

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 764**

21 Número de solicitud: 201131754

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4245** (2006.01)

**C07D 271/12** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**02.11.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**19.06.2013**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
Ciudad Universitaria de Cantoblanco  
C/ Einstein, 3  
28049 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**MAYOR MENÉNDEZ, Federico;  
MURGA MONTESINOS, Cristina;  
CAMPOS MUELAS, Pedro Manuel;  
HEIJNEN, Jacoba Johanna;  
KAVELAARS, Anna Maria Agnes Antonius;  
MORREALE DE LEÓN, Antonio y  
GIL REDONDO, Rubén**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **FÁRMACOS INHIBIDORES DE p38 Y APLICACIONES.**

57 Resumen:

Fármacos inhibidores de p38 y aplicaciones.

Se describen compuestos con estructura de benzooxadiazolil amina con capacidad para inhibir la activación o la actividad biológica de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) p38 y su empleo en el tratamiento de una enfermedad que puede ser aliviada mediante la inhibición de la activación o actividad biológica de dicha MAPK p38, por ejemplo, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad que cursa con dolor.

**ES 2 396 764 A1**

**DESCRIPCIÓN**

Fármacos inhibidores de p38 y aplicaciones.

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 La presente invención se relaciona, en general, con compuestos con estructura de benzooxadiazolil amina, composiciones que los comprenden y su uso para inhibir la activación o la actividad biológica de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) p38.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

10 La proteína p38 es una quinasa miembro de una familia de moléculas señalizadores conocida como la familia de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK), una familia de Ser/Thr kinasas responsables de numerosos procesos celulares tales como el crecimiento celular, proliferación, muerte celular y diferenciación en respuesta a un amplio espectro de estímulos. La subfamilia de p38 responde a numerosos estímulos de estrés, por ejemplo, luz ultravioleta, shock osmótico, calor, y citoquinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 1 beta (IL-1 $\beta$ ).

15 La MAPK p38 desempeña un papel importante en procesos muy diversos, tales como en inflamación, en diferenciación celular (por ejemplo, en la conversión de mioblastos a miotubos, en la diferenciación de células preadipocíticas, en la diferenciación de timocitos, etc.), en la regulación de la migración celular en respuesta a diversos estímulos (por ejemplo, la migración de células endoteliales estimulada por el factor de crecimiento endotelial (VEGF), etc.), y en el ciclo celular (en donde la vía de p38-MK2 regula el "checkpoint" G2/M en respuesta a luz ultravioleta o los "checkpoint" G0 y G1/S).

20 La disfunción de la ruta de la MAPK p38 se ha correlacionado con la etiología y/o el desarrollo de diversas patologías, entre las que se encuentran la artritis reumatoide, psoriasis, fallo cardíaco, diabetes e incluso Alzheimer. Por tanto, la MAPK p38 se ha convertido en una importante diana terapéutica. A modo ilustrativo, se ha descrito el empleo de diversos inhibidores de la MAPK p38 en el tratamiento de enfermedades respiratorias (EP 1534282), enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, psoriasis o enfermedad de Crohn (WO 2004/014387), dolor (WO 2004/021988, WO 2008/0039461), enfermedades cardiovasculares (WO 2005/032551) y en la pérdida de peso o el tratamiento de la obesidad (WO 2009/0074676). B. Kamiska [Kamiska B., Biochimica et Biophysica Acta. 1754 (2005):253-262], en una revisión general de inhibidores de la MAPK p38 y sus efectos en inflamación describe el efecto inhibidor de la MAPK p38 del compuesto SB 203580 [4-[4-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-1H-imidazol-5-il]piridina], potencialmente útil como agente anti-inflamatorio en el tratamiento de la artritis reumatoide.

30 Aunque se han descrito inhibidores de la MAPK p38, sigue existiendo la necesidad de identificar nuevos compuestos inhibidores de dicha quinasa, potencialmente útiles en terapia humana, con el fin de incrementar el arsenal de remedios terapéuticos frente a enfermedades mediadas por la MAPK p38 que pueden ser aliviadas mediante la inhibición de la actividad biológica de dicha MAPK p38.

35 El documento US 2005/0282818 describe compuestos heterocíclicos inhibidores de ubiquitina ligasa, donde se menciona que serían potencialmente útiles para regular (indirectamente) la actividad de MAP kinasas. Entre estos compuestos, se incluyen moléculas con estructura de benzooxadiazolil fenil amina.

El documento WO 2010/083404 hace referencia a diversos benzooxadiazoles capaces de interferir en la asociación de Myc y Max y, como consecuencia, potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

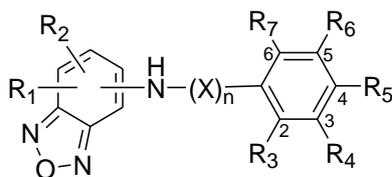
40 El documento US 2010/0099683 se refiere al uso de inhibidores de ADN ligasas, entre los que se encuentran algunos derivados con estructura de benzooxadiazol, para el tratamiento del cáncer.

Los documentos WO 2001/05390 y WO 2000/042022 describen compuestos inhibidores de la quinasa MEK para el tratamiento del dolor crónico y de enfermedades proliferativas, respectivamente. En estos documentos se incluyen ejemplos con estructura de benzooxadiazol sustituido con un grupo derivado de ácido carboxílico.

**COMPENDIO DE LA INVENCIÓN**

45 La invención se relaciona con compuestos con estructura de benzooxadiazolil fenil amina con capacidad para inhibir la MAPK p38. Además, diversos ensayos realizados por los inventores han puesto de manifiesto que compuestos con estructura de benzo[1,2,5]oxadiazolil fenil amina sustituidos al menos en las posiciones 2 y 5 del anillo de fenilo presentan una gran actividad como inhibidores de la quinasa p38, en comparación con compuestos que presentan otro patrón de sustitución.

50 Por tanto, en un primer aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

n representa 0 ó 1;

5 X representa  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{C}(\text{O})-$ ;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$  y CN;

$\text{R}_3$  y  $\text{R}_6$  se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, OH, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  opcionalmente sustituido, alcoxilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  opcionalmente sustituido, haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN;

10  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_7$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno, OH, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  opcionalmente sustituido, alcoxilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  opcionalmente sustituido, haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN;

o una sal o solvato del mismo,

en la preparación de un medicamento.

15 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por la MAPK p38, tal como una enfermedad que puede ser aliviada mediante la inhibición de la activación o actividad biológica de dicha MAPK p38.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido previamente, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es (5-cloro-2-metil-fenil)-(7-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-amina (Compuesto 5) ni (7-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-(2,5-dimetil-fenil)-amina (Compuesto 6).

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo.

25 En otro aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la MAPK p38, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 La Figura 1 muestra los resultados de la cuantificación del efecto de los compuestos 1 y 5 sobre la fosforilación *in Vitro* de la MAPK p38 por MKK6 recombinante.

35 La Figura 2 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre la activación de MAPK p38, MK2 y Hsp27 en respuesta a LPS en una línea celular de monocitos humanos (THP-1). Células THP-1 fueron estimuladas con lipopolisacárido (LPS) bacteriano en ausencia o presencia del Compuesto 1 a distintas concentraciones (1 y 5  $\mu\text{M}$ ). Las células se lisaron y sus proteínas se analizaron por Western Blot con anticuerpos específicos (Figura 2A). La activación de MAPK p38, MK2 y Hsp27 se analizó cuantificando la cantidad de proteína fosforilada por densitometría y normalizando los valores con los obtenidos para los niveles totales de proteína en cada lisado (Figura 2B), y relativizando al 100% con los valores obtenidos para los controles con DMSO.

40 Las Figuras 3-5 muestran el efecto de los Compuestos 1 (Fig. 3), 2 (Fig. 4) y 5 (Fig. 5) sobre la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en respuesta a lipopolisacárido (LPS) bacteriano y la supervivencia en monocitos THP-1. Monocitos humanos THP-1 fueron estimulados con LPS bacteriano en presencia del compuesto 1, 2 ó 5 disuelto en DMSO a las concentraciones indicadas en el eje de ordenadas. La cantidad de TNF- $\alpha$  secretado al medio en respuesta a LPS se cuantificó mediante un ensayo de ELISA. La viabilidad celular se cuantificó mediante citometría de flujo (FACS) tras tinción de las células tratadas con ioduro de propidio y cuantificación de la cantidad de células positivas para esa tinción.

45 La Figura 6A muestra el efecto de los Compuestos 1, 7 y 8 sobre la secreción de factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- $\alpha$ ) en respuesta a lipopolisacárido (LPS) bacteriano. Monocitos humanos THP-1 fueron estimulados con LPS bacteriano en presencia del compuesto 1, 7 u 8 disuelto en DMSO a las concentraciones indicadas en el eje de ordenadas. La cantidad de TNF- $\alpha$  secretado al medio en respuesta a LPS se cuantificó mediante un ensayo de ELISA. La Figura 6B es una gráfica que muestra la cuantificación de la inhibición media (IC50) de la secreción de TNF- $\alpha$  en respuesta a LPS.

La Figura 7 es una gráfica comparativa que muestra la cuantificación de la inhibición media (IC50) de la secreción de TNF- $\alpha$  en respuesta a LPS de los Compuestos 3 y 9 como indicador de la potencia de los mismos.

La Figura 8 muestra el efecto de los Compuestos 1, 2 y 10-14 sobre la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en respuesta a lipopolisacárido (LPS) bacteriano. Monocitos humanos THP-1 fueron estimulados con LPS bacteriano en presencia de los compuestos ensayados disueltos en DMSO a las concentraciones indicadas en el eje de ordenadas. La cantidad de TNF- $\alpha$  secretado al medio en respuesta a LPS se cuantificó mediante un ensayo de ELISA. Estos resultados comparativos en ensayos de inhibición de secreción de TNF- $\alpha$  en monocitos humanos demuestran la mayor actividad de los compuestos de la invención (Comp. 1 y 2) frente a otros compuestos estructuralmente relacionados pero que presentan un patrón de sustitución diferente en el anillo de fenilo (Compuestos comparativos 10-14).

La Figura 9 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre la hiperalgesia inducida en ratones LysM-GRK2<sup>fl/+</sup> mediante inyección intraplantar de carragenano. A los 7 días post inducción de la hiperalgesia, se determinó el tiempo de latencia de la retirada de la pata en contacto con el calor como indicativo de dolor de tipo inflamatorio a tiempo 0. Después, se les inyectó por vía intratecal bien el vehículo (DMSO) o bien el Compuesto 1 a distintas concentraciones, y se midieron, a los tiempos indicados en el eje de ordenadas, los periodos de latencia de la retirada de la pata que se representan en el eje y.

La Figura 10 muestra células circundantes al lugar de inyección (neuronas y astrocitos de la medula espinal) tras inyección intratecal del Compuesto 1 en ratones LysM-GRK2<sup>fl/+</sup> y tinción con Fluoro-Jade B.

La Figura 11 muestra el efecto del Compuesto 1 sobre la hiperalgesia inducida en ratones silvestres C54BL/6 mediante inyección intraplantar de altas dosis de carragenano. A los 6 días post inducción de la hiperalgesia, se determinó el tiempo de latencia de la retirada de la pata en contacto con el calor como indicativo de dolor de tipo inflamatorio a tiempo 0. Después, se les inyectó por vía intratecal el vehículo (DMSO), el compuesto SB239063 (un inhibidor establecido de p38 MAPK), o el Compuesto 1 a distintas concentraciones, y se midieron, a los tiempos indicados en el eje de ordenadas, los periodos de latencia de la retirada de la pata que se representan en el eje y.

La Figura 12 muestra el efecto del Compuesto 5 sobre la hiperalgesia inducida en ratones LysM-GRK2<sup>fl/+</sup> mediante inyección intraplantar de carragenano. A los 7 días post inducción de la hiperalgesia, se determinó el tiempo de latencia de la retirada de la pata en contacto con el calor como indicativo de dolor de tipo inflamatorio a tiempo 0. Después, se les inyectó por vía intratecal el vehículo (DMSO), el compuesto SB239063, o el Compuesto 5, y se midieron, a los tiempos indicados en el eje de ordenadas, los periodos de latencia de la retirada de la pata que se representan en el eje y.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación:

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un radical de cadena alifática lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 3 ("alquilo C<sub>1-3</sub>"), átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Este término incluye, por ejemplo y en un sentido no limitativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

El término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un radical alquilo tal y como se ha definido previamente donde al menos un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo de halógeno. Este término incluye, por ejemplo y en un sentido no limitativo, fluometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, pentafluoroetilo, 1-fluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 1-fluorobutilo, 1-clorobutilo, 4-fluorobutilo. Preferiblemente, haloalquilo es CF<sub>3</sub>.

El término "alcoxilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo -O-alquilo, donde alquilo es como se ha definido previamente. Preferiblemente, alcoxilo es metoxilo.

El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor. Preferiblemente, halógeno es flúor o cloro.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático mono o policíclico saturado o parcialmente saturado que tiene entre 3 y 10, preferiblemente entre 3 y 6 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace sencillo, incluyendo por ejemplo y en un sentido no limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, etc.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 18, preferiblemente entre 6 y 10, incluso más preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2 ó 3 núcleos aromáticos, unidos por medio de un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo por ejemplo y en un sentido no limitativo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo, etc.

5 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 10 miembros estable, preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede estar parcial o totalmente saturado o puede ser aromático ("heteroarilo"). Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, bencimidazol, benzotiazol, furano, pirrol, piridina, pirimidina, isotiazol, imidazol, indol, purina, quinolina, tiadiazol.

10 Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución en los radicales definidos anteriormente. Las referencias del presente documento con respecto a los grupos sustituidos indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y en un sentido no limitativo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquiniilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, -C(O)R<sub>e</sub>, -C(O)OR<sub>f</sub>, -C(O)N(R<sub>g</sub>)(R<sub>h</sub>), -OC(O)R<sub>i</sub>; en los que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>, R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heterociclilo y trifluorometilo.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, y en forma de solvatos. El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere preferiblemente a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente una reacción alérgica o una reacción no favorable similar, tal como trastornos gástricos, mareo y similares, cuando se administra a un ser humano o animal. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por una agencia reguladora de un gobierno de estado o federal o está incluido en la Farmacopea Estadounidense u otra farmacopea reconocida de modo general para su uso en animales, y de manera más particular en seres humanos.

20 El término "solvato" se refiere a cualquier forma del compuesto según la invención que tiene otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) unida al mismo mediante enlace no covalente. Ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato. Preferiblemente, los solvatos son solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 La preparación de sales y solvatos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales de los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar a partir del compuesto original mediante métodos químicos convencionales, por ejemplo, haciendo reaccionar la forma libre de estos compuestos con la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, las mono- y di-sales de acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

30 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros geométricos dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo Z, E). Los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

#### 35 Compuestos de fórmula (I)

Un aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato del mismo, en la preparación de un medicamento.

Según una realización particular, n es 0.

Según una realización particular, n es 1 y X representa -C(O)-.

40 Según una realización particular, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno, OH, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y CN. En una realización particular, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno, OH, metilo, metoxilo, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y CN.

45 Según una realización particular, al menos uno de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> es H. En una realización particular, al menos dos de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son H. En una realización particular, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son H.

Según una realización particular, R<sub>7</sub> es H.

Según una realización particular, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, Cl, NO<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>.

5 Según una realización particular al menos uno, preferiblemente uno, de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es NO<sub>2</sub> o halógeno, preferiblemente NO<sub>2</sub> o Cl.

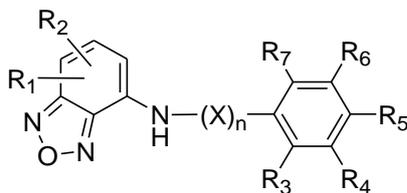
Según una realización particular uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es NO<sub>2</sub> o halógeno, preferiblemente NO<sub>2</sub> o Cl, y el otro es H o halógeno, preferiblemente H o Cl.

En una realización particular R<sub>1</sub> es NO<sub>2</sub>.

En una realización particular R<sub>2</sub> es H o halógeno, preferiblemente H o Cl.

10 Según una realización particular, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y CN. En una realización particular, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, OH, metilo, metoxilo, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y CN. En una realización particular, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por F, Cl, OH, metilo, metoxilo, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y CN; preferiblemente F, Cl, OH, metilo y metoxilo.

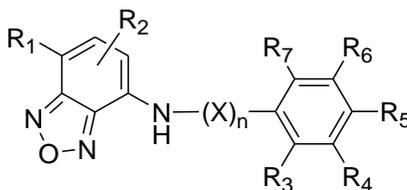
15 Según una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

20 donde n, X, R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, y sus realizaciones particulares, son tal como se han definido previamente, o una sal o solvato del mismo. Según una realización particular, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por halógeno, NO<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. En una realización particular, R<sub>2</sub> es H.

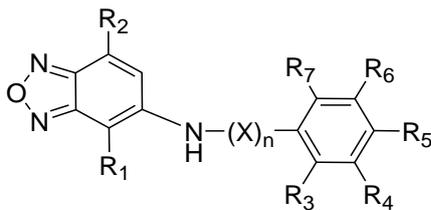
En una realización particular, el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ia'):



(Ia')

25 donde n, X, R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, y sus realizaciones particulares, son tal como se han definido previamente, o una sal o solvato del mismo. En una realización particular, n es 0. Según una realización particular, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por halógeno, NO<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. En una realización particular, R<sub>2</sub> es H.

En otra realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

30 donde n, X, R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub>, y sus realizaciones particulares, son tal como se han definido previamente, o una sal o solvato del mismo. En una realización particular, n es 0. Según una realización particular, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por NO<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. En una realización particular, R<sub>2</sub> es H o halógeno, preferiblemente Cl.

Según una realización particular, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por:

Compuesto 1	
Compuesto 2	
Compuesto 3	
Compuesto 4	
Compuesto 5	
Compuesto 6	

o una sal o solvato del mismo.

5 Los compuestos de la invención son inhibidores de la activación o actividad biológica de la MAPK p38, es decir, son compuestos que inhiben la actividad biológica de la MAPK p38.

Sorprendentemente, la capacidad para inhibir la activación de la MAPK p38 de los compuestos de la invención, es decir compuestos con estructura de benzo[1,2,5]oxadiazolil fenil amina sustituidos al menos en las posiciones 2 y 5 del anillo de fenilo, es considerablemente más alta que la de compuestos estructuralmente relacionados pero que presentan un patrón de sustitución diferente en el anillo de fenilo.

10 En particular, los compuestos comparativos 7 y 8 (ver Ejemplo 8) únicamente se diferencian del compuesto 1 de la invención en la posición de los sustituyentes cloro y metilo en el anillo de fenilo. Según se muestra en la Figura 6, la capacidad del compuesto 1, que presenta los sustituyentes en posiciones 2 y 5 del anillo de fenilo, para reducir la secreción de TNF- $\alpha$  en monocitos humanos THP-1 estimulados por LPS bacteriano es muy superior (entre 10 y 15 veces más potente) a la de los compuestos comparativos 7 y 8, que presentan los mismos sustituyentes pero en distintas posiciones del anillo de fenilo.

15 De forma similar, el compuesto comparativo 9 (ver Ejemplo 8 y Figura 7), descrito en el documento del estado de la técnica US 2005/0282818, muestra una capacidad para reducir la secreción de TNF- $\alpha$  en monocitos humanos inferior a la del compuesto 3 de la invención, donde los sustituyentes del anillo de fenilo se encuentran en las posiciones 2 y 5.

En la Figura 8 se muestran resultados comparativos adicionales en ensayos de inhibición de secreción de TNF- $\alpha$  en monocitos humanos que demuestran la mayor actividad de los compuestos de la invención (Compuestos 1 y 2 de la invención) frente a otros compuestos estructuralmente relacionados pero que presentan un patrón de sustitución diferente en el anillo de fenilo (Compuestos comparativos 10-14).

5 En consecuencia, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por la MAPK p38, tal como una enfermedad que puede ser aliviada mediante la inhibición de la activación o actividad biológica de dicha MAPK p38.

10 En otro aspecto, la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido previamente, con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es (5-cloro-2-metil-fenil)-(7-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-amina ni (7-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-(2,5-dimetil-fenil)-amina.

En una realización particular, dicho compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) tal como se definió anteriormente, o una sal o un solvato del mismo. En una realización, el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ia').

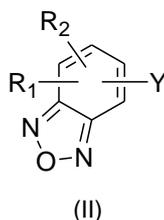
15 En una realización particular  $R_1$  es  $\text{NO}_2$ , halógeno,  $\text{CF}_3$  o  $\text{CN}$ ; preferiblemente  $\text{NO}_2$  o halógeno, más preferiblemente  $\text{NO}_2$  o  $\text{Cl}$ , aún más preferiblemente  $\text{NO}_2$ .

En una realización particular  $R_2$  es H.

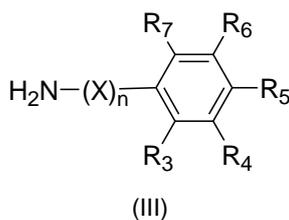
Síntesis de los compuestos de fórmula (I)

20 Los compuestos de la invención se pueden obtener por métodos sintéticos convencionales. En un aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener mediante reacción de un compuesto de fórmula (II)



25 donde Y es halógeno, preferiblemente Cl, y  $R_1$ - $R_2$  son tal como se han definido previamente, con un compuesto de fórmula (III)

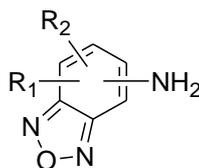


donde n, X y  $R_3$ - $R_7$  son como se han definido previamente.

30 Según una realización particular, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, como por ejemplo un éter cíclico o acíclico (e.g.  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{iPr}_2\text{O}$ , dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), un disolvente halogenado (e.g. diclorometano), una amida (e.g. dimetilformamida), un éster (e.g.  $\text{EtOAc}$ ), un nitrilo (e.g. acetonitrilo) o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de acetato de etilo o dimetilformamida.

35 En una realización particular la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre  $30^\circ\text{C}$  y la temperatura de ebullición del disolvente; preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

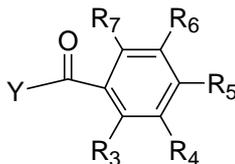
En otra realización particular, los compuestos de fórmula (I) donde n es 1 y X es  $-\text{C}(\text{O})-$  se pueden obtener también mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

donde R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub> son tal como se han definido previamente,

con un compuesto de fórmula (V)



(V)

donde Y es halógeno, preferiblemente Cl, y R<sub>3</sub>-R<sub>7</sub> son como se han definido previamente.

Según una realización particular, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, como por ejemplo un éter cíclico o acíclico (e.g. Et<sub>2</sub>O, iPr<sub>2</sub>O, dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano), un disolvente halogenado (e.g. diclorometano) o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia tetrahidrofurano.

En una realización particular la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 0 y -80 °C; preferiblemente a -78 °C.

#### Aplicaciones de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención son potentes inhibidores de la MAPK p38. Diversos ensayos realizados por los inventores han puesto de manifiesto que estos compuestos no sólo reducen la activación y actividad sobre sustratos de dicha MAPK p38 así como la secreción de citoquinas inflamatorias sino que, además, reducen la hiperalgesia en un modelo animal. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en el tratamiento de una enfermedad mediada por la MAPK p38, tal como una enfermedad que puede ser aliviada mediante la inhibición de la activación o actividad biológica de dicha MAPK p38.

En el contexto de la presente invención la expresión “enfermedad mediada por la MAPK p38” o “enfermedad que puede ser aliviada mediante la inhibición de la activación o actividad biológica de la MAPK p38” incluye todo tipo de enfermedades que cursan con inflamación, por ejemplo, enfermedades inflamatorias, incluyendo las enfermedades autoinmunes; enfermedades cardiacas; cáncer; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes y obesidad; y enfermedades que cursan con dolor [para una revisión reciente véase Coulthard L.R., White D.E., Jones D.L., McDermott M.F., Burchill S.A. Trends Mol. Med. 2009 Aug;15(8):369-79]. Preferiblemente, se refiere a enfermedades que cursan con inflamación y/o dolor.

Por tanto, en una realización particular la invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, incluyendo las enfermedades autoinmunes; una enfermedad cardiaca; cáncer; una enfermedad neurodegenerativa; una enfermedad metabólica, por ejemplo, diabetes y obesidad; y una enfermedad que cursa con dolor.

Según otro aspecto la invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, para su uso en medicina. Preferiblemente, se dirige a un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, incluyendo las enfermedades autoinmunes; una enfermedad cardiaca; cáncer; una enfermedad neurodegenerativa; una enfermedad metabólica, por ejemplo, diabetes y obesidad; y una enfermedad que cursa con dolor.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “enfermedades inflamatorias” incluye cualquier enfermedad causada por una activación descontrolada y continuada de las respuestas inflamatorias que causan daño en los tejidos; dicha respuesta inflamatoria puede ser desencadenada por agentes infecciosos, agentes físicos, agentes químicos, tumores y muerte celular. Las enfermedades autoinmunes, en la medida en que también tienen una componente inflamatoria, caen dentro del término “enfermedades inflamatorias” tal como aquí se utiliza. En general, las enfermedades inflamatorias se clasifican según el tejido dañado, por ejemplo, (i) las enfermedades inflamatorias intestinales que comprenden un conjunto de enfermedades cuya característica principal es la presencia

de una inflamación crónica, sostenida o recurrente en el intestino, tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópicas (que engloban a la colitis colágena y la colitis linfocítica), enterocolitis eosinofílica, enfermedad injerto versus huésped (GVH) y la colitis actínica entre otras; (ii) las enfermedades inflamatorias de las articulaciones, por ejemplo, artritis reumatoide, artritis gotosa, polimialgia reumática, tendinitis y bursitis, entre otras; (iii) otras enfermedades inflamatorias como la psoriasis y el asma; y (iv) enfermedades que cursan con un componente inflamatorio aunque su etiología no sea fundamentalmente inflamatoria.

El término “dolor”, según se utiliza en la presente invención se refiere a una experiencia sensorial (objetiva) y emocional (subjetiva), generalmente desagradable, que pueden experimentar todos aquellos seres vivos que disponen de un sistema nervioso. Es una experiencia asociada a una lesión tisular y se puede referir bien a dolor agudo o crónico. El dolor agudo está causado por daño tisular inmediato (por ejemplo, una quemadura o un corte). Se trata de un mecanismo natural de defensa en respuesta al daño tisular, previniendo el uso de la parte del cuerpo dañada y la retirada del estímulo doloroso. En contraste, el dolor crónico persiste por tres o más meses, e incluso después de que el daño se haya curado, y puede llevar a cambios significativos en la calidad de vida de un paciente [Foley, Pain, Cecil Textbook of Medicine 100-107, J.C. Bennett and F. Plum eds., 20<sup>th</sup> ed., Goldman Bennet 1996]. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de dolor inflamatorio, que generalmente es resultado de una respuesta inflamatoria a daño tisular, como pinzamiento de nervios, métodos quirúrgicos, cáncer o artritis [Brower, Nature Biotechnology 2000; 18: 387-391]. La mayoría de los pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor de manera continua, sino que experimentan más dolor cuando mueven el sitio inflamado. En una realización particular, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento y/o prevención de uno de los siguientes desórdenes relacionados con dolor: dolor crónico, dolor neuropático, dolor dental, dolor post-operativo, dolor reumatoide, dolor osteoartrítico, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por cáncer, neuralgia, migraña, neuropatías, dolor relacionado con neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia post-herpética, fibromialgia, dolor asociado con daño en las fibras nerviosas, dolor asociado con isquemia, dolor asociado con neurodegeneración, dolor asociado con infarto, dolor post-infarto, dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor secundario a desórdenes inflamatorios, dolor asociado con enfermedad inflamatoria intestinal, dolor asociado con cistitis, dolor asociado a quemaduras, dolor asociado a psoriasis.

El término “tratamiento”, según se usa en el contexto de esta memoria significa administración de un compuesto de la invención para aliviar o eliminar una de las enfermedades mencionadas anteriormente o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad. El término “tratamiento” también abarca aliviar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad. El término “prevención”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención de prevenir, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o estado antes de su aparición.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse con al menos otro fármaco diferente a dicho compuesto de la invención para proporcionar una terapia de combinación. El al menos otro fármaco puede ser parte de la composición, o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en un momento diferente. Según una realización particular, el al menos otro fármaco es un compuesto anti-inflamatorio o analgésico. Prácticamente, cualquier compuesto anti-inflamatorio o analgésico, puede emplearse en combinación con el compuesto de la invención. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos compuestos anti-inflamatorios que pueden emplearse junto con el compuesto de la invención incluyen, aunque no se limitan a, anti-inflamatorios no esteroideos, por ejemplo, derivados de ácidos aminoarilcarboxílicos (e.g., ácido flufenámico, ácido niflúmico, etc.), derivados de ácido arilacético (e.g., diclofenac, indometacina, oxametacina, etc.), derivados de ácido arilbutírico (e.g., butibufeno, etc.), derivados de ácido arilcarboxílico (e.g., ketorolac, etc.), derivados de ácido arilpropiónico (e.g., ibuprofeno, ketoprofeno, etc.), pirazoles (e.g., difenamizol, etc.), pirazolonas (e.g., fenilbutazona, etc.), derivados de ácido acetilsalicílico (e.g., ácido acetilsalicílico, etc.), tiazincarboxamidas (e.g., isoxicam, piroxicam, etc.), otros (e.g., celecoxib, infliximab, rofecoxib, etc.); anti-inflamatorios esteroideos, por ejemplo, betametasona, cortisona, metilprednisolona, etc.); etc. Asimismo, ejemplos ilustrativos, no limitativos, de compuestos analgésicos que pueden emplearse junto con el compuesto de la invención incluyen, aunque no se limitan a, ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato cálcico, perisoxal, salicilato sódico, etc. Ejemplos ilustrativos adicionales de dichos compuestos anti-inflamatorios o analgésicos pueden encontrarse en The Merck Index, 13th Edition, en el apartado “Therapeutic Category and Biological Activity Index”.

#### Composición farmacéutica de la invención

Para su administración a un sujeto, los compuestos de la invención se formularán en una composición farmacéutica apropiada. Por tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica, en adelante “composición farmacéutica de la invención”, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato del mismo, junto con, al menos, un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dicha composición farmacéutica es útil para su administración y/o aplicación a un sujeto.

El término “sujeto”, tal como aquí se utiliza, se refiere a un miembro de una especie de un animal mamífero e incluye, pero no se limita a, animales domésticos, primates y humanos; preferiblemente dicho sujeto es un ser humano masculino o femenino de cualquier edad o raza.

En el contexto de la presente invención se entiende por “cantidad terapéuticamente eficaz” la cantidad de compuesto de la invención necesaria para conseguir el efecto deseado que, en este caso concreto, es el tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por la MAPK p38. La cantidad de compuesto de la invención que puede estar presente en la composición farmacéutica de la invención puede variar dentro de un amplio intervalo. En general, la cantidad terapéuticamente efectiva a administrar dependerá, entre otros factores, del sujeto que vaya a ser tratado, de su edad, de su estado, de la severidad de la enfermedad que padezca dicho sujeto, de la forma de administración elegida, de la vía y frecuencia de administración, etc. Por este motivo, las dosis que se administrarán serán ajustadas por un experto en la materia, según las circunstancias.

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable”, tal como aquí se utiliza, se refiere a un vehículo que debe estar aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la Farmacopea Estadounidense o la Farmacopea Europea, u otra farmacopea reconocida generalmente para su uso en animales, y más concretamente en humanos. El término “vehículo” se refiere a un diluyente, coadyuvante, excipiente o portador con el que se deben administrar los compuestos de la invención; obviamente, dicho vehículo debe ser compatible con dichos compuestos de la invención. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington's Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin, 1995.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

Para el tratamiento de las patologías para las que están indicados, el principio activo (compuesto de la invención) contenido en la composición farmacéutica de la invención puede ser administrado por cualquier medio que produzca el contacto de dicho compuesto de la invención con el sitio de acción del mismo en el cuerpo humano o animal. Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral (e.g., subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, etc.), rectal, tópica, etc., para lo cual incluirán los vehículos farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., las cuales pueden contener los vehículos apropiados convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden ser adaptadas para su administración parenteral, en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o productos liofilizados, estériles, en la forma de dosificación apropiada; en este caso, dichas composiciones farmacéuticas de la invención incluirán los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como tampones, tensioactivos, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales conocidos por los técnicos en la materia. Otras formas de administración de la composición farmacéutica de la invención incluyen aerosoles, colirios, pomadas, etc., para lo cual se utilizarán los vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados. En cualquier caso, los vehículos farmacéuticamente aceptables se elegirán en función de la forma farmacéutica de administración seleccionada. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de fármacos y de los vehículos farmacéuticamente aceptables necesarios para su obtención así como de sus métodos de producción puede encontrarse, por ejemplo, en el “Tratado de Farmacia Galénica”, C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid; y en Remington's Pharmaceutical Sciences (A.R. Gennaro, Ed.), 20ª edición, Williams & Wilkins PA, USA (2000).

La composición farmacéutica de la invención puede contener combinaciones de dos o más compuestos de fórmula (I), o sales o solvatos de los mismos.

La composición farmacéutica de la invención puede contener al menos un compuesto de la invención junto con, opcionalmente, al menos otro fármaco diferente a dicho compuesto de la invención. Según una realización particular, el al menos otro fármaco es un compuesto anti-inflamatorio o analgésico. Prácticamente, cualquier compuesto anti-inflamatorio o analgésico, puede emplearse en combinación con el compuesto de la invención. Ejemplos ilustrativos, no limitativos, de dichos compuestos anti-inflamatorios y analgésicos son tal como se han definido previamente.

## EJEMPLOS

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se pueden preparar siguiendo la estrategia de preparación detallada a continuación en los ejemplos. Todos los reactivos usados están disponibles comercialmente.

Los compuestos 5 y 6 están disponibles comercialmente.

### **Ejemplo 1: Síntesis de (5-cloro-2-metil-fenil)-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)-amina (Compuesto 1)**

Una mezcla de 4-cloro-7-nitro-2,1,3-benzofurazano (NBD-CI; 407 mg, 2 mmol) y 5-cloro-2-metilnilina (578 mg, 4 mmol) en acetato de etilo (25 mL) como disolvente en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) se agitó magnéticamente calentando a reflujo (temperatura del baño = 120°C) durante 24 horas. Pasado este tiempo una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 mL) se añadió y a continuación la mezcla resultante se vertió en un embudo de extracción

para realizar un proceso extractivo líquido-líquido empleando éter etílico como disolvente de extracción (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (45 mL) y luego se secaron con sulfato sódico, se decantó y se concentró a vacío para dar lugar a un extracto crudo de color rojizo que se purificó por cromatografía empleando sílica gel como fase estacionaria y diclorometano como eluyente para dar lugar a 103 mg de compuesto (contaminado con cloro metil anilina) que se repurificó por cristalización empleando metanol-agua (1:1) como disolvente para dar lugar a 31 mg de un sólido rojo.

**Ejemplo 2: Síntesis de 4-cloro-2-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilamino)-fenol (Compuesto 2)**

El compuesto 2 se obtuvo siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero empleando 2-amino-4-clorofenol en lugar de 5-cloro-2-metilanilina.

**Ejemplo 3: Síntesis de (2,5-difluoro-fenil)-(7-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)-amina (Compuesto 3)**

El compuesto 3 se obtuvo siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero empleando 2,5-difluoro-anilina en lugar de 5-cloro-2-metilanilina, y N,N-dimetilformamida como disolvente de la reacción en lugar de acetato de etilo.

**Ejemplo 4: Síntesis de 5-cloro-N-(7-cloro-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-il)-2-metoxi-benzamida (Compuesto 4)**

Este compuesto se obtuvo empleando un procedimiento que consta de las siguientes tres etapas.

Etapa 1: Reducción del NBD-Cl. Una disolución de NBD-Cl (200 mg, 1 mmol) en ácido acético (4 mL), acetato de etilo (2 mL) y agua (0,4 mL) se calentó a 50°C y luego se trató con hierro metal (280 mg, 50,2 mmol). La mezcla resultante se agitó magnéticamente a 80°C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Entonces la mezcla se filtró a través de celita eluyendo con acetato de etilo. El filtrado se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio, se decantó y finalmente se concentró a vacío para dar lugar a un crudo sólido de color anaranjado-rojizo que se purificó por cromatografía empleando sílica gel como fase estacionaria y diclorometano como eluyente para dar lugar a 113 mg de compuesto (rendimiento = 66%).

Etapa 2: Obtención del cloruro de ácido. A una disolución de ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (124 mg, 0,66 mmol) en benceno (0,8 mL) en atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) se añadió cloruro de tionilo (0,170 mL, 2,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo de benceno bajo atmósfera inerte durante 4 horas. Después el benceno y el cloruro de tionilo sin reaccionar se evaporaron dando lugar a un aceite incoloro que se sometió al siguiente paso de síntesis directamente.

Etapa 3: Amidación. A una disolución enfriada a -78°C de la anilina obtenida en la etapa 1 (102 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) bajo atmósfera inerte se añadió una disolución comercial de n-butil litio (1,6 molar en hexano) (0,4 mL, 0,61 mmol) gota a gota observándose un cambio de color a negro tras la adición. Después de 5 minutos una disolución del cloruro de ácido obtenido en la etapa 2 en tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadió a la disolución. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Luego una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 mL) se añadió a la mezcla de reacción y el disolvente se evaporó bajo vacío. El crudo obtenido se sometió a extracción empleando diclorometano como disolvente (2 x 15 mL), los extractos orgánicos se lavaron con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1M) (30 mL), luego se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con sulfato de sodio, se decantó, se concentró a vacío y el crudo obtenido se purificó por cromatografía empleando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo (7:3) como eluyente para dar lugar a 20 mg de compuesto (rendimiento = 10%).

**Ejemplo 5: Inhibición de la fosforilación de la MAPK p38**

Se realizó este ensayo para cuantificar el efecto de los compuestos de la invención sobre la fosforilación de la MAPK p38 por MKK6 *in vitro*.

Para ello, brevemente, se analizó la fosforilación *in vitro* de una proteína de fusión MAPK p38 alfa-GST de ratón expresada en bacterias y purificada en el laboratorio en columnas de glutatión sefarosa por MKK6 recombinante (Upstate-Millipore, Ref#SGT214) en presencia de ATP, Mg<sup>2+</sup> y el tampón de fosforilación indicado por la casa comercial. La cantidad de fosforilación de p38 por MKK6 obtenida en presencia de diferentes cantidades de Compuesto 1 se cuantificó mediante Western Blot con anticuerpos anti-fosfo-T180-Y182-p38 (Cell Signaling, Ref.#9211) y se relativizó al 100% referido a los valores obtenidos con DMSO en ausencia del compuesto. A efectos comparativos se utilizó el Compuesto 5 a una concentración de 10 µM.

Finalmente se determinó la concentración inhibitoria media (IC<sub>50</sub>) *in vitro* de esta reacción para cada compuesto ensayado como medida de la eficacia de un compuesto para inhibir esta función bioquímica utilizando un rango suficiente de concentraciones de cada uno de estos compuestos (datos no mostrados). Los resultados de la IC<sub>50</sub> obtenida en cada caso se muestran en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Tabla 1. IC<sub>50</sub> de los compuestos ensayados

Compuesto	IC <sub>50</sub> (µM)
Compuesto 1	6,5
Compuesto 5	10

**Ejemplo 6: Inhibición de la activación de MAPK p38 en respuesta a LPS y de su actividad en monocitos humanos**

5 Se realizó este ensayo para analizar el efecto del Compuesto 1 sobre la activación de la MAPK p38 y sobre su actividad en una línea celular de monocitos humanos (THP-1) (American Type Culture Collection: <http://www.atcc.org/>) tratados con diferentes concentraciones de dicho compuesto.

10 Brevemente, células monocíticas humanas de dicha línea celular THP-1, a una densidad de unas 10<sup>6</sup> células/ml, fueron estimuladas con LPS bacteriano (Sigma #L2654) a una concentración de entre 1 y 10 mg/ml (que puede variar dependiendo del lote) durante 1 hora en ausencia o presencia del Compuesto 1 a distintas concentraciones (1 µM y 5 µM) disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO). Como control se utilizó DMSO. Las células se lisaron en un tampón Tris/HCl 100mM pH 7,5, EDTA 200mM, benzamidina 1 µM, STI (inhibidor de tripsina de soja) 10mg/ml, bacitracina 10mg/ml, aprotinina 80mU/ml, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 100µM y phosSTOP (Roche, Ref.#04906845001). Posteriormente se analizaron las muestras por Western Blot con anticuerpos específicos. Brevemente, la activación de la MAPK p38 se analizó cuantificando por densitometría la cantidad de MAPK p38 fosforilada en el bucle de activación (TGY) mediante Western Blot con anticuerpos anti-fosfo-T180-Y182-p38 (Cell Signaling, Ref.#9211) y normalizando los valores con los obtenidos para los niveles de MAPK p38 total en cada lisado. Asimismo, la actividad de la MAPK p38 se cuantificó por densitometría de la fosforilación de sus sustratos MK2 y Hsp27 analizada mediante Western Blot con anticuerpos específicos frente a dichas proteínas fosforiladas: anti-fosfo-T334-MK2 (Cell Signaling, Ref.#3041) y anti-fosfo-S78-HSP27 (Cell Signaling, Ref#2405) y normalizando los valores con los obtenidos para los niveles de p38 MAPK totales en cada lisado.

Los resultados del Western Blot se muestran en la Figura 2A, en donde "P-p38" es MAPK p38 fosforilada en el bucle de activación (TGY), "p38 total" es MAPK p38 total, "P-MK2" es MK2 fosforilada, y "P-HSP27" es Hsp27 fosforilada.

25 Los resultados obtenidos en el Western Blot se normalizaron y se relativizaron al valor de TNF-α secretado en ausencia de compuesto (DMSO, 100%) y se recogen en la Figura 2B, en donde se muestra una reducción de la activación de la p38 MAPK en presencia del Compuesto 1 y, consecuentemente, una disminución de la fosforilación de los sustratos MK2 y Hsp27. Los resultados obtenidos demuestran que la presencia del Compuesto 1 es capaz de inhibir tanto la activación de p38 como la transmisión de sus señales a sus sustratos en células monocíticas humanas, lo cual indica que dicho compuesto constituye un inhibidor eficaz de la ruta de la MAPK p38.

**Ejemplo 7: Secreción de TNF-α en respuesta a LPS y supervivencia de monocitos en presencia de compuestos inhibidores de MAPK p38**

35 Se realizó este ensayo para analizar el efecto de los compuestos de la invención sobre la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en respuesta a lipopolisacárido (LPS) bacteriano en monocitos humanos (THP-1) y sobre la supervivencia de dichos monocitos THP-1 en presencia de dichos compuestos.

40 Brevemente, células de la línea de monocitos humanos THP-1 (ATCC), a una densidad de unas 10<sup>6</sup> células/ml, fueron estimuladas con LPS bacteriano (Sigma, Ref.#L2654) a una concentración de 1 mg/ml durante 4 horas en presencia de los compuestos de la invención disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO) a distintas concentraciones (0,001, 0,01, 0,1, 1, 10 y 100 µM). La cantidad de TNF-α secretado al medio en respuesta a LPS se cuantificó mediante un ensayo de ELISA (BioTrak, Ref.#RPN2758, GE-Amersham) siguiendo las instrucciones del fabricante. La viabilidad celular se cuantificó mediante citometría de flujo FACS (FACScalibur, Becton Dickinson) tras tinción de las células tratadas con iodo de propidio (1 mg/l) y cuantificación de la cantidad de células positivas para esta tinción (Software Cell Quest Pro). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2 y en las Figuras 3-5.

Tabla 2. IC<sub>50</sub> y TD<sub>50</sub> de los compuestos ensayados

Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)	TD <sub>50</sub> (μM)
Compuesto 1	1,8±0,006 μM (n=3)	≈200 μM (n=2)
Compuesto 2	3,2±0,25 μM (n=3)	> 100 μM (n=2)
Compuesto 3	2,9±0,41 μM	-
Compuesto 5	0,3 μM (n=3)	> 35 μM (n=3)
Compuesto 6	3 μM	-

IC<sub>50</sub>: Concentración inhibitoria media [concentración de compuesto que produce una inhibición del 50% de una función biológica o bioquímica]. TD<sub>50</sub>: Dosis tóxica media [dosis del compuesto que produce la muerte del 50% de las células de muestra]. n= número de experimentos independientes realizados para determinar cada magnitud.

5

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que los compuestos de la invención son capaces de reducir la secreción de TNF-α en monocitos humanos THP-1 estimulados por LPS bacteriano.

#### **Ejemplo 8: Ensayos comparativos de secreción de TNF-α en respuesta a LPS**

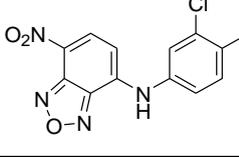
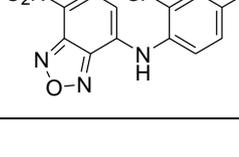
10

Se realizaron estos ensayos para comparar el efecto sobre la secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en respuesta a lipopolisacárido (LPS) bacteriano en monocitos humanos (THP-1) de los compuestos de la invención (compuestos 1, 2 y 3) frente a compuestos estructuralmente relacionados pero que presentan un patrón de sustitución diferente en el anillo de fenilo. Se emplearon condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 7.

Los resultados obtenidos en el ensayo comparativo entre el compuesto 1 y los correspondientes isómeros posicionales (compuestos 7 y 8) se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 6.

15

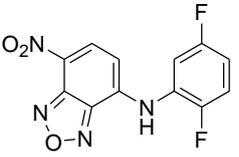
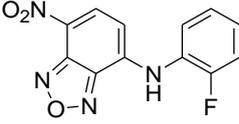
Tabla 3. IC<sub>50</sub> de los compuestos ensayados

Compuesto	Estructura	IC <sub>50</sub> (μM)
Compuesto 1		1,8±0,01 μM
Compuesto 7 (comparativo)		17±1,41 μM
Compuesto 8 (comparativo)		29±1,41 μM

Los resultados obtenidos en el ensayo comparativo entre el compuesto 3 y el correspondiente isómero posicional (compuesto 9, descrito en el documento del estado de la técnica US 2005/0282818) se muestran en la Tabla 4 y en la Figura 7.

20

Tabla 4. IC<sub>50</sub> de los compuestos ensayados

Compuesto	Estructura	IC <sub>50</sub> (μM)
Compuesto 3		2,9±0,41 μM
Compuesto 9 (comparativo, US2005/0282818)		5,25±0,35 μM

Los resultados obtenidos en el ensayo comparativo entre los compuestos 1 y 2 de la invención y otros compuestos estructuralmente relacionados pero con un patrón de sustitución diferente en el anillo de fenilo (Compuestos comparativos 10-14), se muestran en la Figura 8.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la capacidad para reducir la secreción de TNF-α en monocitos humanos THP-1 estimulados por LPS bacteriano de los compuestos de la invención, es decir compuestos sustituidos al menos en las posiciones 2 y 5 del anillo de fenilo, es considerablemente más alta que la de compuestos que presentan un patrón de sustitución diferente en el anillo de fenilo, es decir, compuestos que no están sustituidos en las posiciones 2 y 5 del anillo de fenilo.

#### **Ejemplo 9: Efecto de los compuestos inhibidores de MAPK p38 sobre hiperalgesia inducida en ratones**

Se realizó este ensayo para analizar el efecto de los compuestos 1 y 5 sobre la hiperalgesia inducida en ratones.

##### Ejemplo 9A.

Para la realización de este ensayo se siguió un protocolo descrito previamente [Willemen HL, et al., Microglial/macrophage GRK2 determines duration of peripheral IL-1β-induced hyperalgesia: contribution of spinal cord CX3CR1, p38 and IL-1 signaling. Pain. 2010 Sep;150(3):550-60; y Eijkelkamp N, et al., (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147541>); J. Neurosci. 2010 Feb 10;30(6):2138-49]. Brevemente, ocho ratones hembra LysM-GRK2<sup>fl/fl</sup> (2 ratones por grupo, 4 patas por cada condición) se sometieron a una inyección intraplantar de carragenano (Sigma-Aldrich, 5 mL de una disolución al 1% en suero salino) para inducirles hiperalgesia de tipo inflamatorio en las extremidades. A los 7 días post-inyección del carragenano, se determinó el tiempo de latencia de la retirada de la pata en contacto con el calor como indicativo del dolor de tipo inflamatorio a tiempo 0 (T=0). Posteriormente, se les inyectó por vía intratecal bien el vehículo (20% DMSO) o bien el Compuesto 1 a distintas concentraciones (0,15, 0,5 y 1,5 μg en 5 μL de DMSO al 20%).

Se midieron entonces, a diferentes tiempos (0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48 y 96 horas post-inyección del compuesto) los periodos de latencia de la retirada de la pata. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 9. Como puede apreciarse la administración del Compuesto 1 a dosis de 0,5 y 1,5 μg produjo una reducción prácticamente completa de la hiperalgesia inducida en ratones que se mantuvo hasta al menos 96 horas post-administración del compuesto.

Además, se midió la posible toxicidad del Compuesto 1 en el lugar de inyección (intratecal). Como se muestra en la Figura 10, no se detectaron signos de neurotoxicidad del Compuesto 1 inyectado por vía intratecal en el lugar de inyección.

##### Ejemplo 9B.

Se sabe que la administración de altas dosis de carragenano induce hiperalgesia e inflamación prolongada en ratones silvestres. Brevemente, 16 ratones silvestres hembra de la cepa C54BL/6 (4 ratones por grupo, 8 patas por cada condición) se sometieron a una inyección intraplantar de carragenano (Sigma-Aldrich, 20 μL de una disolución al 2% en suero salino) para inducirles hiperalgesia de tipo inflamatorio en las extremidades. A los 6 días post-inyección del carragenano, se determinó el tiempo de latencia de la retirada de la pata en contacto con el calor como indicativo del dolor de tipo inflamatorio a tiempo 0 (T=0). Posteriormente, se les inyectó por vía intratecal bien el inhibidor establecido de MAPK p38 SB239063 [*trans*-4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-4-pirimidinil)-1H-imidazol-1-il]ciclohexanol] (5 μg en 5 μL de DMSO al 20%), el vehículo (20% DMSO), o bien el Compuesto 1 a distintas concentraciones (0,5, 1,0 y 1,5 μg en 5 μL de DMSO al 20%). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 11. Como puede apreciarse la administración del compuesto 1 produce un efecto analgésico de larga duración en

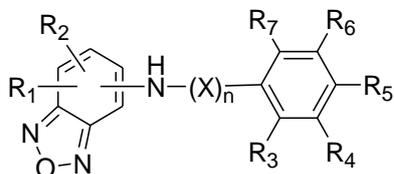
ratones silvestres de la cepa C57BL/6 ante la inducción de dolor inflamatorio con dosis elevadas de carragenano, produciendo un efecto transitorio a dosis de 0,5  $\mu\text{g}$  y un efecto analgésico de larga duración (al menos 5 días) a dosis de 1 y 1,5  $\mu\text{g}$ .

Ejemplo 9C.

- 5 Para evaluar el efecto del Compuesto 5 sobre la hiperalgesia inducida en ratones se siguió un protocolo similar al descrito para el Compuesto 1 en el Ejemplo 9A, pero en el que a los 7 días post-inyección del carragenano, se inyectó por vía intratecal bien el inhibidor establecido de MAPK p38 SB239063 (5  $\mu\text{g}$  en 5  $\mu\text{L}$  de DMSO al 20%), el vehículo (20% DMSO), o bien el Compuesto 5 (4  $\mu\text{g}$  en 5  $\mu\text{L}$  de DMSO al 20%). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 12. Como puede apreciarse la administración del Compuesto 5 produjo una reducción de la hiperalgesia inducida en ratones detectable a los 8 días post-administración del Compuesto 5, lo que constituye una mejora considerable sobre el efecto producido por SB239063.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 donde

n representa 0 ó 1;

X representa  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{C}(\text{O})-$ ;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$  y CN;

10  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_6$  se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, OH, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alcoxilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN;

$\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_7$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno, OH, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alcoxilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN;

o una sal o solvato del mismo,

en la preparación de un medicamento.

15 2. Uso según la reivindicación 1, donde n es 0.

3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_7$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno, OH, metilo, metoxilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN.

4. Uso según la reivindicación 3, donde al menos uno de  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_7$  es H.

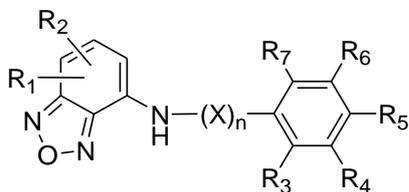
5. Uso según la reivindicación 4, donde  $\text{R}_7$  es H.

20 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, Cl,  $\text{NO}_2$  y  $\text{CF}_3$ .

7. Uso según la reivindicación 6, donde al menos uno de  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  es  $\text{NO}_2$ .

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_6$  se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, OH, metilo, metoxilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN.

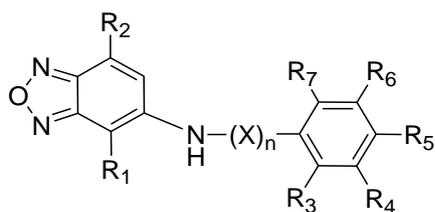
25 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

donde n, X,  $\text{R}_1\text{-R}_7$  son tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato del mismo.

30 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):

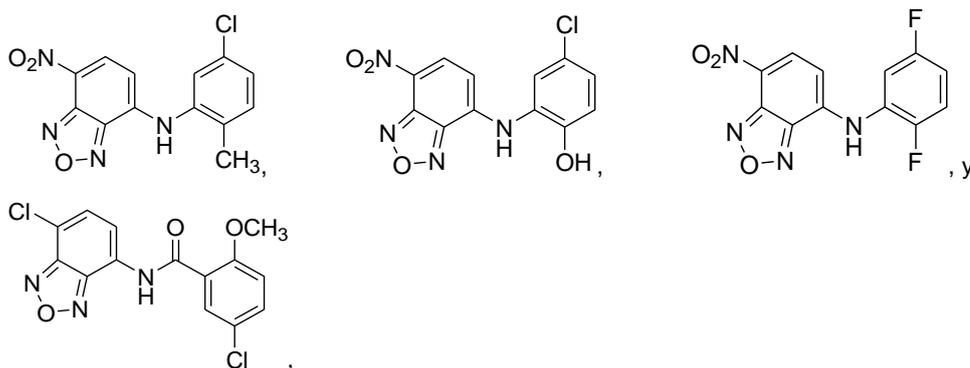


(Ib)

donde n, X, R<sub>1</sub>-R<sub>7</sub> son tal como se han definido en las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o solvato del mismo.

11. Uso según la reivindicación 9, donde el compuesto de fórmula (Ia) se selecciona del grupo formado por:

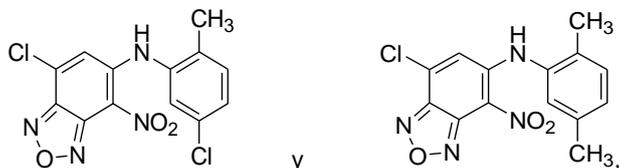
5



o una sal o solvato del mismo.

12. Uso según la reivindicación 10, donde el compuesto de fórmula (Ib) se selecciona del grupo formado por:

10



o una sal o solvato del mismo.

13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por MAPK p38.

14. Uso según la reivindicación 13, donde la enfermedad mediada por MAPK 38 es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad cardíaca, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad metabólica y/o dolor.

15

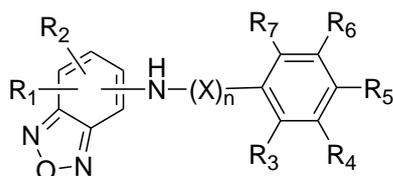
15. Uso según la reivindicación 14, donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad autoinmune.

16. Uso según la reivindicación 14, donde la enfermedad metabólica es obesidad o diabetes.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de fórmula (I)

20



(I)

donde

n representa 0 ó 1;

X representa  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{C}(\text{O})-$ ;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$  y CN;

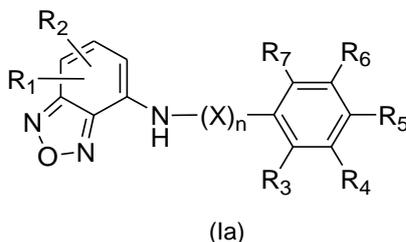
$\text{R}_3$  y  $\text{R}_6$  se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, OH, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alcoxilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN;

5  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_7$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno, OH, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, alcoxilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido, haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN;

o una sal o solvato del mismo,

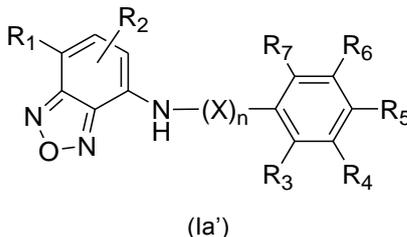
con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es (5-cloro-2-metil-fenil)-(7-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-amina ni (7-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-(2,5-dimetil-fenil)-amina.

10 19. Compuesto según la reivindicación 18, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)



donde n, X,  $\text{R}_1\text{-R}_7$  son tal como se han definido en la reivindicación 18, o una sal o solvato del mismo.

20. Compuesto según la reivindicación 19 donde el compuesto de fórmula (Ia) es un compuesto de fórmula (Ia')



15 donde n, X,  $\text{R}_1\text{-R}_7$  son como se han definido en la reivindicación 19, o una sal o solvato del mismo.

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, donde n es 0.

20 22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, donde  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_7$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, halógeno, OH, metilo, metoxilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN.

23. Compuesto según la reivindicación 22, donde al menos uno de  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_7$  es H.

24. Compuesto según la reivindicación 23, donde  $\text{R}_7$  es H.

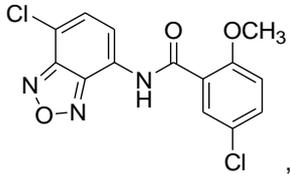
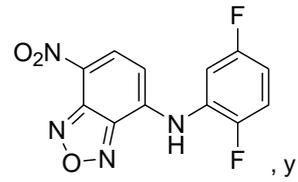
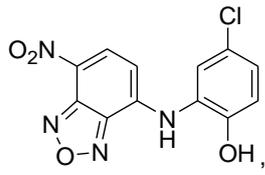
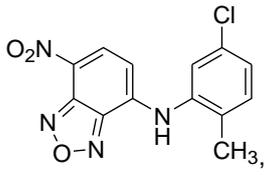
25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24, donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, Cl,  $\text{NO}_2$  y  $\text{CF}_3$ .

25 26. Compuesto según la reivindicación 25, donde  $\text{R}_1$  es  $\text{NO}_2$  o cloro.

27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 26, donde  $\text{R}_2$  es H.

28. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 27, donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_6$  se seleccionan independientemente del grupo formado por halógeno, OH, metilo, metoxilo,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  y CN.

30 29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 28 donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por:



o una sal o solvato del mismo.

Figura 1

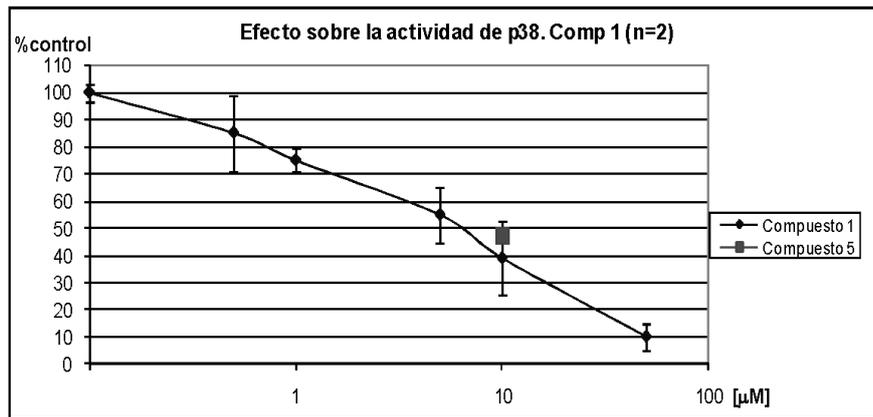
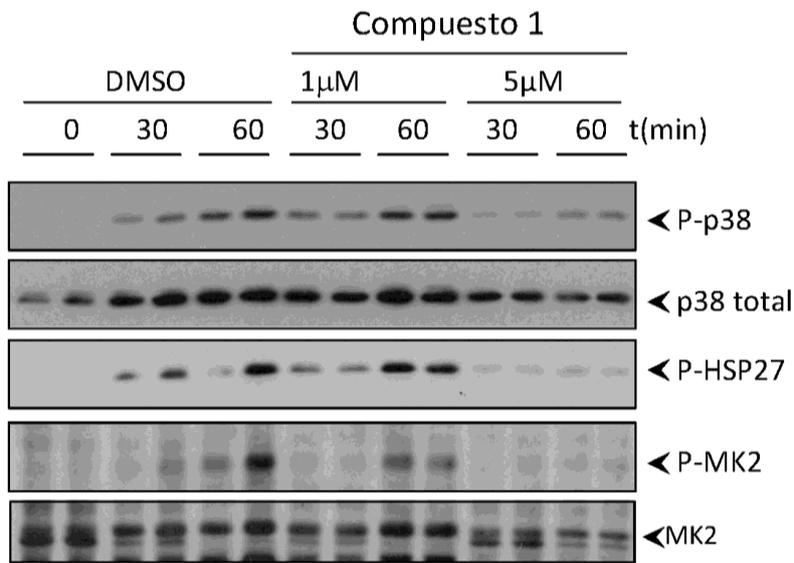


Figura 2

A



B

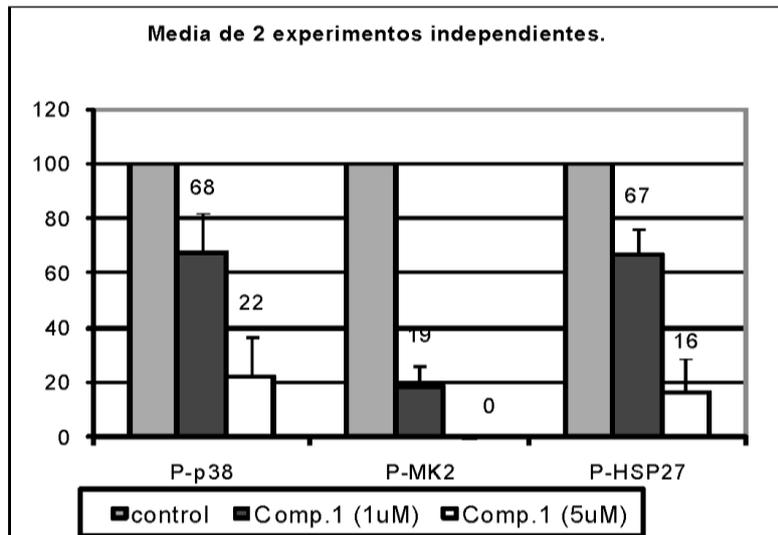


Figura 3

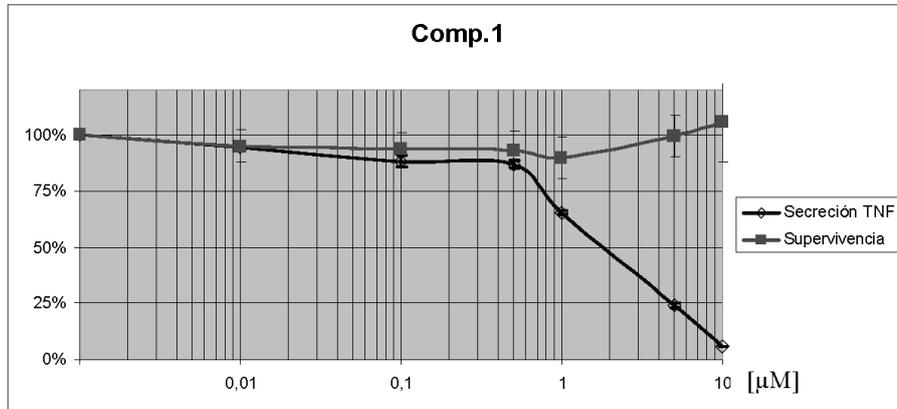


Figura 4

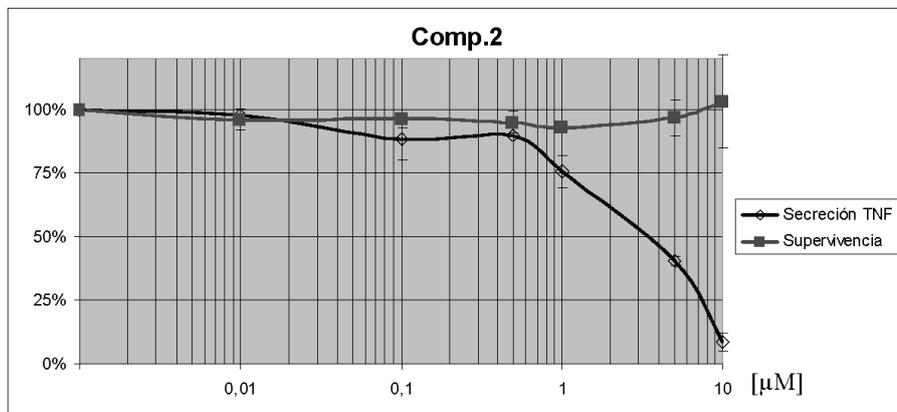


Figura 5

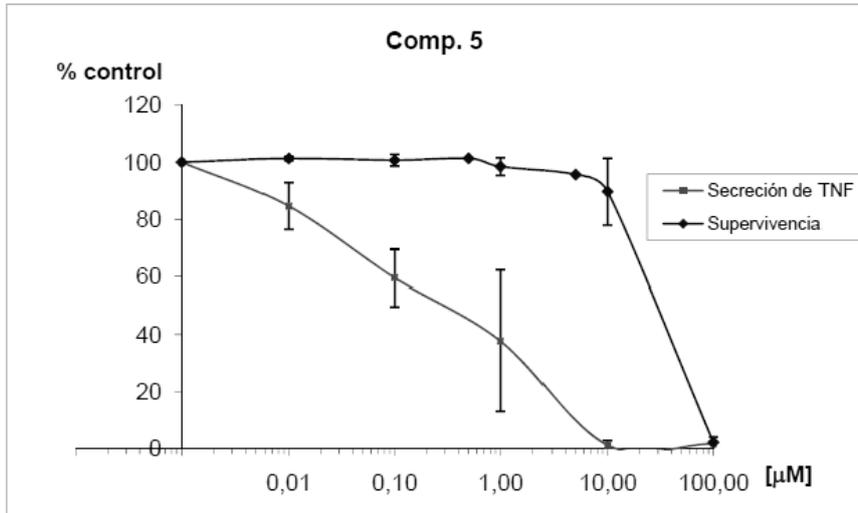
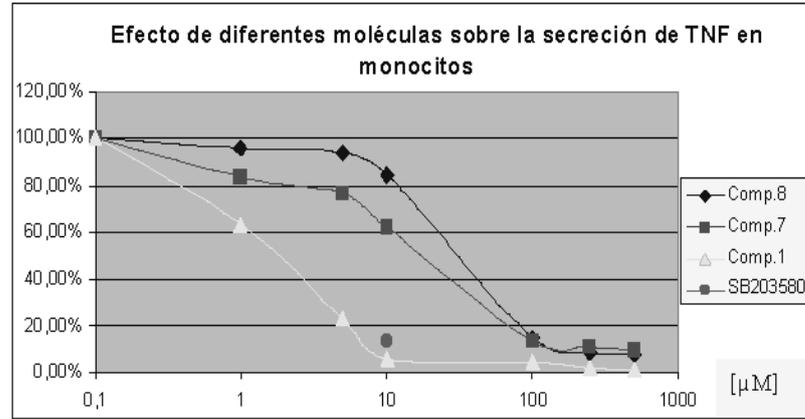
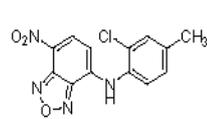
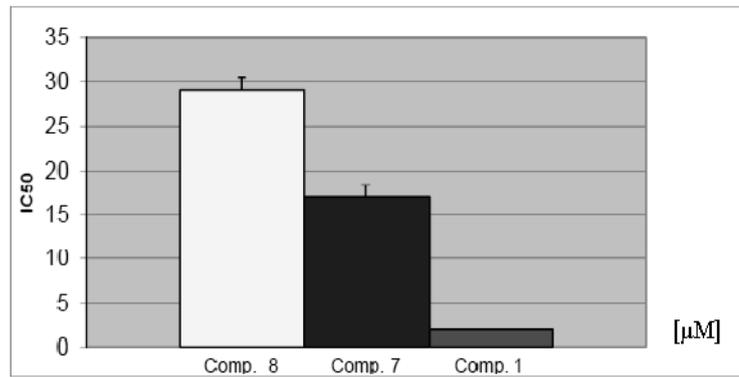


Figura 6

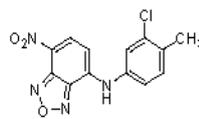
A



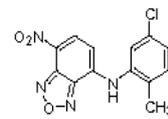
B



Comp. 8



Comp. 7



Comp. 1

Figura 7

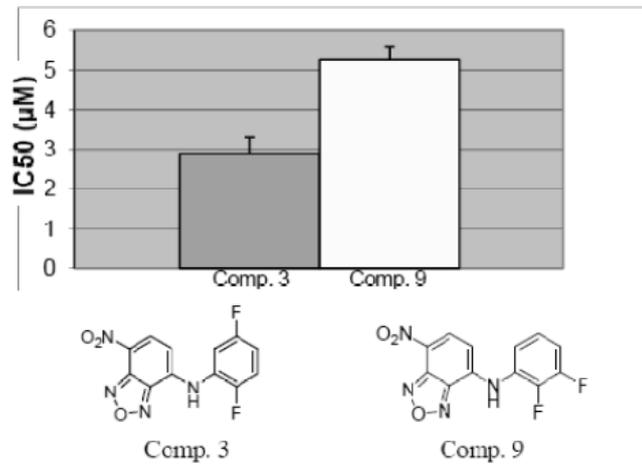


Figura 8

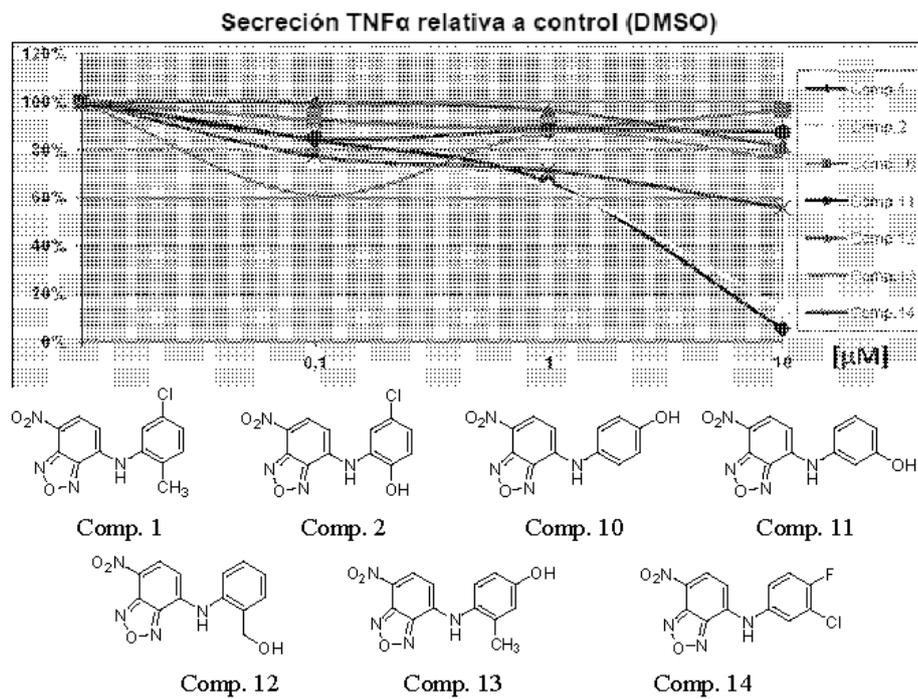


Figura 9

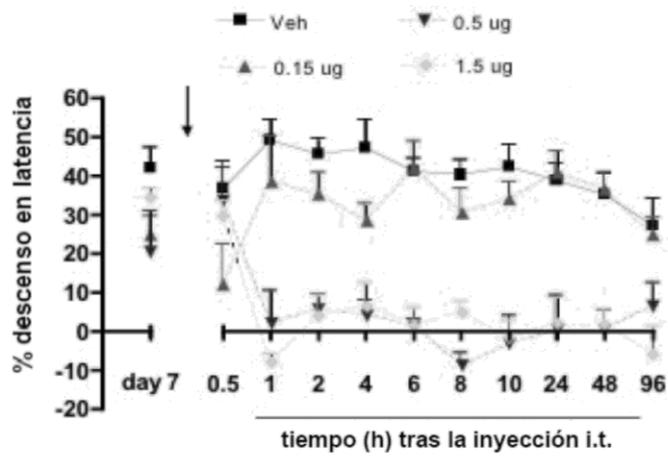


Figura 10

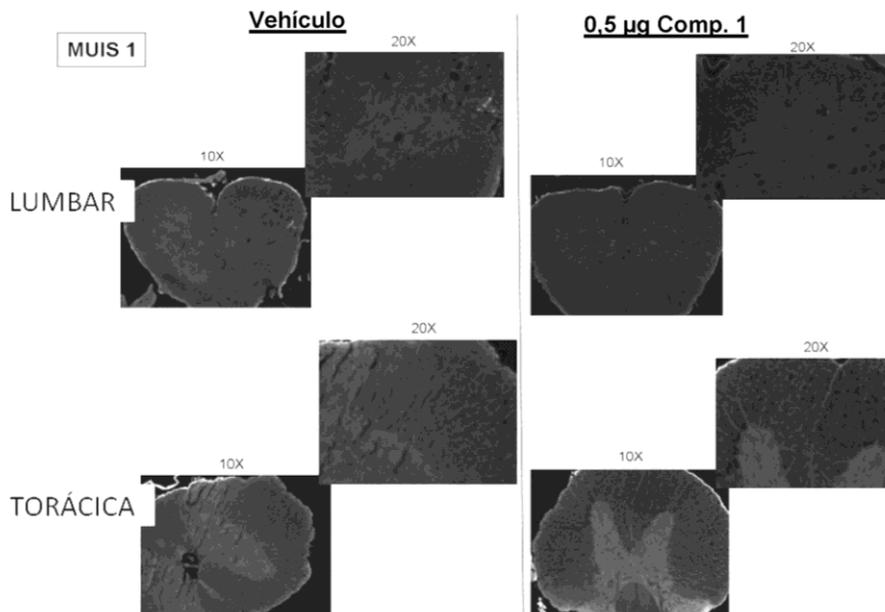


Figura 11

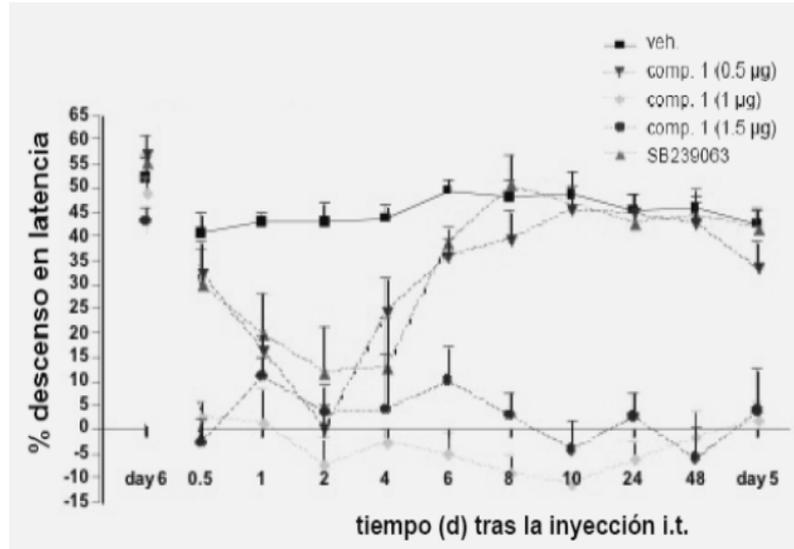
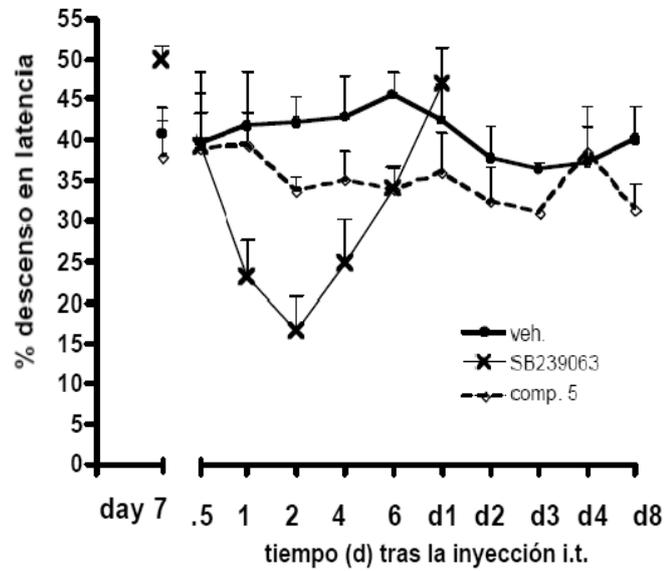


Figura 12





- ②① N.º solicitud: 201131754  
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.11.2011  
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/4245** (2006.01)  
**C07D271/12** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2010128156 A1 (PIKE PHARMA GMBH et al.) 11.11.2010, figura 5; tabla 4; reivindicaciones 2-6.	1-29
A	US 2005282818 A1 (RAMESH USHA et al.) 22.12.2005, tabla 1, fórmulas 397,401; reivindicaciones 14-24.	1-29

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

**Fecha de realización del informe**  
14.02.2013

**Examinador**  
H. Aylagas Cancio

**Página**  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, BIOSIS, EMBASE, XPESP, XPESP2, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.02.2013

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-29	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-29	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2010128156 A1 (PIKE PHARMA GMBH et al.)	11.11.2010
D02	US 2005282818 A1 (RAMESH USHA et al.)	22.12.2005

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere a compuestos con estructura de benzooxadiazolil amina, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso para inhibir la activación o la actividad biológica de la proteína kinasa activada por mitógeno (MAPK) p38. Estas enfermedades mediadas por esta proteína son enfermedades inflamatorias, cardíacas, cáncer, neurodegenerativas, metabólicas y/o dolor. Se citan la obesidad o diabetes.

Los documentos D1 y D2 se refieren a derivados de benzooxadiazol. Algunos de los compuestos citados en dichos documentos (ver documento D1 figura 5 y tabla 4, compuestos referidos como PKE 69, 70, 71,74, 78, 119, 120, 130, 131 Y 190) y documento D2 (tabla 1, estructuras 397 y 401) con compuestos estructuralmente muy próximos a los compuestos reivindicados en la presente solicitud. Estos compuestos presentan el grupo benzooxadiazol unido a un grupo fenilo a través de un grupo amino tanto en la posición 4 como 5 del anillo del benzooxadiazol, este último esta sustituido por un grupo nitro en posición 7, sin embargo el anillo fenilo presenta únicamente una sustitución. Esto les diferencia de los compuestos reivindicados ya que en el anillo del fenilo de la presente solicitud los radicales que corresponden al R3 y R6 siempre son diferentes de hidrógeno, es decir existen una doble sustitución.

Dichos documentos D1 y D2 citan la utilización de los compuestos derivados de benzooxadiazol en la prevención y tratamiento de la infecciones provocadas por el virus influenza tipo A y B (documento D1) y en enfermedades relacionadas con la inhibición de la ubiquitina ligasa (ver reivindicación 24, documento D2).

Por lo tanto, a la vista del estado de la técnica, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-29 tienen novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P, ya que ninguno de los documentos citados se refiere a los compuestos reivindicados ni a la utilización farmacéutica reivindicada.