficiencia bovina y virus de la inmunodeficiencia canina.

Cuando, en la presente memoria, se usan las expresiones "afección asociada con p38" o "enfermedad asociada o trastorno asociado con p38", cada una pretende abarcar todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran en duración, así como cualquier otra afección que esté modulada por la actividad de las quinasas p38.

Así pues, la presente invención proporciona procedimientos para tratar dichas afecciones que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o profármaco del mismo. Los procedimientos de tratamiento de las afecciones asociadas con la quinasa p38 pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o combinados entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados tales como fármacos antiinflamatorios, antibióticos, agentes antivirales, antioxidantes, agentes reductores de lípidos/colesterol, agentes antitumorales incluyendo agentes antiproliferativos y agentes usados para tratar la isquemia.

Los ejemplos de otros agentes antiinflamatorios adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la invención incluyen aspirina, cromolina, nedocromil, teofilina, zileuton, zafirlukast, monteleukast, pranleukast, indometacina e inhibidores de lipoxigenasa; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tales como ibuprofeno y naproxina); inhibidores de TNF- α (tales como tenidap y rapamicina o sus derivados) o antagonistas de TNF- α (por ejemplo, infliximab, enbrel, D2E7, OR1384), moduladores de citocinas (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de TNF- α [TACE], inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1 (ICE), antagonistas de los receptores de la interleucina-1), prednisona, dexametasona, Enbrel®, inhibidores de la ciclooxigenasa (es decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2, tales como Naproxen®, Celebrex® o Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig (LEA29Y), antagonistas de ligandos de CD40, inhibidores de IMPDH (tales como micofenolato [CellCept®] y VX-497), antagonistas de integrina, antagonistas de la integrina alfa-4 beta-7, inhibidores de la adhesión celular, antagonistas del interferón gamma, ICAM-1, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, budesonida, clofazimina, CNI-1493, antagonistas de CD4 (por ejemplo, priliximab), otros inhibidores de proteínas quinasas activadas por mitógeno p38, inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK), inhibidores de IKK, terapias para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (por ejemplo, abridores Zelmac®, Zelnorm® y Maxi-K® tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 6.184.231 B1) u otros inhibidores de NF- κ B (tales como calfofina, CSAID y quinoxalinas según lo revelado en la patente estadounidense n.º 4.200.750); corticosteroides (tales como beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida, dexametasona, prednisona y dexametasona); esteroides disociados; moduladores de receptores de quimiocinas (incluyendo los antagonistas de los receptores de CCR1, CCR2, CCR3, CCR4 y CXCR2); inhibidores de la fosfolipasa A2 citosólica y secretora, antagonistas de VLA4, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; e inhibidores de la translocación nuclear tales como desoxiespergualina (DSG).

Para tratar el dolor, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con aspirina, fármacos AINE o con agonistas de los receptores de 5-HT 1 tales como buspirona, sumitriptán, eletriptán o rizatriptán.

Los ejemplos de antibióticos adecuados con los que se pueden usar los compuestos de la invención incluyen β -lactamas (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas y carbopenamas); inhibidores de β -lactama y lactamasa (por ejemplo, augumentina); aminoglucósidos (por ejemplo, tobramicina y estreptomina); 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 polianulares (por ejemplo, tetraciclina y rifampinas), inhibidores de la síntesis de proteínas (por ejemplo, zyvox, clorofenicol, clindamicina, etc.); y antibióticos de la clase nitro (por ejemplo, nitrofuranos y nitroimidazoles).

Los ejemplos de agentes antivirales para su uso con los compuestos de la invención incluyen inhibidores basados en nucleósidos, inhibidores basados en proteasa e inhibidores de ensamblaje viral.

Los ejemplos de agentes contra la osteoporosis para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato, risedronato, PTH, fragmento de PTH, raloxifeno, calcitonina, antagonistas del ligando RANK, antagonistas del receptor sensible al calcio, inhibidores de TRAP, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) e inhibidores de AP-1.

Los ejemplos de antioxidantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la peroxidación de lípidos tales como probucol, BO-653, Vitamina A, Vitamina E, AGI-1067 y

ácido α -lipoico.

Otro uso más de los compuestos de la presente invención es en combinación con agonistas de los receptores esteroideos o no esteroideos de la progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

5 Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas (incluyendo secretores de insulina o sensibilizadores de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida y gliburida (por ejemplo, glucovance),
 10 tiozolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas duales PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión de ácidos grasos (aP2) tales como los descritos en el documento estadounidense con n.º de serie 09/519.079 presentado el 6 de marzo de 2000 y asignado al presente cesionario, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), glucagón fosforilasa e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4).

Además, los compuestos se pueden usar con agentes que aumenten los niveles de AMPc o GMPc en células para
 15 obtener un beneficio terapéutico. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden tener efectos ventajosos cuando se usan en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de PDE1 (tales como los descritos en "Journal of Medicinal Chemistry", vol. 40, p. 2196-2210 [1997]), inhibidores de PDE2, inhibidores de PDE3 (tales como revizinona, pimobendan o olprinona), inhibidores de PDE4 (tales como rolipram, cilomilast o piclamilast), inhibidores de PDE7 u otros inhibidores de PDE tales como dipiridamol, cilostazol, sildenafil, denbutilina,
 20 teofilina (1,2-dimetilxantina), ARIFLO™ (es decir, ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico), arofilina, roflumilast, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, cipamfillina, SCH351591, YM-976, PD-189659, mesiopram, pumafentrina, CDC-998, IC-485 y 4490-KW.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en combinación con estrategias contra el cáncer y
 25 quimioterapias tales como taxol y/o cisplatino. Los compuestos se pueden usar en combinación con agentes antitumorales tales como paclitaxel, adriamicina, epitolones, cisplatino y carboplatino.

En vista de su utilidad en el tratamiento de la isquemia, los compuestos de la invención se pueden usar en
 combinación con agentes para inhibir la F_1F_0 -ATPasa, incluyendo efrapeptina, oligomicina, autovertina B, azida y compuestos descritos en la solicitud de patente estadounidense con n.º de serie 10/315.818 (patente estadounidense n.º 69/68/3), presentada el 10 de diciembre de 2001 y transferida al presente cesionario;
 30 bloqueadores alfa- o beta-adrenérgicos (tales como propranolol, nadolol, carvedilol y prazosina) o agonistas β -adrenérgicos (tales como albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol y fenoterol); agentes antianginosos tales como nitratos, por ejemplo, nitratos de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y nitrovasodilatadores; agentes antiaritmicos incluyendo agentes de Clase I (tales como propafenona); agentes de Clase II (propranolol); agentes de clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona,
 35 azimilida e ibutilida); agentes de Clase IV (tales como diltiazem y verapamilo); moduladores del canal del K^+ , tales como inhibidores de I_{ACh} e inhibidores de la subfamilia K_v1 de abridores de los canales del K^+ tales como inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos descritos en la solicitud estadounidense n.º de serie 09/72.731 (patente estadounidense n.º 670 6 720 presentada el 5 de diciembre de 2000); y moduladores de la unión de huecos tales como conexiones; anticoagulantes o agentes antitrombóticos incluyendo aspirina, warfarina, ximelagtran, heparinas
 40 de bajo peso molecular (tales como lovenox, enoxaparina y dalteparina), agentes antiplaquetarios tales como bloqueadores de GPIIb/GPIIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas del receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), antagonistas de P2Y1 y P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747 y combinaciones de aspirina y clopidogrel) e inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux); y diuréticos tales como inhibidores de intercambio de hidrógeno-sodio, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida,
 45 bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno y amilorida.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con moduladores del perfil lipídico y
 agentes antiateroescleróticos incluyendo inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, itavastatina [Nissan/Kowa]), ZD-4522 (también
 50 conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina), pravachol, inhibidores de la escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares (tales como questran), niacina y combinaciones de niacina y estatinas, inhibidores de la lipooxigenasa, inhibidores del cotransportador de ácido biliar/ Na^+ ileal, inhibidores de ACAT1, inhibidores de ACAT2, inhibidores de proteínas de transporte de triglicéridos microsomales (tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.º 5.739.135, 5.712.279 y 5.760.246), inhibidores de la absorción del colesterol (tales como Zetia®), inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), agonistas
 55 de PPAR-delta, agonistas PPAR-alfa, agonistas duales de PPAR-alfa/delta, agonistas de LXR-alfa, agonistas de LXR-beta, agonistas duales de LXR alfa/beta y moduladores de SCAP.

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

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se puede usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Guía de Consulta Farmacológica (GCF) o según lo determinado por un experto habitual en la técnica. En los procedimientos de la presente invención, dicho/s otro/s agente/s terapéutico/s se puede/n administrar 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 las afecciones mediadas por TNF- α , IL-1 y/o IL-8, según lo descrito anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos según lo descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, aromatizantes, etc.) según técnicas tales como las que son ampliamente conocidas en el campo de las formulaciones farmacéuticas.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección que se vaya a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento de la zona específica o de la cantidad de fármaco que se vaya a administrar. La administración tópica generalmente se prefiere para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistemático preferido para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar 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; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones ac. o no ac. inyectables estériles); por vía nasal tal como mediante un pulverizado para inhalación; vía tópica, tal como en forma de crema o pomada; vía rectal tal como en forma de supositorios; o en liposomas. Se pueden administrar formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para conseguir una liberación inmediata o una liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para una administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir carga, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como un 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, extendedores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden administrar de forma oral por vía sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados o liofilizados. Los ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. También se incluyen 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 se pueden añadir lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

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

Las composiciones ejemplares para una 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 de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para una administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles que sean sólidos a temperaturas ordinarias pero se licuen y/o se disuelvan en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un experto habitual en la técnica, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que se pueden administrar en una sola 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 la dosificación para cualquier sujeto particular se puede variar y dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente, especies de mamíferos tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Así pues, cuando se usa el término "paciente" en la presente memoria, este término pretende incluir todos los sujetos, más preferentemente, especies de mamíferos, que están afectados por la mediación de los niveles de enzima p38.
- Es posible analizar la actividad de los compuestos que pertenecen al alcance de la fórmula (I) como inhibidores de las enzimas p38 α/β y TNF- α usando los ensayos descritos a continuación, o sus variaciones que son habituales en la técnica. Los compuestos descritos en los ejemplos de la presente memoria han demostrado, sorprendentemente, una actividad ventajosa como inhibidores de las quinasas, particularmente, como inhibidores de las enzimas p38 α/β .

Ensayos Biológicos

15 Generación de quinasas p38

- Se clonan los ADNc de las isozimas humanas p38 α , β y γ mediante PCR. Estos ADNc se pueden subclonar en el vector de expresión pGEX (Pharmacia). Se expresa la proteína de fusión GST-p38 en *E. Coli* y se purifica de sedimentos bacterianos mediante cromatografía de afinidad usando glutatión agarosa. Se activa la proteína de fusión p38 mediante incubación con MKK6 constitutivamente activa. Se separa la p38 activa de MKK6 mediante cromatografía de afinidad. Se genera MKK6 constitutivamente activa según Raingeaud *et al.* [*Mol. Cell. Biol.*, 1247-1255 (1996)].

Producción de TNF- α por PBMC estimuladas por LPS

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

Ensayo p38

- Los ensayos se realizan placas de 96 pocillos con fondo en forma de V. El volumen de ensayo final es de 60 μ l preparados a partir de tres adiciones de 20 μ l de enzima, sustratos (MBP y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (Tris 50mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10mM, NaCl 50mM y DTT 1mM). Se preincuba la p38 activada expresada en bacterias con compuestos de ensayo durante 10 min antes de iniciar la reacción con los sustratos. Se incuba la reacción a 25°C durante 45 min y se termina añadiendo 5 μ l de EDTA 0,5M a cada muestra. Se aspira la mezcla de reacción sobre una estera filtrante previamente humedecida utilizando un cosechador celular Skatron Micro96 (Skatron, Inc.), después se lava con PBS. Luego se seca la estera filtrante en un horno microondas durante 1 min, se trata con cera de centelleo MeltiLex A (Wallac) y se realiza el recuento con un contador de centelleo Microbeta Modelo 1450 (Wallac). Los datos de inhibición se analizan mediante regresión de mínimos cuadrados no lineal usando Prism (GraphPadSoftware). La concentración final de los reactivos de los ensayos es ATP, 1 μ M; [γ - ^{33}P]ATP, 3nM; MBP (Sigma, # M1891), 2 μ g/pocillo; p38, 10nM; y DMSO, 0,3%.

45 Producción de TNF- α por ratones estimulados con LPS

- Se inyectaron por vía intraperitoneal a ratones (hembras Balb/c, 6-8 semanas de vida, Laboratorios Harlan Labs; n = 8/grupo de tratamiento) 50 μ g/kg de lipopolisacárido (LPS; cepa 0111:B4 de *E. coli*, Sigma) suspendidos en solución salina estéril. Noventa minutos más tarde, se sedaron los ratones mediante la inhalación de CO $_2$:O $_2$ y se obtuvo una muestra de sangre. Se separó suero y se analizaron las concentraciones de TNF- α mediante un ensayo ELISA comercial según las instrucciones del fabricante (R & D Systems, Mineápolis, MN).

Los compuestos de ensayo se administran por vía oral en diversos momentos antes de la inyección de LPS. Los compuestos se administran bien como suspensiones o como soluciones en diversos vehículos o agentes solubilizantes.

Abreviaturas

- 55 Para facilitar la consulta, las abreviaturas empleadas en la presente memoria, incluyendo los procedimientos de

preparación y los ejemplos que figuran a continuación, son las siguientes:

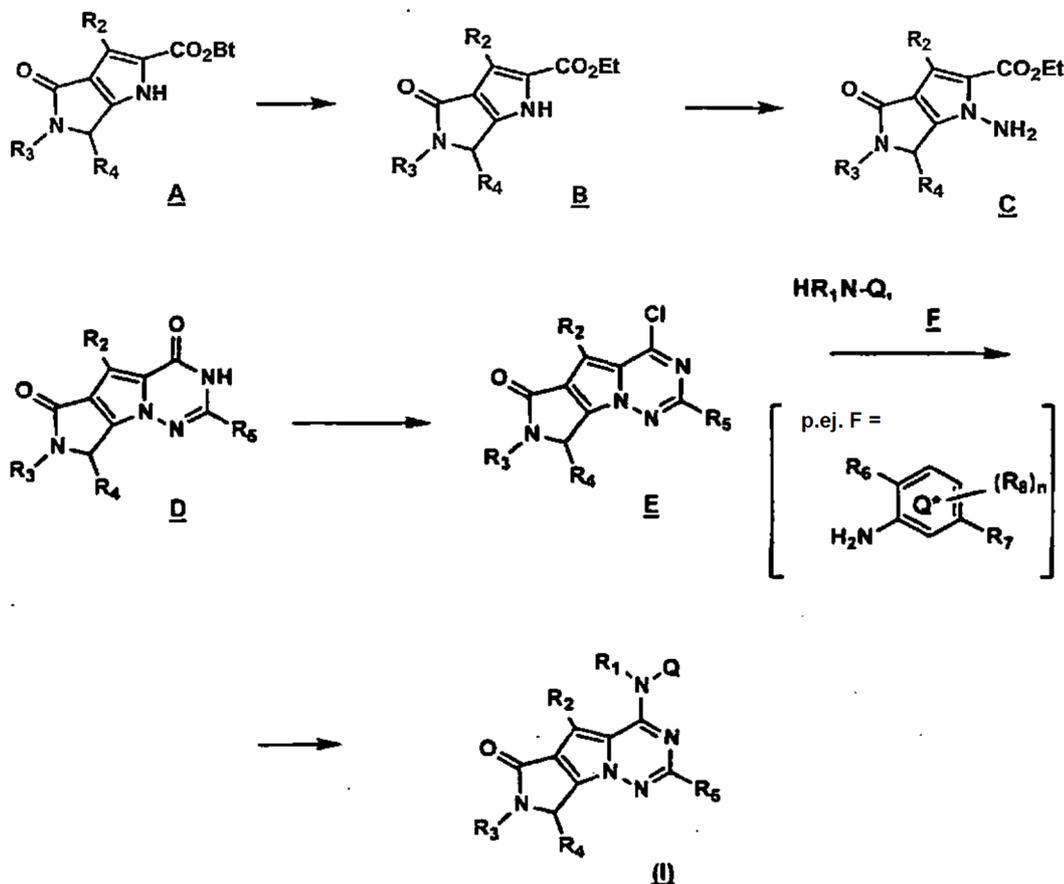
	Ph = fenilo
	Bz = bencilo
	<i>t</i> -Bu = butilo terciario
5	Me = metilo
	Et = etilo
	Pr = propilo
	<i>n</i> -propilo o <i>n</i> -Pr = propilo de cadena lineal
	Iso-P, iPr, iso-Pr = isopropilo
10	MeOH = metanol
	EtOH = etanol
	EtOAc = acetato de etilo
	Boc = <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamin)-fosfonio
15	Bt = benzotriazolilo
	DCM = diclorometano
	DCE = 1,2-dicloroetano
	DIPEA = diisopropiletilamina
	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida
20	DMF-DMA = <i>N,N</i> -dimetilformamida-dimetil-acetal
	DMSO = dimetilsulfóxido
	DPPA = difenilfosforilazida
	EDC o EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	HATU = hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
25	HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	IPA = isopropanol (alcohol isopropílico)
	KOH = hidróxido de potasio
	K ₂ CO ₃ = carbonato de potasio
	LDA = diisopropilamida de litio
30	POCl ₃ = oxicloruro de fósforo
	<i>m</i> -CPBA = ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
	NaH = hidruro de sodio
	NaOH = hidróxido sódico
	<i>p</i> -TsOH = ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
35	Pd = paladio
	Pd/C = paladio sobre carbono
	TFA = ácido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
	min = minuto/s
40	h = hora/s
	l = litro/s
	ml = mililitro/s
	μl = microlitro/s
	g = gramo/s
45	mg = miligramo/s
	mol = mol/es
	mmol = milimol/es
	meq = miliequivalente/s
	TA o ta = ret temperatura ambiente.
50	t. ret. = Tiempo de retención de CLAR (minutos)
	Sat. = saturado
	ac. = acuoso
	CCF = cromatografía en capa fina
	CLAR = cromatografía líquida de alto rendimiento
55	CLAR de FI = CLAR de fase inversa
	CLAR Prep = CLAR de fase inversa preparativa
	CL-EM = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
	EM = espectrometría de masas
	RMN = resonancia magnética nuclear
60	pf = punto de fusión

Procedimientos de preparación

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar según los siguientes esquemas y el conocimiento de un experto en la técnica. Las variables en los esquemas (por ejemplo, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, Q*, etc.) son como se han definido

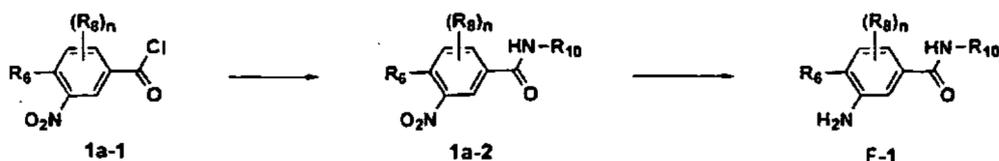
anteriormente para los compuestos de fórmula (I). Los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser fácilmente seleccionados por un experto habitual en la técnica.

Esquema I



- 5 Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1. Los compuestos **A** se pueden tratar con una base, tal como NaOH, en un disolvente, tal como EtOH, produciendo los compuestos **B**. Los compuestos **B** se pueden aminor mediante la reacción con cloramina NH₂Cl, produciendo compuestos **C**. Los compuestos **C** se pueden ciclar tras la reacción con formamida (R₅ = H), u otra amida R₅C(=O)NH₂, a temperatura elevada, produciendo compuestos **D**. Los compuestos **D** se pueden clorar (o halogenar) tras la reacción con el agente de halogenación tal como POCl₃ en un disolvente tal como tolueno a temperatura elevada, produciendo los compuestos **E**. Los compuestos **E** se pueden acoplar con compuestos de fenilo o piridilo apropiadamente sustituidos (**F**) (véanse también los esquemas 1a-1b), proporcionando los compuestos de fórmula (I). Véanse también la patente estadounidense n.º 6.670.357, la publicación estadounidense n.º 2003/0186982A1, publicada el 2 de octubre de 2003, la solicitud estadounidense n.º de serie 10/773.002, la patente estadounidense n.º 7034151 presentada el 5 de febrero de 2004 y la solicitud estadounidense n.º de serie 60/_, presentada simultáneamente con la presente, estando todas las solicitudes transferidas al presente cesionario.
- 10
- 15

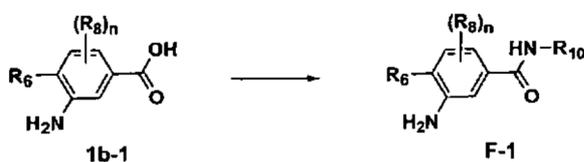
Esquema 1a



- El compuesto F-1 (en el que Q* es fenilo y R₇ es -C(=O)NHR₁₀) se puede preparar como se describe en el Esquema 1a mediante 1) la reacción de un cloruro de 3-nitro-benzoilo (**1a-1**) (que está disponible comercialmente o puede ser preparados por un experto en la técnica) y una amina H₂N-R₁₀ en CH₂Cl₂, dando un compuesto intermedio nitro (**1a-**
- 20

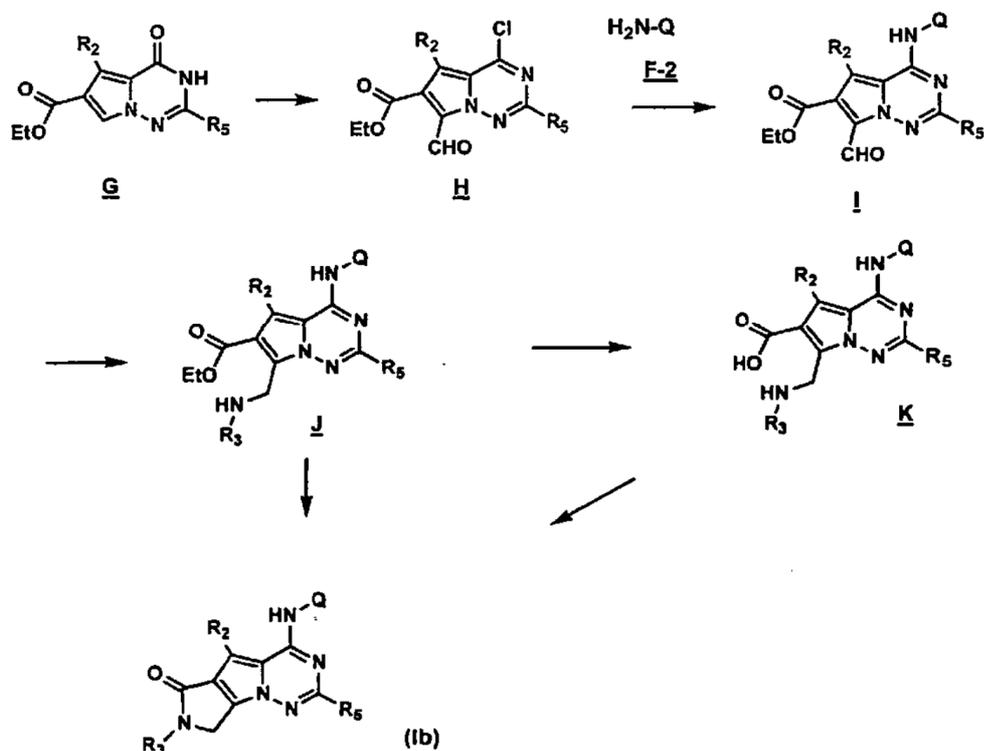
2); y 2) la reducción de (1a-2) en condiciones tales como gas de hidrógeno y un catalizador en un disolvente, proporcionando anilina **F**. La forma salina se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto **F** con un ácido apropiado (por ejemplo, HCl).

Esquema 1b



- 5 Alternativamente, el compuesto **F-1** (en el que Q* es fenilo y R₇ is -C(=O)NHR₁₀) se puede preparar como se describe en el Esquema 1b, haciendo reaccionar un ácido 3-amino-benzoico (**1b-1**) (que se encuentra comercialmente o puede ser preparado por un experto en la técnica) con la amina H₂N-R₁₀ en presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDC/HOBt, en un disolvente adecuado. La forma salina se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto **F** con un ácido apropiado (por ejemplo, HCl).

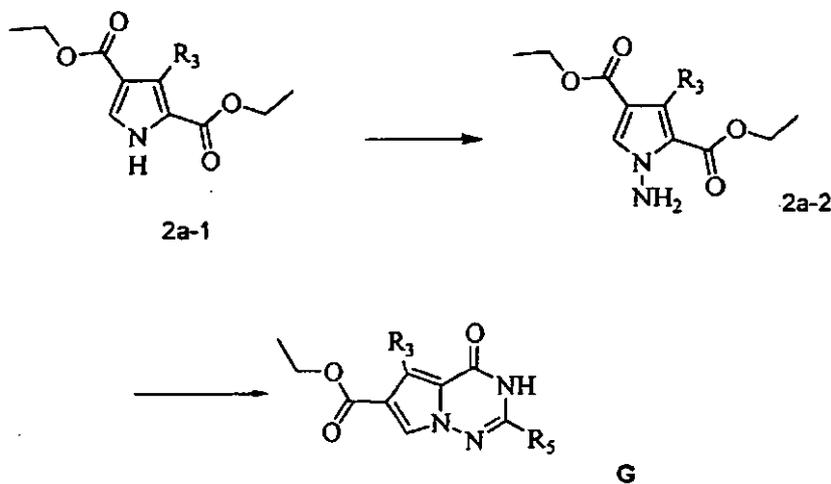
Esquema II



10 Los compuestos de fórmula (**Ib**) se pueden preparar como se muestra en el Esquema II. Los compuestos **G** se pueden hacer reaccionar con un agente de halogenación, tal como POCl₃, en un disolvente, tal como DMF, proporcionando los compuestos **H** de aldehído. Los compuestos **H** se pueden acoplar con compuestos de fenilo o piridilo apropiadamente sustituidos (**F-2**), tales como los compuestos de benzamida de los esquemas Ia-Ib, proporcionando los compuestos **I**.

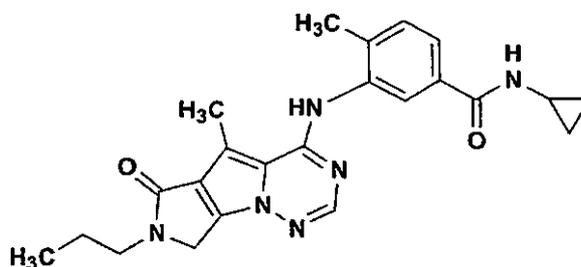
15 Los compuestos **I** se pueden hacer reaccionar con una amina apropiada NHR₃ en disolvente tal como THF, en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, proporcionando los compuestos **J**. Los compuestos **J** se pueden convertir directamente en compuestos de fórmula (**Ib**) tras la reacción con LDA en disolvente o mezcla de disolventes y THF a temperatura reducida. Alternativamente, primero se pueden hidrolizar los compuestos **J** en ácidos **K** tras la adición de una base, tal como NaOH, en un disolvente, tal como MeOH y THF, para luego convertirlos en compuestos de fórmula (**Ib**) tras la adición de HOBt y EDAC en un disolvente tal como DMF. Los compuestos **G** se pueden preparar como se muestra en el Esquema IIa o, alternativamente, como se describe en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/773.002, presentada el 5 de febrero de 2004, transferida al presente cesionario.

20

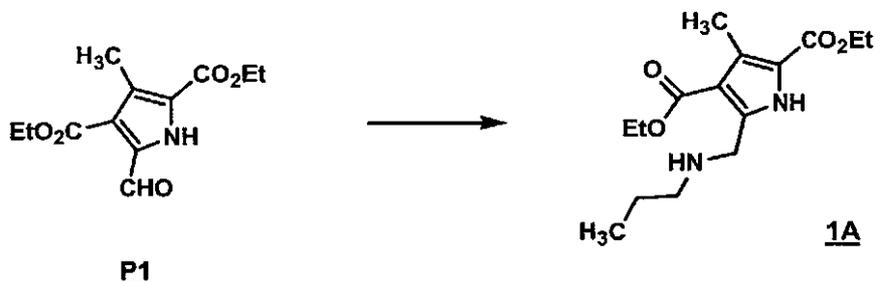
Esquema IIa

El 3-metil-1-pirrol-2,4-dietiléster (**2a-1**) se puede hacer reaccionar con cloramina en éter, produciendo el compuesto (**2a-2**). La reacción del compuesto (**2a-2**) en formamida ($R_5 = H$), u otra amida $R_5C(=O)NH_2$, con ácido acético produce los compuestos **G**. Los compuestos **G** en los que R_5 es distinto de hidrógeno también se pueden preparar como se describe en la solicitud estadounidense con n.º de serie 10/773.002, patente estadounidense n.º 7034151, presentada el 5 de febrero de 2004, transferida al presente cesionario.

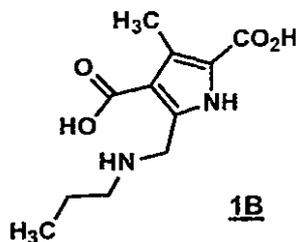
Además, se pueden preparar otros compuestos de fórmula (I) mediante los procedimientos conocidos en general por los expertos en la técnica. En particular, los siguientes ejemplos proporcionan más procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención. En las siguientes realizaciones ejemplares de la invención, las purificaciones mediante CLAR se realizaron en columnas de fase inversa (FI) de 18 C usando mezclas de MeOH en agua y TFA como solución tampón.

Ejemplo 1

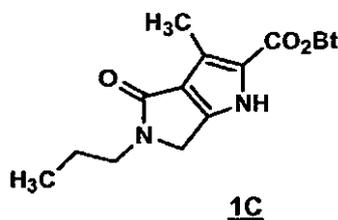
15 **Etapa A:**



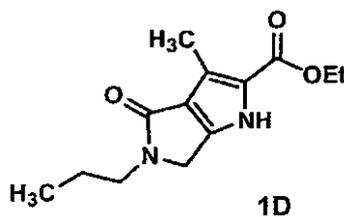
A una solución de **P1** (3,17 g, 12,5 mmol, 1,0 eq.) y *n*-propilamina (1,1 ml, 13,4 mmol, 1,1 eq.) en THF (50 ml) bajo nitrógeno, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (4,07 g, 19,2 mmol, 1,5 eq.). Tras agitar durante una noche, se concentró la mezcla de reacción al vacío, y se diluyó el residuo con CH_2Cl_2 y agua. Tras separar las capas, se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 , y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice usando $CH_2Cl_2:MeOH$ (20:1) como eluyente proporcionó el compuesto **1A** en forma de un sólido amarillo claro (2,43 g, 66%). CLAR-FI = 2,393 min (100%, 220 nm); CL-EM (MH) = 297,00.

Etapa B:

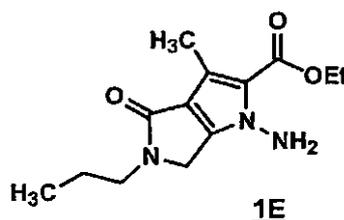
5 Se calentó a reflujo durante la noche una solución del compuesto **1A** (R = *n*-Pr; 2,43 g, 8,2 mmol, 1,0 eq), THF (16 ml) y NaOH acuoso (1N, 35 ml, 35 mmol, 4,3 eq). Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción al vacío, pero no hasta la sequedad. A 0°C, se añadió HCl acuoso (6N) hasta pH ~ 5 medido con papel de tornasol. Se recogió el precipitado, se lavó con agua y se secó, dando compuesto **1B** en forma de un sólido blanco (1,78 g, 90% de rendimiento). CLAR-FI = 1,023 min (96%, 220 nm); CL-EM (MH) = 241,12.

Etapa C:

10 Se calentó bajo nitrógeno a 55°C una solución del compuesto **1B** (0,91 g, 3,8 mmol, 1,0 eq.), EDAC (1,6 g, 8,4 mmol, 2,2 eq.), HOBt (1,1 g, 8,4 mmol, 2,2 eq.) y DMF (200 ml). Tras 0,5 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se eliminó el disolvente mediante destilación. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂, se lavó sucesivamente con agua y solución saturada acuosa de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con Et₂O proporcionó el compuesto **1C** bruto en forma de un sólido de color tostado que se usó sin purificación adicional. CLAR-FI = 2,850 min (84%, 220 nm); CL-EM (MH) = 350,15.

Etapa D:

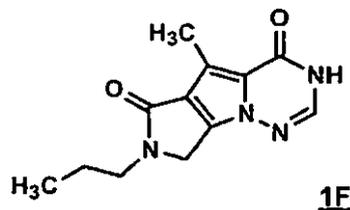
20 Se agitó durante 30 min una solución de compuesto **1C** (0,425 g, 1,25 mmol, 1,00 eq.) en etóxido de sodio (solución al 21% en EtOH, 5,0 ml) y después se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con DCM y agua, y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con éter dietílico proporcionó **1D** bruto en forma de un sólido de color tostado (0,342 g) que se usó sin purificación. CLAR-FI = 2,613 min. (100%, 220 nm); CL-EM (MH)⁺ = 225,11.

Etapa E:

25 A una solución de hidruro de sodio (95% en aceite mineral, 0,0684 g, 2,71 mmol, 2,17 eq.) en DMF (5,0 ml) bajo nitrógeno a 0°C, se añadió compuesto **1D** (1,25 mmol, 1,00 eq.). Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió cloramina (0,15M en éter dietílico, 20 ml, 3,00 mmol, 2,40 eq.). Tras 1 h, se enfrió a la reacción a 0°C. Se añadieron Na₂S₂O₃ acuoso (1M, 11 ml) y agua (20 ml). Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se extrajo la

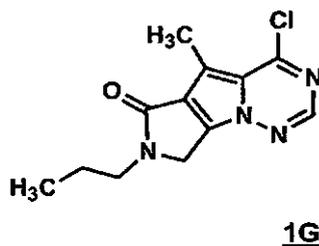
solución dos veces con EtOAc, y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH, 100:1) proporcionó el compuesto **1E** (0,237 g, rendimiento del 71,6%). CLAR-FI = 2,593 min. (<100%, 220 nm); CL-EM (MH)⁺ = 266,04.

5 **Etapa F:**



10 Se calentó una solución del compuesto **1E** (0,235 g, 0,895 mmol, 1,00 eq.) en formamida (9,0 ml) bajo nitrógeno a 180°C. Tras 3 h, se retiró el baño caliente, y se enfrió la solución a temperatura ambiente. A 0°C, se añadió hielo y se agitó la solución durante 1 h. Se añadió DCM y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (x 5) y se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH, 20:1) proporcionó el compuesto **1F** (0,158 g, rendimiento del 72,0%). CLAR-FI = 2,210 min. (<100%, 220 nm); CL-EM (MH)⁺ = 247,07.

Etapa G:

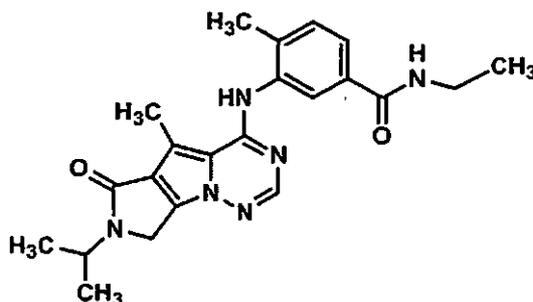


15 Se calentó bajo nitrógeno a 70°C durante 18 h una solución del compuesto **1F** (0,0947 g, 0,384 mmol, 1,00 eq.), oxicloruro de fósforo (0,075 ml, 0,805 mmol, 2,09 eq.), disopropiletilamina (0,080 ml, 0,460 mmol, 1,20 eq.) en tolueno (1,0 ml). Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la solución al vacío, dando compuesto **1G** que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

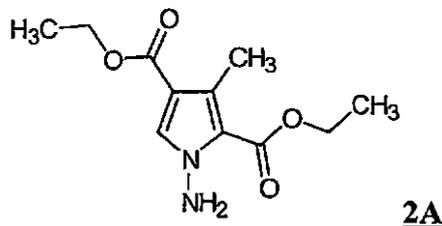
Etapa H:

20 Se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche una solución del compuesto **1G** (supuestamente, 0,384 mmol, 1,00 eq.) y 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida (0,0900 g, 0,473 mmol, 1,23 eq.) en DMF (1,0 ml). A continuación, se diluyó con MeOH y se sometió a CLAR autopreparativa. Se recogieron las fracciones apropiadas y se basificaron mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. Se concentró la solución al vacío, pero no hasta la sequedad, y se extrajo la capa acuosa con DCM (x 2). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La trituración con éter dietílico proporcionó el Ejemplo 1 en forma de un sólido marrón (0,0101 g, 6,3% para dos etapas). CLAR-FI = 2,853 min. (<93%, 220 nm); CL-EM (MH)⁺ = 419,09. El clorhidrato de 3-amino-*N*-ciclopropil-4-metil-benzamida se puede preparar a partir ácido 3-amino-4-metilbenzoico comercialmente disponible como se describe en los Esquemas 1a-1b anteriores, y en el documento WO 03/090912 y la patente estadounidense n.º 6.670.357, que se incorporan en la presente memoria por referencia.

30 **Ejemplo 2**



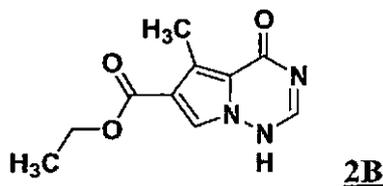
Etapa A:



5 A una solución de la 3-metil-1-pirrol-2,4-dietiléster (100 mg) (*J. Heterocyclic Chem.* vol. 34 (1997), p. 177-193; *Heterocycles*, vol. 50 (1999), p. 853-866; *Synthesis* (1999), p. 479-482), en DMF (0,44M), se añadió bien NaH o KOtBu (1,2 equiv) a temperatura ambiente. Se agitó esta solución durante 30-45 minutos.

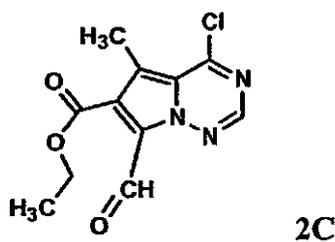
10 Se añadió cloramina en éter (aprox. 0,15M, 1 eq.) con una jeringa. Se agitó la solución durante 1,5 h o hasta que el material de partida se hubo convertido en producto, a juzgar por el análisis de CLAR. Se detuvo la reacción con Na₂S₂O₃ ac. y se extrajo con EtOAc o Et₂O. Se lavaron los extractos orgánicos con agua y salmuera, y después se secaron sobre sulfato de sodio. Se obtuvo el compuesto **2A** con un rendimiento > 90%. Se preparó NH₂Cl en éter según el procedimiento de Nunn, *J. Chem. Soc. (C)*, (1971) en p. 823.

Etapa B:



15 A una solución de compuesto **2A** (2 g) en formamida (8 ml), se añadió ácido acético (20% en peso), y se calentó la mezcla a 120°C durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió agua (32 ml) para hacer precipitar el producto. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavaron con EtOAc, proporcionando el compuesto **2B** en forma de un sólido amarillo (90%).

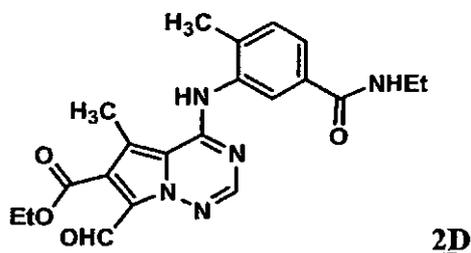
Etapa C:



20 Se calentó a 95°C bajo nitrógeno durante 16 h una solución del compuesto **2B** (25,05 g, 113 mmol, 1,00 eq.) en oxicloruro de fósforo (75 ml) y DMF (18 ml). Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió la mezcla de reacción a bicarbonato de sodio acuoso saturado (3.000 ml) a 4°C durante 1 h y 20 min; la temperatura interna se mantuvo por debajo de 8°C. Tras completar la adición, se agitó la solución durante 30 min. Después, se retiró el baño frío y se agitó la solución hasta la temperatura ambiente durante dos horas. Se filtró el precipitado, y se lavó con agua (1.000 ml) y DCM (1.500 ml). Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto **2C** bruto en forma de un sólido amarillo (15,85 g, 52,3%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

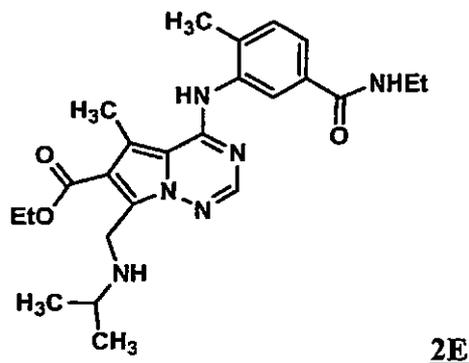
25

Etapa D:



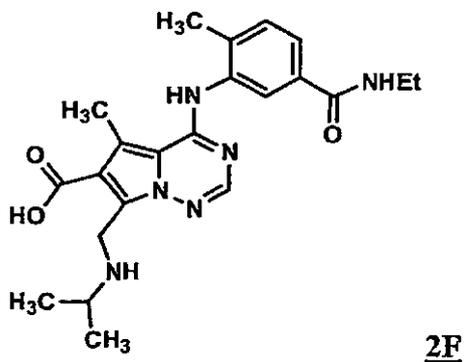
Se calentó a 55°C bajo nitrógeno durante 24 h una solución del compuesto **2C** (15,85 g, 59,2 mmol, 1,00 eq.) y clorhidrato de 3-amino-*N*-etil-4-metil-benzamida (13,19 g, 74,0 mmol, 1,25 eq.) (véase la etapa **1H** anterior) en DMF (100 ml). Se eliminó la DMF al vacío por destilación de corto recorrido a 55°C. Se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (x 2) y cloruro de litio acuoso al 10%. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, dando **2D** bruto en forma de un sólido amarillo (25,81 g) que se usó sin purificación. CLAR-FI = 2,733 min; CL/EM (MH)⁺ = 410,30.

Etapa E:



A una solución del compuesto **2D** (supuestamente, 59,2 mmol, 1,00 eq.) e isopropilamina (10,1 ml, 118,6 mmol, 2,00 eq.) en THF (240 ml) a 0°C en nitrógeno, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (25,93 g, 122,3 mmol, 2,07 eq.). Tras 30 min, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Seguidamente, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Tras la separación, se extrajo la capa acuosa con EtOAc, y se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La trituración con éter dietílico:MeOH (9:1) y DCM proporcionó compuesto **2E** en forma de un sólido blanco roto (11,79 g, 44,0% para 2 etapas). CLAR-FI = 2,270 min (100%, 220 nm); CL-EM (MH)⁺ = 453,33.

Etapa F:



Se sometió a reflujo durante 9,5 h una solución del compuesto **2E** (11,35 g, 25,1 mmol, 1,00 eq.) en THF (15 ml), MeOH (35 ml) y NaOH acuoso (1N, 100 ml, 100 mmol, 3,98 eq.). Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la solución al vacío, pero no hasta la sequedad. A 0°C, se añadió HCl acuoso (6N) hasta un pH ~ 5-6 medido con papel de tornasol. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, éter dietílico y se secó, dando el compuesto **2F** en forma de un sólido blanco (8,87 g, 83%). CLAR-FI = 1,827 min (93%, 220 nm); CL/EM (MH)⁺ = 425,43.

Etapa G:

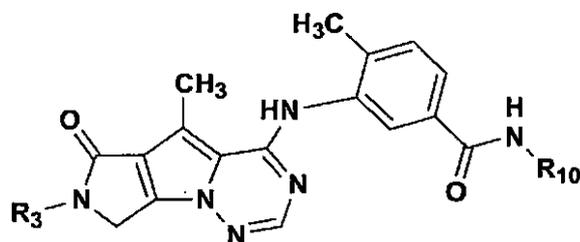
Se calentó una solución del compuesto **2F** (4,00 g, 9,42 mmol, 1,00 eq.), HOBt (1,53 g, 11,3 mmol, 1,20 eq.) y EDAC (2,20 g, 11,5 mmol, 1,22 eq.) en DMF (32 ml) a 55°C bajo nitrógeno durante 2,5 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) y se filtró el precipitado, se lavó con agua y éter dietílico. Seguidamente, se trituró el precipitado con EtOAc y etanol, y se secó, dando el Ejemplo 2 en forma de un sólido blanco (2,29 g, rendimiento del 60%). CLAR-FI = 2,420 min (100%, 220 nm); CL/EM (MH)⁺ = 407,33.

30 *Procedimiento alternativo para preparar el Ejemplo 2 a partir del Compuesto 2E*

Como alternativa a las etapas 2F y 2G, se preparó el Ejemplo 2 directamente a partir de compuesto **2E**, mediante la adición de LDA (2,0M en heptano/THF/etilbenceno, 1,66 ml, 3,31 mmol) a una solución del compuesto **2E** (0,250 g, 0,552 mmol) en THF seco (10 ml) a -10°C durante 10 min. Se agitó la mezcla resultante durante 6 h, período durante el cual se dejó que ascendiera la temperatura del baño frío de -10°C a 10°C. Se detuvo la reacción con ácido acético

helado (1 ml). Se diluyó la mezcla con EtOAc (75 ml), se lavó con solución 1N de NaOH (2 x 10 ml) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La evaporación del disolvente al vacío y la trituración del residuo con éter dietílico proporcionó el Ejemplo 2 en forma de un sólido blanco (0,123 g, rendimiento del 55%).

Ejemplos 3-21



5

Los compuestos que tienen la fórmula inmediatamente anterior, en la que R₃ y R₁₀ tienen los valores indicados en la Tabla 1, se prepararon siguiendo los mismos procedimientos de o procedimientos similares a los Ejemplos 1 y 2, usando la amina apropiada y los compuestos de benzamida.

TABLA 1

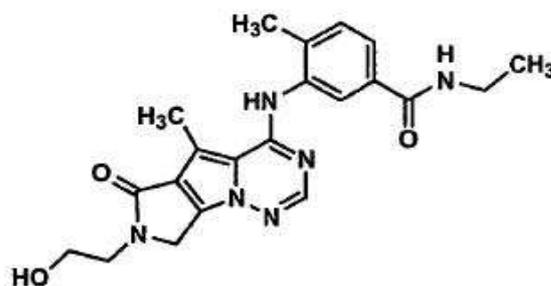
Ej. n.º	R ₃	R ₁₀	Tiempo de ret. de la CLAR (min)	(M+H) ⁺
3			2,28	391,2
4			3,79	497,2
5			2,85	419,2
6			2,59	405,2
7			1,96	468,3
8			2,44	435,3
9			2,77	419,1
10			2,46	459,3

10

(continuación)

Ej. n.º	R3	R10	Tiempo de ret. de la CLAR (min)	(M+H) ⁺
11			1,79	504,2
12			2,60	449,1
13			2,71	486,1
14			2,79	446,0
15			2,51	393,1
16			2,47	423,2
17			2,27	379,2
18			1,96	456,2
19			2,60	445,2

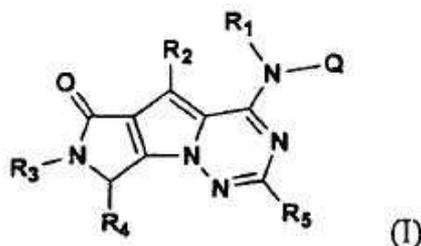
Ejemplo 20



5 A una disolución de Ejemplo 16 (0,220 g, 0,521 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml), se añadió BBr_3 (0,25 ml, 2,64 mmol) a 0°C durante 5 min. Se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h antes de verterla en una mezcla de agua (100 ml) y THF (30 ml). Se agitó la mezcla resultante a TA durante una noche, y después se basificó con hidróxido amónico concentrado hasta un pH 12. Se separó la capa orgánica y se extrajo la acuosa con EtOAc (3 veces). Se secó el extracto combinado sobre MgSO_4 anhidro. Tras eliminar el disolvente al vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía (MeOH al 10%/DCM), dando el Ejemplo 22 (98 mg, rendimiento del 46%) en forma de un sólido blanco. Tiempo de retención de la CLAR: 1,92 min; $(\text{M} + \text{H})^+ = 409,33$.

REIVINDICACIONES

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



en la que:

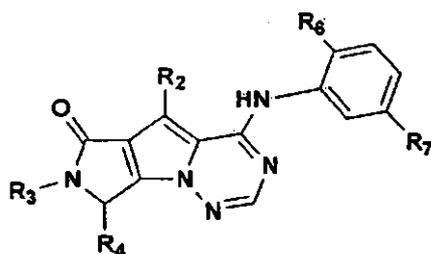
- 5 Q es arilo o heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 0 a 2 R₆, 0 a 2 R₇ y 0 a 1 R₈;
 R₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R₂ y R₄ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilamino, hidroxilo, alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
 10 R₃ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
 15 R₆, R₇ y R₈ se seleccionan en cada aparición independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, halógeno, ciano, nitro, -OR₉, -SR₉, -S(=O)R₁₁, -S(=O)₂R₁₁, -P(=O)₂R₁₀, -S(=O)₂OR₁₁, -P(=O)₂OR₁₀, -NR₉R₁₀, -NR₉S(=O)₂R₁₁, NR₉P(=O)₂R₁₀, -S(=O)₂NR₉R₁₀, -P(=O)₂NR₉R₁₀, -C(=O)OR₉, -C(=O)R₉, -C(=O)NR₉R₁₀, -OC(=O)R₉, -OC(=O)NR₉R₁₀, -NR₉C(=O)OR₁₀, -NR₁₂C(=O)NR₉R₁₀, -NR₁₂S(=O)₂NR₉R₁₀, -NR₁₂P(=O)₂NR₉R₁₀, -NR₉C(=O)R₁₀, -NR₉P(=O)₂R₁₀, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;
 20 R₉, R₁₀ y R₁₂ se seleccionan independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido, o como alternativa, cuando R₉ y R₁₀ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, como en -NR₉R₁₀, se pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo, heteroarilo, heterociclo sustituido o heteroarilo sustituido;
 25 R₁₁ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

y/o sales farmacéuticamente aceptable y/o isómeros del mismo.

- 30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q se selecciona entre fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo, en el que cada Q está opcionalmente sustituido con 0 a 1 R₆ y 0 a 2 R₇; y/o sales farmacéuticamente aceptable y/o isómeros del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con 0 a 1 R₆ y 0 a 2 R₇; y/o sales farmacéuticamente aceptable y/o isómeros del mismo.

- 35 4. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que

R₆ es metilo o halógeno;

R₇ es -C(O)NHR₁₀; y

R₁₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, isoxazolilo y/o pirazolilo, en el que dicho isoxazolilo y/o pirazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo inferior; y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

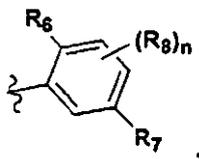
5

6. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que

R₂ es alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, ciano, halógeno o trifluorometilo; y

R₄ es hidrógeno; y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es



10

en la que n es 0 ó 1; y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que

15

R₆ y R₈ se seleccionan independientemente entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo, alcoxilo inferior y/o trifluorometoxilo;

R₇ es -C(O)NHR₁₀;

R₁₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido; y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

20

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ se selecciona entre alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno a dos de entre alcoxilo inferior, fenilo, piridilo o morfolinilo, en el que dichos grupos cíclicos, a su vez, están opcionalmente sustituidos con uno a dos de entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo y/o halógeno; y/o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y/o isómeros del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

25

R₁ es hidrógeno;

R₂ es alquilo C₁₋₄;

R₃ es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno a dos de entre halógeno, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, ciano, fenilo y/o piridilo, estando dicho fenilo y/o piridilo, a su vez, opcionalmente sustituidos con uno a dos de entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo y/o alcoxilo inferior;

30

R₄ y R₅ son hidrógeno;

R₆ es metilo o halógeno;

R₇ es -C(O)NHR₁₀; y

R₁₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y/o heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con alquilo inferior; y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

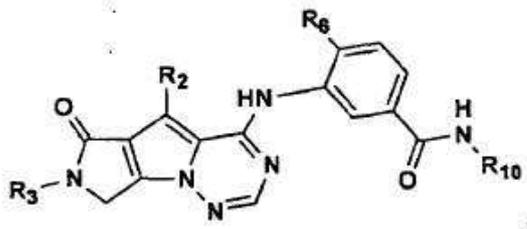
35

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R₁ es hidrógeno; y

R₄ y R₅ son hidrógeno; y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



40

y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que

R₂ es alquilo C₁₋₄;

R₃ es alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno a dos de entre halógeno, amino, trifluorometilo, trifluorometoxilo, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, ciano, fenilo y/o piridilo, estando dicho fenilo y/o piridilo, a su vez, opcionalmente sustituido con uno a dos de entre alquilo inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo y/o alcoxilo inferior;

R₆ es metilo o halógeno;

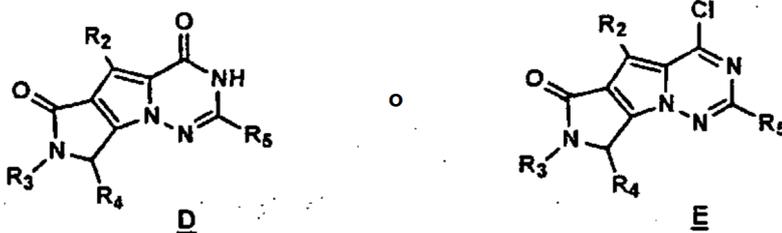
R₁₀ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o isómeros del mismo.

5

10

14. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R₁₀ es alquilo C₁₋₆ o ciclopropilo.

15. Un compuesto que tiene la fórmula D o E:



útil como un compuesto intermedio para preparar los compuestos según la reivindicación 1, en el que cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definen en la reivindicación 1.

15

16. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 12 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20

18. Uso de al menos un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

19. El uso de la reivindicación 18 en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, diabetes, rechazo a transplante de órganos sólidos, aterosclerosis y artritis seleccionada entre artritis reumatoide, artritis sorriática, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis gotosa y osteoartritis.