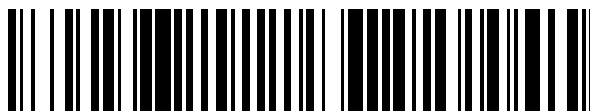


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 695**

51 Int. Cl.:

C07D 239/82 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2007 E 07836105 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2049503**

54 Título: **Derivados de quinazolina y piridopirimidina como inhibidores de la cinasa p38**

30 Prioridad:

17.07.2006 US 831896 P

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

11.04.2013

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE, M/S 28-2-C
THOUSAND OAKS CA 93012-1799, US**

72 Inventor/es:

**HONG, FANG-TSAO;
SHAM, KELVIN, K., C.;
TADESSE, SEIFU y
TASKER, ANDREW**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 400 695 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

Derivados de quinazolina y piridopirimidina como inhibidores de la cinasa p38

La invención se refiere en general al campo de los agentes farmacéuticos y, más específicamente, a compuestos y composiciones farmacéuticamente activos para su uso en el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo enfermedades y otras dolencias mediadas por TNF- α , IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 y otras enfermedades, tales como dolor y diabetes.

Las proteínas cinasas representan una gran familia de enzimas, que catalizan la fosforilación de sustratos proteicos diana. La fosforilación habitualmente es una reacción de transferencia de un grupo fosfato desde el ATP hasta el sustrato proteico. Los puntos comunes de unión para el grupo fosfato al sustrato proteico incluyen, por ejemplo, un residuo de tirosina, serina o treonina. Por ejemplo, las proteínas tirosina cinasas (PTK) son enzimas, que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en las proteínas celulares. Los ejemplos de cinasas en la familia de proteína cinasa incluyen, sin limitación, ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1 FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. Debido a su actividad en numerosos procesos celulares, las proteínas cinasas han surgido como dianas terapéuticas importantes.

Las proteínas cinasas desempeñan un papel principal en la regulación y el mantenimiento de una amplia variedad de procesos celulares y funciones celulares. Por ejemplo, la actividad cinasa actúa como interruptores moleculares que regulan la producción de citocinas inflamatorias a través de diversas rutas. Se ha observado la producción no controlada o excesiva de citocinas en muchos estados patológicos, y particularmente en los relacionados con la inflamación.

Se ha notificado que la proteína cinasa p38 está implicada en la regulación de citocinas inflamatorias. La interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) son citocinas pro-inflamatorias secretadas por una variedad de células, incluyendo monocitos y macrófagos, en respuesta a muchos estímulos inflamatorios (por ejemplo, lipopolisacáridos - LPS) o tensión celular externa (por ejemplo, choque osmótico y peróxido).

Niveles elevados de TNF- α con respecto a los niveles basales se han implicado en la mediación o agravamiento de varios estados patológicos incluyendo artritis reumatoide; osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS); psoriasis; enfermedad de Crohn; rinitis alérgica; colitis ulcerosa; anafilaxis; dermatitis por contacto; asma; degeneración muscular; caquexia; síndrome de Reiter; diabetes tipo II; enfermedades de resorción ósea; reacción de injerto contra huésped; lesión por isquemia/reperfusión; aterosclerosis; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; septicemia; choque séptico; síndrome de choque tóxico; fiebre; mialgias debidas a infección. VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, virus herpes (incluyendo VHS-1, VHS-2) y herpes zóster también están agravados por TNF- α .

Se ha notificado que el TNF- α desempeña un papel en el traumatismo cerebral, accidente cerebrovascular e isquemia. Por ejemplo, en modelos animales de traumatismo cerebral (rata), los niveles de TNF- α aumentaron en el hemisferio contuso (Shohami *et al.*, J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 615 (1994)). En un modelo de rata de isquemia en el que la arteria cerebral media estaba ocluida, los niveles de ARNm de TNF- α del TNF- α aumentaron (Feurstein *et al.*, Neurosci. Lett. 164, 125 (1993)). Se ha notificado que la administración de TNF- α en la corteza de rata da como resultado acumulación de neutrófilos significativa en capilares y adherencia en vasos sanguíneos pequeños. El TNF- α promueve la infiltración de otras citocinas (IL-1 β , IL-6) y también de quimiocinas, que promueven la infiltración de neutrófilos en la zona de infarto (Feurstein, Stroke 25, 1481 (1994)).

El TNF- α parece desempeñar un papel en promover determinados ciclos vitales virales y estados patológicos asociados con ellos. Por ejemplo, el TNF- α secretado por monocitos indujo niveles elevados de expresión de VIH en un clon de células T infectado de manera crónica (Clouse *et al.*, J. Immunol. 142, 431 (1989)). Lahdevirta *et al.*, (Am. J. Med. 85, 289 (1988)) comentaron el papel del TNF- α en los estados asociados con VIH de caquexia y degradación muscular.

El TNF- α está en la parte anterior de la cascada de citocinas de inflamación. Como resultado, niveles elevados de TNF- α pueden conducir a niveles elevados de otras citocinas inflamatorias o proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, e IL-8. Niveles elevados de IL-1 con respecto a los niveles basales se han implicado en la mediación o agravamiento de varios estados patológicos incluyendo artritis reumatoide; osteoartritis; espondilitis reumatoide; artritis gotosa; enfermedad inflamatoria del intestino; síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS); psoriasis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; anafilaxis; degeneración muscular; caquexia; síndrome de Reiter; diabetes tipo II; enfermedades de resorción ósea; lesión por isquemia/reperfusión; aterosclerosis; traumatismo cerebral; esclerosis múltiple; septicemia; choque séptico y síndrome de choque tóxico. Los virus sensibles a la inhibición de TNF- α , por ejemplo, VIH-1, VIH-2, VIH-3, también resultan afectados por IL-1.

TNF- α y IL-1 parecen desempeñar un papel en la destrucción de células β pancreáticas y en la diabetes. Las células

5 β pancreáticas producen insulina que ayuda a mediar la homeostasis de la glucemia. El deterioro de las células β pancreáticas a menudo va acompañado por diabetes tipo I. Pueden producirse anomalías funcionales de células β pancreáticas en pacientes con diabetes tipo II. La diabetes tipo II se caracteriza por una resistencia funcional a la insulina. Además, la diabetes tipo II también va acompañada a menudo por niveles elevados de glucagón plasmático y tasas aumentadas de producción de glucosa hepática. El glucagón es una hormona reguladora que atenúa la inhibición de la gluconeogénesis hepática por la insulina. Se han encontrado receptores del glucagón en el hígado, el riñón y el tejido adiposo. Por tanto, los antagonistas del glucagón son útiles para atenuar los niveles de glucosa plasmática (documento WO 97/16442, incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad). Al antagonizar con los receptores del glucagón, se cree que mejorará la capacidad de respuesta de la insulina en el hígado, disminuyendo de ese modo la gluconeogénesis y reduciendo la tasa de producción de glucosa hepática.

15 En modelos de artritis reumatoide en animales, múltiples inyecciones intra-articulares de IL-1 han conducido a una forma aguda y destructiva de artritis (Chandrasekhar *et al.*, Clinical Immunol Immunopathol. 55, 382 (1990)). En estudios que usan células sinoviales reumatoides en cultivo, la IL-1 es un inductor más potente de estromelina que el TNF- α (Firestein, Am. J. Pathol. 140, 1309 (1992)). En sitios de inyección local, se ha observado emigración de neutrófilos, linfocitos y monocitos. La emigración se atribuye a la inducción de quimiocinas (por ejemplo, IL-8) y la regulación por incremento de moléculas de adhesión (Dinarello, Eur. Cytokine Netw. 5, 517-531 (1994)).

20 La IL-1 también parece desempeñar un papel en promover determinados ciclos vitales virales. Por ejemplo, el aumento inducido por citocina de la expresión del VIH en una línea de macrófagos infectada de manera crónica se ha asociado con un aumento concomitante y selectivo en la producción de IL-1 (Folks *et al.*, J. Immunol. 136, 40 (1986)). Beutler *et al.* (J. Immunol. 135, 3969 (1985)) comentaron el papel de la IL-1 en la caquexia. Baracos *et al.* (New Eng. J. Med. 308, 553 (1983)) comentaron el papel de la IL-1 en la degeneración muscular.

25 En la artritis reumatoide, tanto IL-1 como TNF- α inducen sinoviocitos y condrocitos para producir colagenasa y proteasas neutras, lo que conduce a destrucción tisular dentro de articulaciones artríticas. En un modelo de artritis (artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas y ratones), la administración intra-articular de TNF- α o bien antes o bien después de la inducción de CIA condujo a una aparición acelerada de la artritis y a un curso más grave de la enfermedad (Brahm *et al.*, Lymphokine Cytokine Res. 11, 253 (1992); y Cooper, Clin. Exp. Immunol. 898, 244 (1992)).

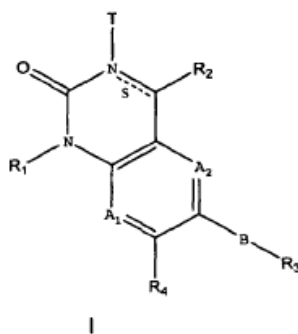
30 La IL-8 se ha implicado en el agravamiento y/o en la producción de muchos estados patológicos en los que la infiltración masiva de neutrófilos en los sitios de inflamación o lesión (por ejemplo, isquemia) está mediada por la naturaleza quimiotáctica de IL-8, incluyendo, pero sin limitarse a, los siguientes: asma, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis y glomerulonefritis. Además del efecto de quimiotaxis en los neutrófilos, la IL-8 también tiene la capacidad de activar neutrófilos. Por tanto, la reducción en los niveles de IL-8 puede conducir a una infiltración de neutrófilos disminuida.

35 Se han seguido varios enfoques para bloquear el efecto del TNF- α . Un enfoque implica usar receptores solubles para el TNF- α (por ejemplo, TNFR-55 o TNFR-75), que han demostrado eficacia en modelos animales de estados patológicos mediados por TNF- α . Un segundo enfoque para neutralizar el TNF- α usando un anticuerpo monoclonal específico frente a TNF- α , cA2, ha demostrado la mejora en el recuento de articulaciones hinchadas en un ensayo con humanos de Fase II de artritis reumatoide (Feldmann *et al.*, Immunological Reviews, págs. 195-223 (1995)). Estos enfoques bloquean los efectos de TNF- α e IL-1 o bien mediante secuestro de proteínas o bien mediante antagonismo de receptor.

40 Aún otro enfoque para bloquear el efecto del TNF- α ha sido modular la actividad de la enzima cinasa p38. Por ejemplo, la publicación PCT, WO 04/010995, publicada el 5 de febrero de 2004, describe derivados de heteroarilo condensados para su uso como inhibidores de la cinasa P38 en el tratamiento i.a. de la artritis reumatoide; la publicación PCT, WO 2005/009937, publicada el 3 de febrero de 2005, describe inhibidores de la cinasa P38 basados en heterociclos de 5 miembros; la patente estadounidense n.º 6,635,644, expedida el 21 de octubre de 2003, describe sistemas de anillos bicíclicos que contienen nitrógeno condensados como inhibidores de P38; y la patente estadounidense n.º 6,794,380, expedida el 21 de septiembre de 2004, describe derivados de amida como inhibidores de P38.

45 El documento WO-A-01/38314 describe compuestos de 6-tio-aril-3,4-dihidro-(1H)quinazolin-2-ona para tratar enfermedades mediadas por cinasa CSBP/p38. El documento WO-A-01/38313 describe compuestos de 6-amino-aril-3,4-dihidro(1H)quinazolin-2-ona para tratar enfermedades medidas por la cinasa CSBP/p38. El documento WO-A 2005/047284 da a conocer 7-oxo-pirido[2,3-d]pirimidinas 2,6-disustituidas para tratar trastornos mediados por p38.

50 En una realización de la invención, el compuesto se define por la fórmula I:



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

s es un doble enlace cuando T está ausente o s es un enlace sencillo cuando T es R¹ o H;

cada uno de A¹ y A², independientemente, es CR⁵ o N;

5 B es un enlace directo o -N(R⁶)-;

T está ausente, es R¹ o H;

R¹ es -C(R⁷R⁷)_nX o -C(R⁷R⁸)_nX en las que n es 0, 1 ó 2 y X es NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, OC(O)R⁷, COOR⁷, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(S)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), OC(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), OC(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R⁷, R⁸ o R⁹;

15 R² es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁸ o R⁹;

20 R³ es un sistema de anillo monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando sustituido dicho sistema de anillo independientemente con uno o más sustituyentes de R⁹, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(S)R⁷, C(NCN)R⁷, C(O)R⁸, C(S)R⁸, C(NCN)R⁸, OC(O)R⁷, COOR⁷, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, C(O)C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(S)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), OC(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), OC(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸ o NR⁷S(O)₂R⁸; e incluyendo dicho sistema de anillo al menos un sustituyente de C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(S)R⁷, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷(CO)NR⁷R⁷, NR¹⁰(CO)NR¹⁰R¹¹, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁷ o NR⁷S(O)₂R⁸;

30 R⁴ es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

35 cada R⁵ es, independientemente, H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

R⁶ es H, CN o alquilo C₁₋₁₀, comprendiendo opcionalmente el alquilo C₁₋₁₀ 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

40 R⁷ es H, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR⁸R⁹, NR⁹R⁹, OR⁸, SR⁸, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁸, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, COOR⁹, C(O)NR⁸R⁹, C(O)NR⁹R⁹, NR⁹C(O)R⁸, NR⁹C(O)R⁹, NR⁹C(O)NR⁸R⁹, NR⁹C(O)NR⁹R⁹, NR⁹(COOR⁸), NR⁹(COOR⁹), OC(O)NR⁸R⁹, OC(O)NR⁹R⁹, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁸R⁹, S(O)₂R⁹, S(O)₂NR⁸R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹, NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹, NR⁹S(O)₂R⁸, NR⁹S(O)₂R⁹, R⁸ o R⁹;

- 5 R^8 es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros, o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando opcionalmente sustituido cada anillo de dicho sistema de anillo independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;
- 10 alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y
- 15 R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , oxo, acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando opcionalmente sustituido cada uno de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillo independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo,
- 20 siempre que cuando T no está ausente, entonces uno de R^1 y T es H.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que s es un doble enlace y T está ausente, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que T es H y s es un enlace sencillo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- 30 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que T está ausente y s es un doble enlace, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que s es un enlace sencillo y T es R^1 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- 35 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A^2 es N y A^1 es CR^5 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A^1 es N y A^2 es CR^5 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A^2 es N y A^1 es CR^5 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- 40 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que tanto A^1 como A^2 son cada uno N, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que tanto A^1 como A^2 son cada uno CR^5 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- 45 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que B es un enlace directo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que B es $-N(R^6)-$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- 50 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A^1 es CR^5 o N, A^2 es CR^5 y R^3 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo o bencimidazolilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.
- En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es $-C(R^7R^7)_nX$ o $-C(R^7R^8)_nX$, en

la que n es 0, 1 ó 2 y X es NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^7 ; SR^7 , OR^8 , SR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, COOR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, COOR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7(\text{COOR}^7)$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7(\text{COOR}^8)$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es un sistema de anillo monocíclico de 5-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros como R^1 , estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R^7 , R^8 o R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es un sistema de anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^7 , R^8 , R^9 , oxo, OR^7 , SR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^8 , SR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, COOR^7 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, COOR^8 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ o $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es un sistema de anillo seleccionado de fenilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^7 , R^8 , R^9 , oxo, OR^7 , SR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^8 , SR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, COOR^7 , COOR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ o $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^2 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , SR^7 , NR^7R^7 , NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} y alquinilo C_{2-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^8 o R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^2 es H o alquilo C_{1-10} , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^3 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo o bencimidazolilo, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^4 es H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , SR^7 , NR^7R^7 , NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} y alquinilo C_{2-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^4 es H o alquilo C_{1-10} , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^1 es NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^7 , SR^7 , OR^8 ; SR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7(\text{COOR}^7)$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7(\text{COOR}^8)$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ o un sistema de anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^7 , R^8 , R^9 , oxo, OR^7 , SR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^8 , SR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, COOR^7 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, COOR^8 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$,

$\text{NR}^7\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^7\text{R}^7$ o $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que cada R^5 es, independientemente, H, halo, haloalquilo, NO_2 , CN, OR^7 , SR^7 , NR^7R^7 , NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} y alquinilo C_{2-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^6 es H, CN o alquilo C_{1-10} , en la que el alquilo C_{1-10} opcionalmente comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^9 , conjuntamente con cualquiera de las realizaciones anteriores y posteriores.

Definiciones

Las siguientes definiciones deben ayudar a comprender la invención descrita en el presente documento.

El término “agonista” cuando se usa en el presente documento se refiere a o describe una molécula que puede, directa o indirectamente, inducir, promover o potenciar sustancialmente la actividad biológica de una molécula biológica, tal como una enzima o receptor, incluyendo p38.

El término “que comprende” se pretende que sea abierto, incluyendo, el/los componente(s) indicado(s), pero sin excluir otros elementos.

El término “H” indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

El término “alquilo $\text{C}_{\alpha-\beta}$ ”, cuando se usa o bien sólo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, abarca radicales lineales o ramificados que tienen un número de α a β átomos de carbono (tal como $\text{C}_1\text{-C}_{10}$). Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. El término “alquilenilo” abarca radicales alquilo divalentes que forman puente tales como metilenilo y etilenilo.

El término “alquenilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales lineales o ramificados que tienen un doble enlace carbono-carbono en un resto que tiene entre dos y diez átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior”, abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”, tal como se aprecia por los expertos habituales en la técnica.

El término “alquinilo”, cuando se usa solo o en combinación, indica radicales lineales o ramificados que tienen un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a diez átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo (propargilo), butinilo, y similares.

El término “alcoxi” o “alcoxilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, que tienen cada uno partes de alquilo de uno o más átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alcoxi incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo y terc-butoxilo. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos de halógeno, tales como fluoro, cloro o bromo, para dar radicales “haloalcoxilo”. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

La expresión “sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S” tal como se usa en el presente documento, significa que cada anillo en el radical de anillo individual, doble o triple o sistema de anillo (radical de anillo condensado en el caso de uno doble o triple) puede ser un anillo carbocíclico (“cicloalquilo”), un carbociclo aromático (un grupo “arilo”), un anillo heterocíclico o un anillo heteroaromático (un anillo “heteroarilo”), estando cada uno opcionalmente sustituido según se especifique.

El término “arilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto carbocíclico aromático que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. No es necesario que cada anillo de un sistema de anillo de “arilo” sea aromático y el/los anillo(s) condensado(s) al anillo aromático pueden estar parcial o completamente insaturados e incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Por tanto, el término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzafuranilo, antraceno, indanilo, benzodioxacinilo, y similares. El grupo “arilo” puede estar sustituido, tal como con de 1 a 5 sustituyentes incluyendo alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior, y similares. El fenilo sustituido con $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ u $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ forma un sustituyente de aril-benzodioxolilo.

El término “cicloalquilo”, cuando se usa en el presente documento solo o en combinación, significa un resto de anillo completamente saturado que contiene un anillo tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

Los términos “anillo” y “sistema de anillo” se refieren a un anillo que comprende el número de átomos definido, siendo los átomos carbono o, cuando esté indicado, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. Cuando el número de átomos no está definido, tal como un “sistema de anillo monocíclico” o un “sistema de anillo bicíclico”, los números de átomos son 5-8 para un anillo monocíclico y 6-12 para un anillo bicíclico. El propio anillo, así como cualquier sustituyente en el mismo, puede estar unido a cualquier átomo que permita que se forme un compuesto estable. El término anillo o sistema de anillo “no aromático” se refiere al hecho de que al menos uno, pero no necesariamente todos, los anillos en un sistema de anillo bicíclico o tricíclico es no aromático.

El término “cicloalqueno”, cuando se usa solo o en combinación, significa un cicloalquilo parcialmente saturado que contiene un anillo que tiene un doble enlace carbono-carbono en la estructura. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen anillos C₃-C₆, tales como compuestos que incluyen, sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno.

El término “halo”, cuando se usa solo o en combinación, significa halógenos tales como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, abarca radicales en los que uno cualquiera o más de los átomos de carbono de alquilo está sustituido con halógeno tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, este término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. “Perfluoroalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos de fluoro. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, o bien solo o bien en combinación, significa un resto de anillo completamente insaturado (aromático) formado a partir de átomos de carbono y que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El resto de anillo o sistema de anillo puede contener uno (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“tricíclico”) anillos en el que tales anillos están unidos entre sí de manera condensada. No es necesario que cada anillo de un sistema de anillo de “heteroarilo” sea aromático, y el/los anillo(s) condensado(s) al mismo (al anillo heteroaromático) puede(n) estar parcial o completamente saturados y opcionalmente incluyen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término “heteroarilo” no incluye anillos que tienen miembros de anillo de -O-O-, -O-S- o -S-S-.

Los ejemplos de radicales heteroarilo insaturados incluyen grupos heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo] y tetrazol; grupos heterobicíclico de 7 a 10 miembros insaturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, incluyendo por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, aza-quinazolinilo, y similares; un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofurilo, etc.; un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotienilo, etc.; un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; un grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

El término “heterocíclico”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o completamente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada, formado a partir de átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S. Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; un grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

El término “heterociclo” también abarca radicales en los que los radicales heterocíclicos están fusionados/condensados con radicales arilo: un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo,

- 5 benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo [1,5-b]piridazinilo]; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y un grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o de azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen radicales condensados o no condensados de cinco a diez miembros.
- 10 Los ejemplos de heterocíclico saturado y parcialmente saturado incluyen, sin limitación, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo, y similares.
- 15 El término "alquilamino" incluye "N-alquilamino" en el que los radicales amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo. Los ejemplos de radicales alquilamino incluyen N-metilamino, y N-etilamino, N-propilamino, N-isopropilamino y similares.
- El término "dialquilamino" incluye "N,N-dialquilamino" en el que los radicales amino están sustituidos independientemente con dos radicales alquilo. Los ejemplos de radicales dialquilamino incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, y similares.
- 20 Los términos "carboxi" o "carboxilo", ya se usen solos o con otros términos, tales como "carboxialquilo", indican -CO₂H.
- El término "carbonilo", ya se use solo o con otros términos, tales como "aminocarbonilo", indica -(C=O)-.
- El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, (CH₃S-).
- 25 El término "haloalquiltio" abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "haloalquiltio" es trifluorometiltio.
- El término "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa con referencia a un compuesto de fórmula I se pretende que se refiera a una forma del compuesto que es segura para su administración. Por ejemplo, una forma de sal, un solvato, un hidrato o forma derivada de un compuesto de fórmula I, que se ha aprobado para su uso en mamíferos, a través de ingestión oral u otras vías de administración, por un órgano rector o agencia normativa, tal como la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, es farmacéuticamente aceptable.
- 30 En los compuestos de fórmula I se incluyen formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de base libre. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. Tal como se aprecia por los expertos habituales en la técnica, las sales pueden formarse a partir de asociaciones iónicas, interacciones carga-carga, unión covalente, complejación, coordinación, etc. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.
- 35 Pueden prepararse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula I a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de las clases alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen, sin limitación, ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxi benzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico
- 40 pícrico, piválico, propiónico, succínico, tiocianico, undecanoico, esteárico, algénico, β-hidroxi butírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula I incluyen sales metálicas, tales como sales obtenidas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyendo, sin limitación, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil-piperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil-morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, diisopropiletilamina y trimetilamina. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto de fórmula I.
- 55

Además, los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de ese modo productos dispersables o solubles en aceite o agua.

Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido cítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido esteárico y ácido salicílico, ácido pamoico, ácido glucónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido medrónico, ácido napsílico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio o magnesio, o con bases orgánicas.

Ejemplos adicionales de tales sales pueden encontrarse en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977). Pueden usarse métodos convencionales para formar las sales. Por ejemplo, una sal de fosfato de un compuesto de la invención puede obtenerse combinando la base libre del compuesto deseado en un disolvente deseado, o combinación de disolventes, con ácido fosfórico en una cantidad estequiométricamente deseada, a una temperatura deseada, normalmente bajo calor (dependiendo del punto de ebullición del disolvente). La sal puede precipitarse con enfriamiento (lento o rápido) y puede cristalizar (es decir, si es de naturaleza cristalina), tal como se aprecia por los expertos habituales en la técnica. Además, también se contemplan en el presente documento formas de hemi-, mono-, di-, tri- y poli-sales de los compuestos de la presente invención. De manera similar también se contemplan en el presente documento formas hemi-, mono-, di-, tri- y poli-hidratadas de los compuestos, sales y derivados de los mismos.

El/los compuesto(s) de fórmula I puede(n) usarse para tratar a un sujeto mediante la administración del/de los compuesto(s) como una composición farmacéutica. Para este fin, el/los compuesto(s) puede(n) combinarse con uno o más portadores, diluyentes o adyuvantes para formar una composición adecuada, que se describe en más detalle en el presente documento.

El término "portador", tal como se usa en el presente documento, indica cualquier aditivo, excipiente, adyuvante farmacéuticamente aceptable, u otro componente adecuado, distinto del principio activo farmacéutico (API), que normalmente se incluye para fines de formulación y/o administración. "Diluyente" y "adyuvante" se definen a continuación en el presente documento.

Los términos "tratar", "tratando," "tratamiento," y "terapia" tal como se usan en el presente documento se refieren a terapia, incluyendo sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico generalmente constituye o bien evitar la aparición de los trastornos totalmente o bien retrasar la aparición de una fase preclínicamente evidente de trastornos en individuos.

La expresión "cantidad de dosificación eficaz" pretende cuantificar la cantidad de cada agente, que logrará el objetivo de mejora en la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia con respecto al tratamiento de cada agente por sí mismo, mientras que se evitan efectos secundarios adversos normalmente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, los agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular de rápida proliferación asociado con el neoplasma, o efectúan una regresión del neoplasma.

El término "grupos salientes" (también denominados "LG") generalmente se refiere a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitarse a, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato), sulfuros (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los nucleófilos son especies que pueden atacar a una molécula en el punto de unión del grupo saliente produciendo el desplazamiento del grupo saliente. Los nucleófilos se conocen en la técnica. Ejemplos de grupos nucleófilos incluyen, pero sin limitarse a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

Procedimientos sintéticos generales

La presente invención comprende además procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en los siguientes esquemas 1-4, en los que los sustituyentes son tal como se definieron para la fórmula I anteriormente, excepto cuando se indique adicionalmente. Los métodos sintéticos descritos a continuación son meramente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención también pueden sintetizarse mediante vías alternativas tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

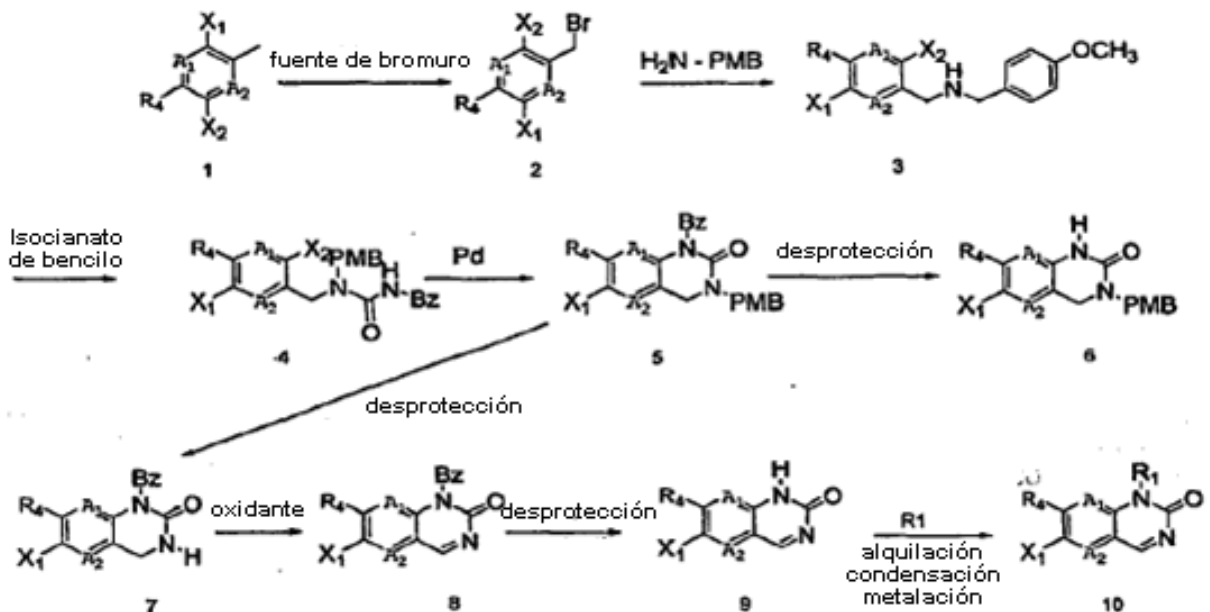
La siguiente lista de abreviaturas usada a lo largo de la memoria descriptiva representa lo siguiente y debe ayudar a comprender la invención:

ACN, MeCN - acetonitrilo

	BSA	-	albúmina sérica bovina
	BOP	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxilo
	Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
	CHCl ₃	-	cloroformo
5	CH ₂ Cl ₂ , DCM	-	diclorometano, cloruro de metileno
	CCl ₄	-	tetracloruro de carbono
	DCC	-	diciclohexilcarbodiimida
	DIC	-	1,3-diisopropilcarbodiimida
	DIEA, (iPr) ₂ Net	-	diisopropiletilamina
10	DME	-	dimetoxietano
	DMF	-	dimetilformamida
	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	EDC	-	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
15	Et ₂ O	-	dietil éter
	EtOAc	-	acetato de etilo
	G, gm	-	gramo
	h, hr	-	hora
	H ₂	-	hidrógeno
20	H ₂ O	-	agua
	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
	HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
25	HOAc	-	ácido acético
	HPLC	-	cromatografía de líquidos a alta presión
	IPA, IpOH	-	alcohol isopropílico
	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
	KI	-	yoduro de potasio
30	LG	-	grupo saliente
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	EM	-	espectro de masas
	MeOH	-	metanol
	N ₂	-	nitrógeno
35	NaCNBH ₃	-	cianoborohidruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	-	carbonato de sodio
	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio

	NaH	-	hidruro de sodio
	NaOCH ₃	-	metóxido de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
5	NBS	-	N-bromosuccinimida
	NH ₄ Cl	-	cloruro de amonio
	NH ₄ OH	-	hidróxido de amonio
	NMP	-	N-metilpirrolidinona
	P(t-bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
10	PMB	-	p-metoxibencilo
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis trifenilfosfina de paladio (0)
	Pd(dppf)Cl ₂	-	cloruro de(1,1-bisdifenilfosfinoferroceno) de paladio II
	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	-	bicloruro de di-cianofenil-paladio
15	Pd(OAc) ₂	-	acetato de paladio
	Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)paladio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
	TA	-	temperatura ambiente
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
20	TEA, Et ₃ N	-	triethylamina
	TFA	-	ácido trifluoroacético
	THF	-	tetrahidrofurano
	UV	-	luz ultravioleta

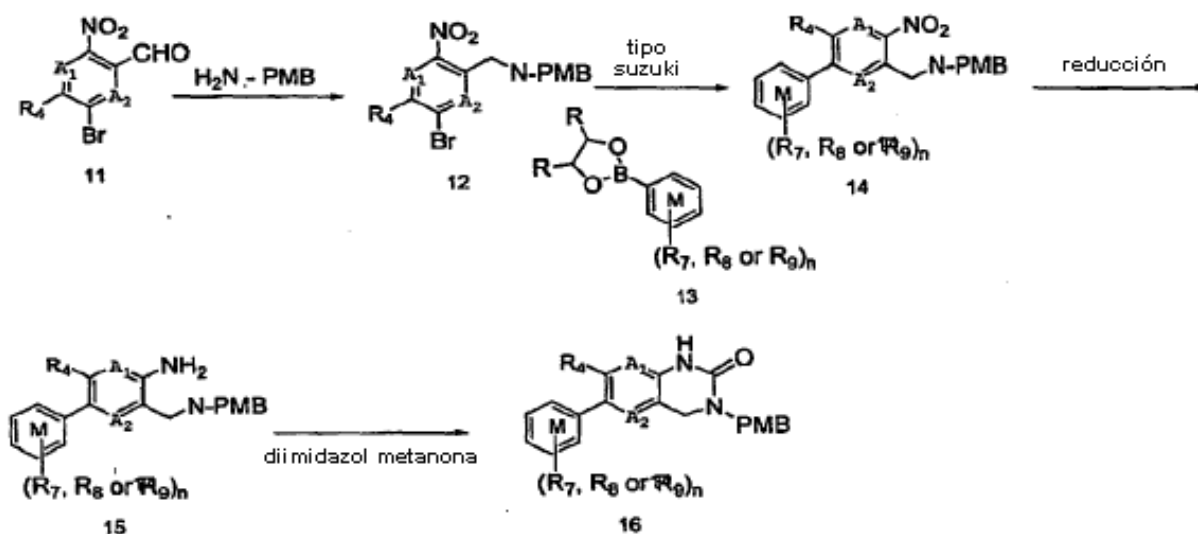
Esquema 1



5 Puede prepararse una 3,4-dihidroquinazolin-2-ona **6** o quinazolin-2-ona **10** sustituida, (X_1 y X_2 = halógeno tal como, Cl, Br, I o F; siendo tanto A_1 como A_2 cada uno carbono) o aza-quinazolin-2-ona **10** (también 3,4-dihidro-compuesto **6**; siendo uno de A_1 o A_2 nitrógeno), o diaza-quinazolin-2-ona **10** (también 3,4-dihidro-compuesto **6**; siendo tanto A_1 como A_2 nitrógeno) según el método descrito generalmente en el esquema 1. Los compuestos **6** y **10** pueden servir como elementos estructurales para sintetizar los compuestos de fórmula I. Tal como se muestra, puede tratarse un di-halo-2-metil-benceno **1** (siendo tanto A_1 como A_2 cada uno carbono) con una fuente de bromo en condiciones adecuadas, tales como N-bromosuccinimida (NBS) en condiciones y tiempo adecuados para formar el aducto de bromometilo **2** correspondiente. Cuando X_2 es un cloruro, NBS convierte este cloruro en el bromuro correspondiente. Esto permite diferenciar la reactividad entre X_1 y X_2 , para la manipulación sintética posterior. El bromuro del producto intermedio **2** puede desplazarse con una amina protegida, tal como p-metoxibencilamina (PMB), en presencia de un disolvente adecuado, para formar el compuesto de bencilamina sustituido **3**. El compuesto **3** puede tratarse entonces con isocianato de bencilo para formar la urea bis-protegida correspondiente **4**. El cierre de anillo intramolecular del compuesto **4** puede efectuarse mediante la reacción con un metal adecuado, tal como Pd, en presencia de un disolvente adecuado, para dar el compuesto de dihidroquinazolin-2-ona bis-protegido **5**.

10 El producto intermedio **5** es útil ya que permite desproteger selectivamente los nitrógenos, para la reacción posterior con reactivos deseados para añadir al mismo en el anillo de quinazolin-2-ona. Por ejemplo, el grupo protector de bencilo puede eliminarse usando métodos convencionales, tales como bajo nitrógeno en presencia de paladio sobre carbono (véase el compuesto **6**), mientras que el grupo PMB puede eliminarse con un ácido (véase el compuesto **7**), tal como TFA. El compuesto **7** puede oxidarse hasta la quinazolin-2-ona **8** correspondiente con un oxidante adecuado, tal como con DDQ (véase el ejemplo 1 en el presente documento). La quinazolin-2-ona **8** puede desprotegerse para dar el compuesto **9**, que puede hacerse reaccionar entonces según se desee, para dar un grupo R^1 deseado mediante métodos convencionales, tales como mediante procedimientos de alquilación, metalación o condensación-reducción conocidos, para proporcionar el producto intermedio **10**. El compuesto **10** es útil para acoplar el sistema de anillo -B- R^3 deseado, tal como se ilustra en el esquema 3 más adelante.

25 Esquema 2



30 Puede prepararse un compuesto **16** de fórmula I según el método descrito generalmente en el esquema 2. Tal como se muestra, puede tratarse bromo-nitro-benzaldehído **11** (siendo tanto A_1 como A_2 cada uno carbono) con una amina, a través de aminación reductora para dar el compuesto amino-protegido **12** correspondiente. El bromo del compuesto **12** puede hacerse reaccionar en una reacción tipo Suzuki, con un ácido borónico **13** deseado, para formar el aducto acoplado **14** correspondiente. Las reacciones de Suzuki, Heck y similares realizadas en presencia de una base y un metal adecuados, tal como Pd, se conocen bien en la técnica. El grupo nitro del compuesto **14** puede reducirse usando métodos de reducción conocidos, tales como en presencia de hierro/HOAc o Zn/HOAc, para proporcionar el compuesto de amino **15** correspondiente. El compuesto **15** puede hacerse reaccionar con una fuente de un carbonilo, tal como con diimidazol metanona tal como se muestra anteriormente en el esquema 1, para dar la dihidroquinazolin-2-ona **16**.

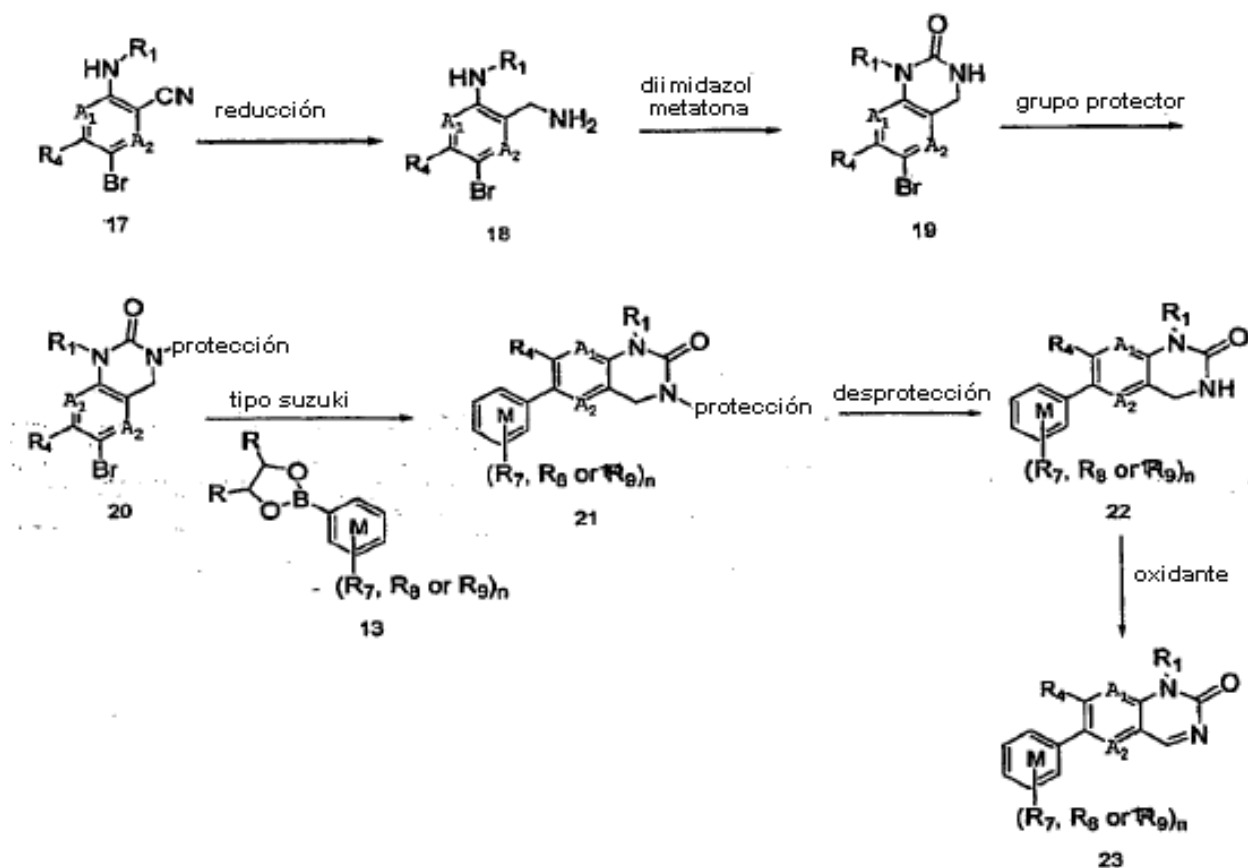
40 El método de Suzuki es una reacción usando un reactivo de borano, tal como un producto intermedio de dioxaborolano **13**, y un grupo saliente adecuado (LG) que contiene el reactivo, tal como el bromo-benceno **12**. Tal como aprecia un experto habitual en la técnica, las reacciones de Suzuki también utilizan un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(dppf)Cl_2$. Cuando el LG es un haluro, el haluro puede ser un yoduro, un bromuro o incluso un cloruro (los anillos de cloro-piridilo o cloro-picolinilo B experimentan reacciones de Suzuki en presencia de $Pd(OAc)_2$). También son adecuados otros LG. Por ejemplo, se sabe que se producen acoplamientos de Suzuki con un sulfonato, tal como trifluorometanosulfonato, como grupo saliente.

Las condiciones de la reacción de Suzuki pueden variar. Por ejemplo, las reacciones de Suzuki se realizan en general en presencia de una base adecuada tal como una base de carbonato, bicarbonato o una base de acetato, en un disolvente adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, DMF o una combinación de disolvente acuoso-orgánico o un sistema bifásico de disolventes. Además, la reacción puede requerir calor dependiendo del sustrato particular **12** y/o ácido borónico **13**, tal como se aprecia por los expertos en la técnica. Además, cuando R^3 es un resto aromático, tal como fenilo, la reacción puede estar completa en un corto periodo de tiempo con calor.

Además, el ácido borónico **13** puede ser cualquier ácido borónico deseado adecuado que tenga la fórmula general $(RO)_2B-R^3$ (donde "B" es un enlace directo) o $(RO)_2B-"B"-R^3$, (donde "B" es un espaciador tal como un $-(CR^5R^6)_{0-2}-$, $-C(=O)-$, $-N(R^6)-$, $-O-$ o $-S(=O)_{0-2}-$). El ácido borónico también puede ser un boronato cíclico (no mostrado). De esta forma, pueden instalarse grupos R^1 deseados, tales como grupos amino R^1 , y grupos R^3 tales como grupos arilo o heteroarilo R^3 , en el núcleo de quinazolin-2-ona. El compuesto de ácido borónico **13** deseado puede obtenerse generalmente mediante métodos convencionales.

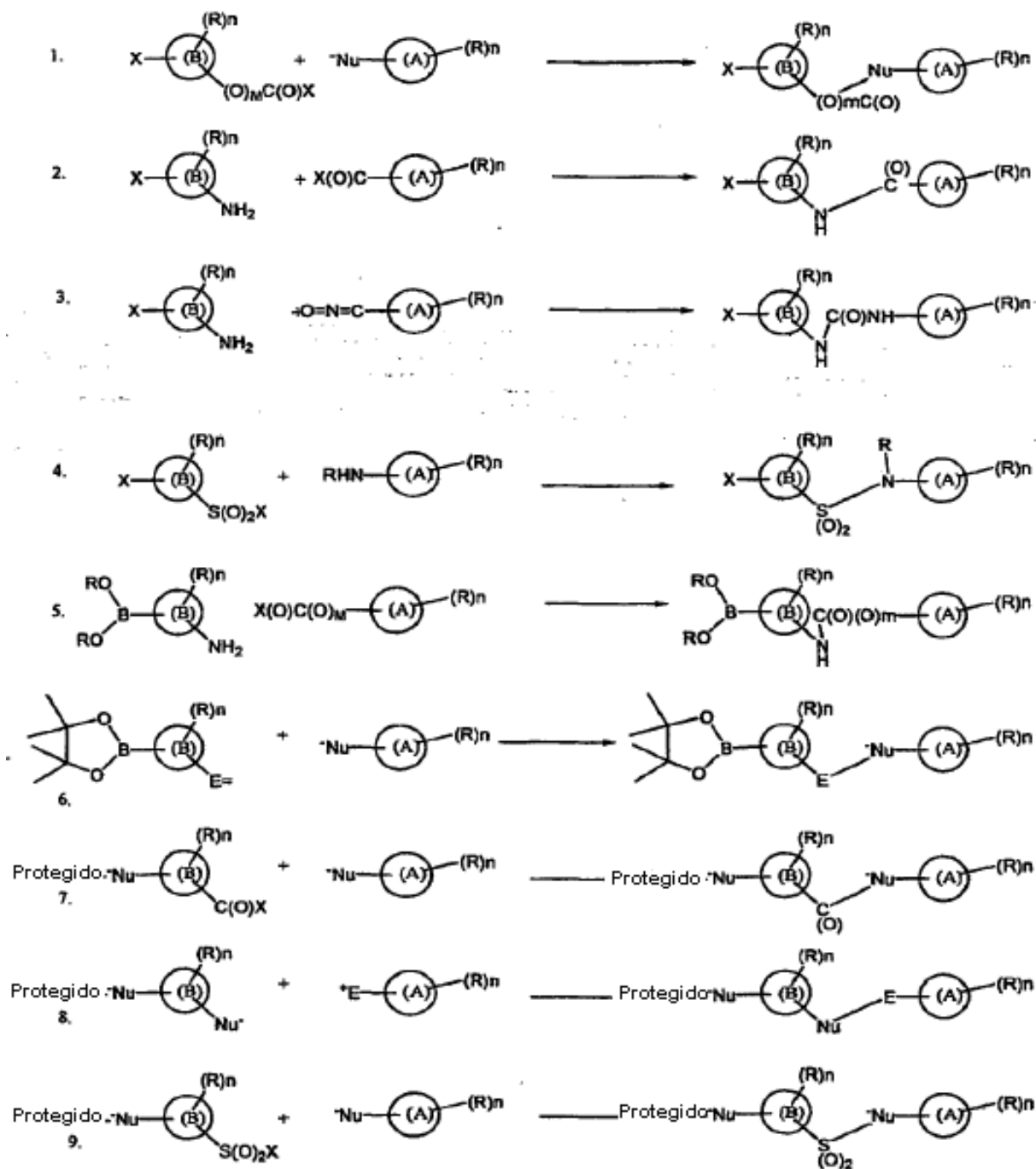
Puede emplearse otra química de acoplamiento de metales conocida, tal como métodos de acoplamiento de Stille, Kumada, Negishi, y similares, para acoplar dihidro-quinazolin-2-onas **6** (esquema 1) o quinazolin-2-onas **10** a los restos R^3 -sustituidos cíclicos deseados.

Esquema 3



Puede prepararse un compuesto **22** ó **23** de fórmula I según el método descrito generalmente en el esquema 3. Tal como se muestra, puede reducirse amino-bromo-benzonitrilo **17** (siendo tanto A_1 como A_2 cada un carbono) con un agente reductor adecuado, tal como borano, para reducir el nitrilo a la amina **18** correspondiente. Las aminas primaria y secundaria del compuesto **18** pueden hacerse reaccionar con diimidazol metanona, como en el esquema 2, en condiciones adecuadas para cerrar el anillo de dihidroquinazolin-2-ona del compuesto **19**. La amina puede protegerse, tal como se muestra en el compuesto **20**, haciéndola reaccionar entonces con un ácido borónico **13** adecuado para proporcionar el compuesto **21**. El compuesto **21** puede desprotegerse para dar la dihidroquinazolin-2-ona **22**, que a su vez puede oxidarse hasta la quinazolin-2-ona **23** correspondiente, usando un oxidante adecuado, tal como DDQ.

Esquema 4



5 Los sistemas de anillos de R³, designados y a los que se hace referencia en general en el esquema 4, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, como el "anillo B" pueden sustituirse con diversas sustituciones incluyendo sistemas de anillos de R³, designados y a los que se hace referencia en general en el esquema 4, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, como el sistema de "anillos A", mediante diversos métodos de acoplamiento tal como se describe en el esquema 4. Cada uno de los nueve sub-esquemas, numerados 1-9 anteriormente y descritos a continuación, utiliza los siguientes significados para (R)_n, X, Nu⁻, E⁺ y m: (R)_n se refiere a un número n de sustituciones de R¹⁰, R¹¹ y R¹⁶ en las que n es un número entero desde 0 hasta 9; X se refiere en general a un "grupo saliente" tal como un haluro (bromo, cloro, yodo o flúor), alquilsulfonato y otros grupos conocidos (véanse también las definiciones en el presente documento); Nu⁻ se refiere en general a una especie nucleófila tal como una amina primaria o secundaria, un oxígeno, un azufre o una especie de carbono aniónico - los ejemplos de nucleófilos incluyen, sin limitación, aminas, hidróxidos, alcóxidos y similares; E⁺ se refiere en general a una especie electrófila, tal como el átomo de carbono de un carbonilo, que es susceptible de ataque nucleofílico y se elimina fácilmente - los ejemplos de especies de carbonilo electrófilas adecuadas incluyen, sin limitación, haluros de ácido, anhídridos mixtos, aldehídos, cloruros de carbamoilo, cloruros de sulfonilo, ácidos activados con reactivos de activación tales como TBTU, HBTU, HATU,

10

15

HOBt, BOP, PyBOP y carbodiimidas (DCC, EDC y similares), y otras especies electrófilas incluyendo haluros, isocianatos, iones diazonio y similares); y m es o bien 0 o bien 1.

5 El acoplamiento de los anillos B y A, tal como se muestra como productos en los sub-esquemas 1-9, puede producirse usando diversos métodos convencionales para unir anillos B y A entre sí. Por ejemplo, puede obtenerse un enlace amida o sulfonamida, tal como se muestra en los sub-esquemas 2 y 4, y 7 y 9 en los que Nu⁻ es una amina, respectivamente, utilizando una amina sobre los anillos o bien B o bien A y un cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo en el otro de los anillos o bien B o bien A. La reacción avanza generalmente en presencia de un disolvente y/o base adecuados. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, disolventes anhidros, generalmente no nucleófilos, tales como tolueno, CH₂Cl₂, THF, DMF, DMSO, N,N-dimetilacetamida y similares, incluyendo combinaciones de disolvente de los mismos. El disolvente puede oscilar en polaridad, tal como se aprecia por los expertos en la técnica. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, bases de amina terciaria tales como DIEA, TEA, bases de carbonato tales como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, hidruros tales como NaH, KH, borohidruros, cianoborohidruros y similares, alcóxidos tales como NaOCH₃, y similares. La propia base también puede servir como disolvente. La reacción puede hacerse opcionalmente neta, es decir, sin ninguna base y/o disolvente. Estas reacciones de acoplamiento generalmente son rápidas y la conversión se produce normalmente en condiciones ambientales. Sin embargo, dependiendo del sustrato particular, tales reacciones pueden requerir calor, tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

20 De manera similar, carbamatos tal como se ilustra en los sub-esquemas 5 y 1 donde Nu⁻ es una amina, anhídridos tal como se ilustra en el sub-esquema 1 donde Nu⁻ es un oxígeno, amidas inversas tal como se ilustra en general en el sub-esquema 8 donde Nu⁻ es una amina y E⁺ es un cloruro de ácido, ureas tal como se ilustra en el sub-esquema 3, tioamidas y tioureas donde el oxígeno de carbonilo respectivo es un azufre, tiocarbamatos donde el oxígeno de carbonilo y/o el oxígeno de carbamato respectivo es un azufre, y similares. Aunque los métodos anteriores son tal como se describe, no son exhaustivos, y pueden utilizarse otros métodos para unir los anillos A y B entre sí tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

25 Aunque se ilustra en los sub-esquemas 1-9 que tienen los grupos de acoplamiento nucleófilo y electrófilo, tales como el grupo amino y los grupos de cloruro de ácido ilustrados en el sub-esquema 2, unidos directamente al sustrato, o bien el anillo A o bien el B, en cuestión, la invención no se limita de esta manera. Se contempla en el presente documento que estos grupos de acoplamiento nucleófilo y/o electrófilo pueden fijarse a partir de su anillo respectivo. Por ejemplo, el grupo amina en el anillo B, y/o el grupo de haluro de ácido en el anillo A, tal como se ilustra en el sub-esquema 2, puede eliminarse de la unión directa al anillo mediante uno o más espaciadores de átomos, tal como mediante un espaciador de metileno, etileno o similar. Tal como se aprecia por los expertos en la técnica, un espaciador de este tipo puede afectar o no a las reacciones de acoplamiento descritas anteriormente, y por consiguiente, puede ser necesario modificar tales condiciones de reacción para efectuar la transformación deseada.

35 Obsérvese que el sistema de anillo B-A se conecta a través de un elemento de unión "L". "L" puede ser cualquier elemento de unión definido generalmente por las sustituciones de R³ en la fórmula I, y particularmente incluye, sin limitación, una amida, una urea, una tiourea, una tioamida, un carbamato, un anhídrido, una sulfonamida y similares, permitiendo átomos espaciadores o bien entre el anillo B y L y/o bien entre el anillo A y L, tal como se describe en el esquema 4 anterior.

40 Además, la amina puede protegerse, tal como con BOC-ON, mientras que los sustituyentes adicionales se acoplan al anillo B, antes o después del acoplamiento del anillo B a un anillo A para formar el grupo R³ deseado.

Para mejorar la comprensión y apreciación de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos específicos (reactivos de partida, productos intermedios y compuestos de fórmulas I y II). Los siguientes métodos analíticos se usaron para purificar y/o caracterizar los compuestos, y productos intermedios, descritos en los ejemplos a continuación.

45 **Métodos analíticos:**

A menos que se indique otra cosa, todos los análisis de HPLC se realizaron en un sistema Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa Zorbax SB-C₈(5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 150 mm; pieza n.º 883975-906) ejecutada a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usó el disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y el disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 11 min. de ACN desde el 5% hasta el 100%. Al gradiente le siguió un retorno de 2 min. hasta ACN al 5% y aproximadamente una reequilibración de 2,5 min. (lavado).

50 **Método de CL-EM:**

Las muestras se sometieron a un sistema de CL-EMD Agilent modelo 1100 con una columna de fase inversa XDB-C₈ (3,5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo fue constante y osciló entre aproximadamente 0,75 ml/min. y aproximadamente 1,0 ml/min.

La fase móvil usó una mezcla del disolvente A (H₂O/HOAc al 0,1%) y el disolvente B (ACN/HOAc al 0,1%) con un periodo de tiempo de 9 min. para un gradiente de disolvente B desde el 10% hasta el 90%. Al gradiente le siguió un

periodo de 0,5 min. para retornar a una reequilibración de disolvente B al 10% y un periodo de 2,5 min. para el disolvente B al 10% (lavado) en la columna.

Método de HPLC preparativa:

5 Cuando estuvo indicado, los compuestos de interés se purificaron a través de HPLC en fase inversa usando una estación de trabajo Gilson utilizando una de las dos columnas y métodos siguientes:

10 (A) Usando una columna de 50 x 100 mm (Waters, Exterra, C18, 5 micrómetros) a 50 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de disolvente A (H₂O/carbonato de amonio 10 mM a un pH de aproximadamente 10, ajustado con NH₄OH conc.) y disolvente B (85:15 ACN/agua, carbonato de amonio 10 mM a un pH de aproximadamente 10 ajustado con NH₄OH conc.). Cada serie de purificación utilizó un gradiente de 10 minutos de disolvente B desde el 40% hasta el 100% seguido por un flujo de 5 minutos de disolvente B al 100%. Al gradiente le siguió un retorno de 2 min. hasta disolvente B al 40%.

(B) Usando una columna de 20 x 50 mm a 20 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 10 min. de disolvente B desde el 5% hasta el 100%. Al gradiente le siguió un retorno de 2 min. hasta ACN al 5%.

15 **Espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN):**

A menos que se indique otra cosa, todos los espectros de ¹H RMN se realizaron en un instrumento Varian serie Mercury 300 MHz o en un instrumento Bruker serie 400 MHz. Cuando se caracterizó de este modo, todos los protones observados se notificaron como partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado.

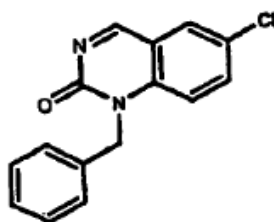
20 **Espectro de masas (EM):**

A menos que se indique otra cosa, todos los datos de espectros de masas para los materiales de partida, los productos intermedios y/o los compuestos a modo de ejemplo se notifican como masa/carga (m/z), que tienen un ion molecular (M+H⁺). El ion molecular notificado se obtuvo mediante el método de detección por electropulverización. Los compuestos que tienen un átomo isotópico, tal como bromo y similares, se notifican según el patrón isotópico detectado, tal como se aprecia por los expertos en la técnica.

25 Los siguientes ejemplos representan diversos materiales de partida y productos intermedios, que deben ayudar a entender y apreciar mejor los métodos a modo de ejemplo de síntesis de compuestos de fórmula I, tal como se describe en los esquemas 1-4 anteriores.

Ejemplo 1

30 **Síntesis de 1-bencil-6-cloroquinazolin-2-(1H)-ona**



Etapas A: 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno.

35 A una mezcla agitada de 1,4-dicloro-2-metilbenceno (20,54 g, 0,1 mol) en CCl₄ (100 ml) se añadió NBS (17,80 g, 0,4 mmol) y peróxido de benzoílo (0,10 g, 0,4 mmol) y se calentó la mezcla global a 100°C durante 4 h. Se filtró en caliente la mezcla resultante, se concentraron las aguas madres y se purificó el residuo usando cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos al 100%) para obtener el producto deseado, 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno como un sólido de color blanco. EM m/e 283 (M+H)⁺.

Etapas B: N-(4-metoxibencil)(2-bromo-5-clorofenil)metanamina

40 A una disolución agitada de 1-bromo-2-(bromometil)-4-clorobenceno (1,70 g, 6 mmol) en ACN (10,0 ml) se añadió p-metoxibencil-amina (0,91 g, 6,6 mmol) y carbonato de potasio (2,08 g, 15,0 mmol) y se agitó la mezcla global a 80°C durante la noche. Tras enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (15 ml). Se extrajo la fase acuosa separada con EtOAc (10 ml x 2) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo en bruto que se lavó con hexanos para obtener el producto deseado N-(4-metoxibencil)(2-bromo-5-clorofenil)metanamina como un sólido de color amarillo pálido. EM m/e 340 (M+H)⁺.

45

Etapa C: 3-(4-metoxibencil)-1-bencil-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

5 A una mezcla en agitación de N-(4-metoxibencil)(2-bromo-5-clorofenil)metanamina (0,94 g, 2,77 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,32 g, 0,277 mmol) y K₂CO₃ (0,77 g, 5,55 mmol) se añadió DMF (5,0 ml) seguido por adición lenta de isocianato de bencilo (0,38 ml, 3,05 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla a 120°C durante 4 h. Se concentró la mezcla resultante y se hizo pasar a través de una trayectoria corta de gel de sílice y se eluyó con DCM hasta que eluyó el producto. Se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar el producto 3-(4-metoxibencil)-1-bencil-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona como una espuma de color amarillo pálido. EM m/e 340 (M+H)⁺.

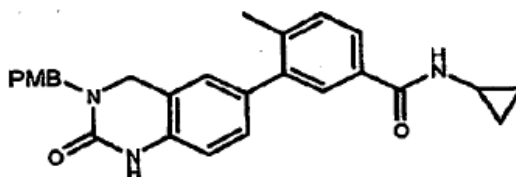
Etapa D: 1-bencil-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

10 A una mezcla en agitación de 3-(4-metoxibencil)-1-bencil-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (0,2 g, 0,68 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió TFA (4,0 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 5 h. Se monitorizó la reacción mediante EM, y tras completarse, se concentró la reacción. Se purificó el residuo en bruto usando cromatografía en columna ultrarrápida (de DCM al 100% a MeOH al 2% en DCM) para obtener el producto deseado 1-bencil-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona como un sólido de color blanco. EM m/e 273 (M+H)⁺.

Etapa E: 1-bencil-6-cloroquinazolin-2(1H)-ona

15 A una disolución en agitación de 1-bencil-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (0,15 g, 0,55 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DDQ (0,13 g, 0,55 mmol) a 0°C tras lo que la disolución se volvió negra. Se agitó la mezcla durante 4 h a 0°C y se extinguió con NaOH (ac.) 1 N. Se hizo pasar la mezcla a través de una trayectoria corta de Celite. Se extrajo la fase acuosa separada con DCM (2 x 15 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de DCM al 100% a MeOH al 4% en DCM). Se concentraron las fracciones de producto y se lavaron con éter-hexanos e iPrOH sucesivamente para obtener el compuesto del título 1-bencil-6-cloroquinazolin-2(1H)-ona como un sólido de color blanquecino. EM m/e 271 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 2

25 Síntesis de 3-(3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

Etapa A: N-(4-metoxibencil)(5-bromo-2-nitrofenil)metanamina

30 A una mezcla en agitación de 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (0,46 g, 2,0 mmol) (preparada según una referencia: Organic Letters (2003), 5(13), 2251-2253) en DCM (4,0 ml) se añadió p-metoxibencil-amina (0,32 ml, 2,4 mmol) y tres gotas de AcOH. Se agitó la mezcla a TA durante 5 min., tras lo que se añadió NaB(OAc)₃H (0,64 g, 3 mmol) y se agitó toda la mezcla durante 2 h adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO₃ (ac.) y se diluyó con EtOAc (10 ml). Se extrajo la fase acuosa separada con EtOAc (2 x 15 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de hexano al 100% a EtOAc/hexanos al 30%) para obtener el producto deseado N-(4-metoxibencil)(5-bromo-2-nitrofenil)metanamina como un aceite de color amarillo pálido. EM m/e 351 (M+H)⁺.

35

Etapa B: N-(4-metoxibencil)(5-(3-N-ciclopropil-4-metilbenzamida)-2-nitrofenil)metanamina

40 A una mezcla en agitación de N-(4-metoxibencil)(5-bromo-2-nitrofenil)metanamina (0,62 mmol, 1,77 mmol), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,65 g, 2,3 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,086 mmol) y P(o-tol)₃ (54 mg, 0,177 mmol) bajo nitrógeno se añadió DME (10,0 ml) y Na₂CO₃ acuoso 2 N (2,3 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche, entonces se enfrió hasta TA, se hizo pasar a través de una trayectoria corta de Celite y se lavó la torta filtrada con DCM (3 x 15 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar un residuo en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (columna corta, SiO₂ eluyendo con gradiente de DCM al 100% a MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el compuesto del título N-(4-metoxibencil)(5-(3-N-ciclopropil-4-metilbenzamida)-2-nitrofenil)metanamina como una espuma de color marrón pálido. EM m/e 446 (M+H)⁺.

45

Etapa C: N-(4-metoxibencil)(5-(3-N-ciclopropil-4-metilbenzamida)-2-aminofenil)metanamina

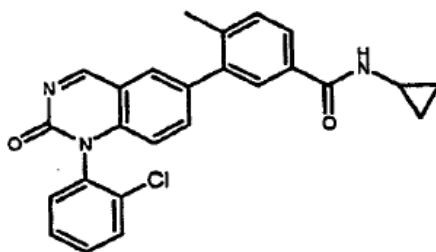
A una disolución en agitación de N-(4-metoxibencil)(5-(3-N-ciclopropil-4-metilbenzamida)-2-nitrofenil)metanamina (0,62 g, 1,35 mmol) en THF (10 ml, 123 mmol) y agua (10 ml, 555 mmol) se añadió HOAc (2 ml, 33 mmol) y después hierro (0,4 g, 7 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 5 min., después a TA durante 2 h. Se extinguió la

mezcla con NaHCO_3 (ac.) saturado y se hizo pasar a través de una trayectoria corta de Celite. Se extrajo la fase acuosa separada con EtOAc (2 x 30 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un residuo en bruto que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de DCM al 100% a MeOH al 2% en DCM) para proporcionar el compuesto del título N-(4-metoxibencil)(5-(3-N-ciclopropil-4-metilbenzamida)-2-aminofenil)metanamina como una espuma de color marrón pálido. EM m/e 416 (M+H)⁺.

Etapa D: 3-(3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

A una mezcla de N-(4-metoxibencil)(5-(3-N-ciclopropil-4-metilbenzamida)-2-aminofenil)metanamina (315 mg, 0,76 mmol) y di(1H-imidazol-1-il)metanona (0,18 g, 1,1 mmol) en DMF (5,00 ml) se añadió NaH (60 mg, al 60% en aceite mineral) a 0°C. Una vez desprendido todo el gas, se agitó la reacción a TA durante 1,5 h. Se volvió a enfriar la mezcla hasta 0°C, se extinguió con NH_4Cl (ac.) y agua, se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto usando cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 3:1) para dar un jarabe pegajoso incoloro que se lavó con éter para dar 3-(3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido de color blanco. EM m/e 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 3



Síntesis de N-ciclopropil-4-cloro-3-(2-oxo-1-o-tolil-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

Etapa A: 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)benzonitrilo

A una disolución agitada de 2-clorobencenamina (1,3 g, 10 mmol) en THF (5,00 ml) se añadió terc-butóxido de potasio THF 1 M (10 ml, 10 mmol) a TA. Se agitó la mezcla de color púrpura oscuro resultante a TA durante 30 min. y se añadió lentamente a 0°C 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,7 g, 8,3 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. y se extinguió con NH_4Cl (ac.) y agua (5 ml cada uno). Se extrajo la fase acuosa separada con DCM (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un residuo en bruto. La purificación cromatográfica en columna ultrarrápida (de hexanos al 100% a DCM al 30% en hexanos) del residuo en bruto proporcionó 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)benzonitrilo como un aceite incoloro. EM m/e 307 (M+H)⁺.

Etapa B: 6-bromo-1-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

A una disolución agitada de 5-bromo-2-(2-clorofenilamino)benzonitrilo (0,8201 g, 2,67 mmol) en THF (10,00 ml, 2,67 mmol) se añadió lentamente borano-THF (10,7 ml, 10,7 mmol) a TA durante 10 min. y se agitó la mezcla resultante continuamente durante la noche. Se extinguió la mezcla con adición lenta de MeOH hasta que desapareció todo el burbujeo. Se concentró la mezcla a vacío. Se diluyó el residuo con NaHCO_3 (ac.) y agua (5 ml cada uno) y se extrajo la fase acuosa separada con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el residuo en bruto que se llevó a THF (8,00 ml) y se trató con di(1H-imidazol-1-il)metanona (0,519 g, 3,20 mmol) a TA. Tras agitar durante 30 min., a la mezcla se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (0,748 g, 6,67 mmol). Se agitó la suspensión a TA durante 1 h y se lavó con EtOAc-éter para dar 6-bromo-1-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona como un sólido de color blanco. EM m/e 336 (M+H)⁺.

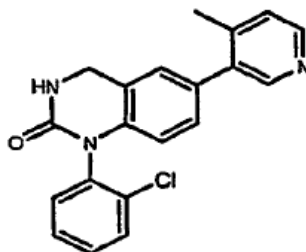
Etapa C: 3-(1-(2-Clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

A una mezcla agitada de 6-bromo-1-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (0,1993 g, 0,5903 mmol), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,2134 g, 0,7084 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,03411 g, 0,02952 mmol) se añadió 1,2-dimetoxietano (5,000 ml) seguido por Na_2CO_3 (ac.) 2 N (0,7379 ml, 1,476 mmol) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 24. Tras enfriar, se filtró la mezcla a través de una trayectoria corta de Celite y se lavó la torta de filtro con EtOAc (3 x 10 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar un producto en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (de EtOAc en hexanos al 50% a EtOAc al 100%) para dar 3-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida como un sólido de color blanco. EM m/e 432 (M+H)⁺.

Etapa D: N-ciclopropil-4-cloro-3-(2-oxo-1-o-tolil-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

5 A una disolución agitada de 3-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,1233 g, 285 μmol) en DCM se añadió DDQ (71 mg, 314 μmol) y se agitó la mezcla de color oscuro resultante a TA durante 3 h. Se extinguió la reacción con NaHCO_3 (ac.) y agua (10 ml cada uno) y se extrajo la fase acuosa separada con MeOH al 5% en DCM (3 x 6 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH (ac.) 1 N, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el residuo en bruto. La purificación cromatográfica en columna ultrarrápida (MeOH al 5% en DCM) del residuo en bruto seguido por lavado de las fracciones de producto puro concentradas con acetato de etilo proporcionó N-ciclopropil-4-cloro-3-(2-oxo-1-o-tolil-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida como un sólido de color blanco. EM m/e 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

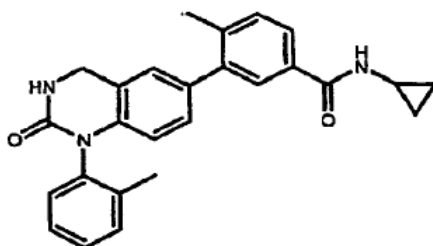


10

Síntesis de 1-(2-clorofenil)-6-(4-metilpiridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

Se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco, usando 6-bromo-1-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona y ácido 4-metilpiridin-3-ilbórico, mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 3 anteriormente. EM m/e 350 (M+H)⁺.

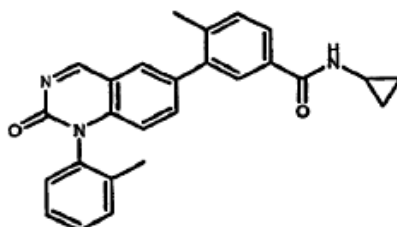
15 Ejemplo 5



Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-o-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)benzamida

Se obtuvo el compuesto del título como un polvo de color blanco, usando 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo y o-toluidina, mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 3 anteriormente. EM m/e 412 (M+H)⁺.

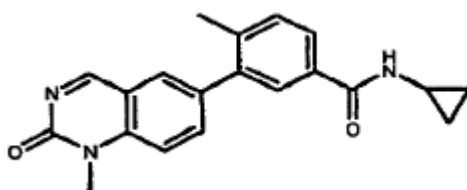
20 Ejemplo 6



Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-o-tolil-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

25 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino, usando N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-o-tolil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)benzamida, mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 3 anteriormente. EM m/e 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 7



Síntesis de N-ciclopropil-N,4-dimetil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

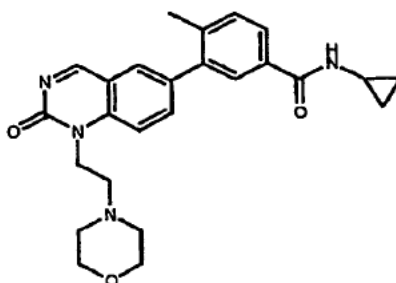
Etapas A: 3-(3-(4-metoxibencil)-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-N,4-dimetilbenzamida

5 A una disolución agitada de 3-(3-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (0,5176 g, 1,2 mmol) en DMF (3,00 ml) se añadió NaH (0,094 g, al 60% en aceite mineral, 2,3 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 min. antes de añadir lentamente yodometano (0,11 ml, 1,8 mmol) a 0°C. Se agitó la suspensión a 0°C durante 10 min., se extinguió con NH₄Cl (ac.) y agua (2 ml cada uno) y se extrajo la fase acuosa separada con DCM (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un residuo en bruto (0,445, 83%), que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. EM m/e 470 (M+H)⁺.

Etapas B: N-ciclopropil-N,4-dimetil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

15 Una disolución de 3-(3-(4-metoxibencil)-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)-N-ciclopropil-N,4-dimetilbenzamida (0,445 g, 948 μmol) en TFA (4,00 ml) se selló en un recipiente de reacción de microondas y se calentó a 100°C durante 20 min. con irradiación de microondas. Tras enfriar, se filtró la mezcla a través de una trayectoria corta de Celite y se lavó la torta de filtro con EtOAc (3 x 10 ml). Se concentró la mezcla y se llevó el producto en bruto a una disolución de DCM (5,00 ml), se trató con DDQ (215 mg, 948 μmol) a 0°C durante 10 min. entonces se agitó a TA durante 1 h. Se extinguió la reacción con NaHCO₃ (ac.) y agua (10 ml cada uno) y se extrajo la fase acuosa separada con DCM (5 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH (ac.) 1 N, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un residuo en bruto. La purificación cromatográfica en columna ultrarrápida (MeOH al 5% en DCM) del residuo proporcionó el compuesto del título N-ciclopropil-N,4-dimetil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida como un sólido tostado pálido. EM m/e 308 (M+H)⁺.

Ejemplo 8



Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

25 Etapas A: 4-bromo-2-isociano-N-(2-morfolinoetil)benzenamina

Una mezcla de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (0,3605 g, 1,802 mmol) y 2-morfolinoetanamina (0,5000 ml, 1,802 mmol) se selló en un recipiente de reacción de microondas y se calentó a 120°C durante 20 min. con irradiación de microondas. Tras enfriar, se extinguió la mezcla con NH₄Cl (ac.) y agua (5 ml cada uno) y se extrajo la fase acuosa separada con EtOAc (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un residuo en bruto. La purificación cromatográfica en columna ultrarrápida (DCM puro - MeOH al 2% en DCM) del residuo proporcionó 4-bromo-2-isociano-N-(2-morfolinoetil)benzenamina (0,55 g, 98%) como un aceite incoloro, que solidificó a vacío. EM m/e 310 (M+H)⁺.

Etapas B: 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)quinazolin-2(1H)-ona

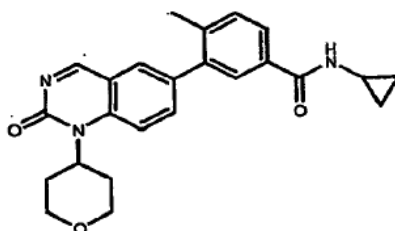
35 A una disolución agitada de 5-bromo-2-(2-morfolinoetilamino)benzonitrilo (0,5521 g, 1,8 mmol) en THF (0,13 g, 1,8 mmol) se añadió hidruro de bis(iso-butil)aluminio (2,4 ml, 3,6 mmol) a 0°C y se agitó la disolución de color amarillo anaranjado brillante resultante a 0°C durante 1 h. Se añadió cloroformiato de metilo (0,17 ml, 2,1 mmol) a la reacción a 0°C. Se agitó la mezcla a TA durante 2 h, entonces se trató con terc-butóxido de potasio THF 1 M (3,6 ml, 3,6 mmol) y se calentó hasta 60°C durante 5 h. Tras enfriar, se extinguió la reacción con NH₄Cl (ac.) y agua (10 ml cada uno) y se extrajo la fase acuosa separada con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un residuo en bruto. La purificación cromatográfica en columna ultrarrápida (eluyendo con gradiente de DCM al 100% a MeOH al 3% en DCM) proporcionó 6-bromo-1-

(2-morfolinoetil)quinazolin-2(1H)-ona como un aceite incoloro pegajoso. EM m/e 338 (M+H)⁺.

Etapas C: N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

5 Se preparó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido, usando 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)quinazolin-2(1H)-ona y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 3 anteriormente. EM m/e 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 9



Síntesis de N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

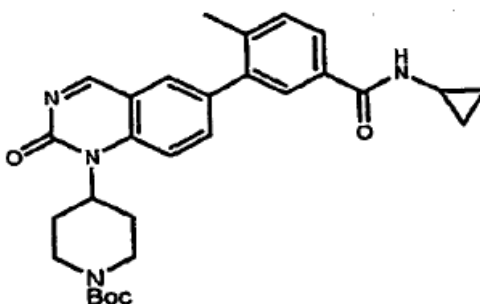
Etapas A: N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)benzamida

10 Se preparó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido, usando 6-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)ona y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida, mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 3 anteriormente. EM m/e 406 (M+H)⁺.

Etapas B: N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidroquinazolin-6-il)benzamida

15 Se preparó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido, usando N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-6-il)benzamida, mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 3 anteriormente. EM m/e 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 10



Síntesis de 4-(6-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Etapas A: 4-(4-bromo-2-cianofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se disolvieron 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2,00 g, 10,00 mmol) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,01 g, 25,0 mmol) en una cantidad mínima de cloroformo (3 ml) y se calentó a 110°C durante 20 h, durante las que se evaporó todo el disolvente. El aceite de color amarillo dorado en bruto resultante se llevó a CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó (MgSO₄). La cromatografía ultrarrápida con EtOAc-CH₂Cl₂-hexano 25:10:65 y 35:10:55 de las fases orgánicas concentradas dio el producto deseado, 4-(4-bromo-2-cianofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un espuma vítrea de color amarillo claro. EM m/e 379,1 (M-H)⁻.

Etapas B: 4-(2-(aminometil)-4-bromofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una disolución de 4-(4-bromo-2-cianofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 3 mmol) en THF (10 ml, 123 mmol) bajo argón se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (8 ml, 8 mmol) y se agitó a TA durante 20 h. Se enfrió la reacción hasta 0°C y se extinguió con MeOH. Se diluyó la mezcla adicionalmente con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, entonces se secó (MgSO₄). La evaporación dio una producción relativamente pura del producto deseado, 4-(2-(aminometil)-4-bromofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e 385,2 (M+H)⁺.

Etapa C: 4-(6-bromo-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 4-(2-(aminometil)-4-bromofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,09 g, 2,8 mmol) en THF (10 ml, 123 mmol) bajo argón se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (0,69 g, 4,3 mmol). La mezcla de color amarillo dorado resultante se calentó a 60°C durante 1 h, mientras se monitorizaba la reacción mediante CCF y espectrometría de masa hasta completarse. Se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, entonces se secó (MgSO₄). La cromatografía ultrarrápida con EtOAc-CH₂Cl₂-hexano (gradiente) de las fases orgánicas concentradas dio el producto deseado, 4-(6-bromo-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amorfo de color blanco. EM m/e 410,1 (M)⁺, 412,2 (M+2H)⁺.

Etapa D: 4-(6-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se cargó un RBF (matraz de fondo redondo) de 100 ml bajo argón con 4-(6-bromo-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 1 mmol), N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,6 g, 2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,07 g, 0,06 mmol), EtOH (1,00 ml, 17 mmol) y etilenglicol dimetil éter (5,00 ml, 48 mmol), seguido por carbonato de sodio (2 ml, 4 mmol). Se agitó la reacción a 90°C durante 20 h. CL-EM indicaron principalmente el producto deseado y nada del cloruro de partida. Se enfrió la reacción, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, entonces se secó (MgSO₄). La cromatografía ultrarrápida con EtOAc-CH₂Cl₂-hexano 25:10:65, 40:10:50, 50:10:40, 60:10:30, 70:10:20 y 80:10:10 de las fases orgánicas concentradas dio 4-(6-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amorfo de color blanco. EM m/e 527,2 (M+H+Na)⁺.

Etapa E: 4-(6-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-oxoquinazolin-1(2H)-il) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

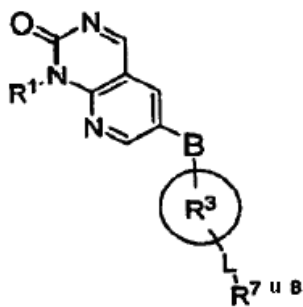
Se preparó el compuesto del título como un sólido de color blanco, usando 4-(6-(5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, mediante un método análogo al descrito en la etapa D del ejemplo 3. EM m/e 503,3 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos (ejemplos 11-14) se sintetizaron mediante métodos análogos a los descritos en los ejemplos anteriormente.

Ej. n.º	Nombre del compuesto	0	M+H+
11	3-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinazolinil)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	C25 H22 Cl N3 O2	432
12	3-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida	C24 H21 Cl N4 O2	433
13	N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidro-6-quinazolinil)benzamida	C24 H25 N3 O3	404
14	4-(6-(5-((ciclopropilamino)carbonil)-2-metilfenil)-2-oxo-1(2H)-quinazolinil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo	C29 H34 N4 O4	503

Los siguientes compuestos en las tablas 1 y 2 son ejemplos adicionales representativos de fórmula I, tal como se proporciona por la presente invención.

Tabla 1



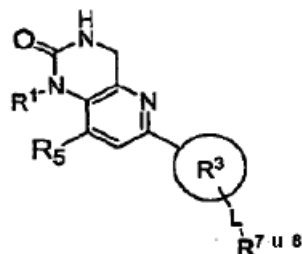
Ej. n.º	R ¹	R ³	B	L	R ⁷ o R ⁸
15	m-CF ₃ -fenilo	2-CH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	pirazol
16	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
17	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
18	1-piperidinilo	fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
19	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
20	morfolin-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
22	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
21	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
23	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
24	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
25	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
26	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
27	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
28	2-Cl-fenilo	fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
29	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
30	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
31	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
32	3-Cl-fenilo	2-piridina	enlace	m-C(O)NH-	metilo o

ES 2 400 695 T3

					ciclopropilo
33	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
34	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
35	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
36	2-piridina	fenilo	enlace	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
37	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
38	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
39	1-piperidinilo	fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
40	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
41	morfolin-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
42	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
43	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
44	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
45	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
46	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
47	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
48	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
49	2-Cl-fenilo	fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
50	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
51	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
52	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
53	3-Cl-fenilo	2-piridina	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
54	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
55	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
56	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
57	2-piridina	fenilo	-NH-	m-C(O)NH-	etilo
58	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
59	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
60	1-piperidinilo	fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
61	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
62	morfolin-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
63	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
64	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo

65	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
66	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
67	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
68	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
69	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
70	2-Cl-fenilo	fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
71	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
72	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	-O-	m-C(O)NH-	propilo
73	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	-O-	m-C(O)NH-	propilo
74	3-Cl-fenilo	2-piridina	-O-	m-C(O)NH-	propilo
75	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	-O-	m-C(O)NH-	propilo
76	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
77	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
78	2-piridina	fenilo	-O-	m-C(O)NH-	propilo
79	4-F-fenilo	H	-C(O)-	m-C(O)NH-	ciclopropilo

Tabla 2



Ej. n.º	R ¹	R ³	R ⁵	L	R ¹⁰ o R ¹¹
80	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
81	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
82	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
83	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
84	morfolin-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
85	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
86	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
87	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
88	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
89	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
90	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo

ES 2 400 695 T3

91	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
92	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
93	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
94	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
95	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
96	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
97	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
98	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
99	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
100	2-piridina	fenilo	H	m-C(O)NH-	metilo o ciclopropilo
101	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
102	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
103	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
104	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
105	morfolin-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
106	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
107	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
108	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
109	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
110	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
111	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
112	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
113	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
114	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
115	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	etilo
116	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	etilo
117	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	etilo
118	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	etilo
119	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
120	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
121	2-piridina	fenilo	H	m-C(O)NH-	etilo
122	1-morfolinilo	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
123	1-piperazinilo	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
124	1-piperidinilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
125	ciclohexil-N-	6-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo

126	morfolin-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
127	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
128	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
129	3-OH-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
130	3-amido-1-pirrolidinilo	6-OCH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
131	3-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
132	4-amido-1-piperidinilo	2-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
133	4N-CH ₃ -1-piperizinilo	4-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
134	2-Cl-fenilo	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
135	2-CH ₃ -fenilo	6-F-fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
136	4-CH ₃ -fenilo	2-tiofeno	H	m-C(O)NH-	propilo
137	4-Cl-fenilo	3-tiofeno	H	m-C(O)NH-	propilo
138	3-Cl-fenilo	2-piridina	H	m-C(O)NH-	propilo
139	3-CH ₃ -fenilo	3-piridina	H	m-C(O)NH-	propilo
140	2-tiofeno	2-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
141	3-tiofeno	4-CH ₃ -fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
142	2-piridina	fenilo	H	m-C(O)NH-	propilo
143	4-F-fenilo	H	CH ₃	m-C(O)NH-	ciclopropilo

Aunque los ejemplos descritos anteriormente proporcionan procedimientos para sintetizar compuestos de fórmula I, pueden utilizarse otros métodos para preparar tales compuestos. Pueden usarse métodos que incluyen el uso de grupos protectores. Particularmente, si uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, están protegidos o necesitan protegerse para preparar los compuestos de la invención, porque no se pretende que participen en una reacción específica o en la transformación química, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores utilizados normalmente en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente susceptibles a los reactivos y/o condiciones de la reacción.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales de interés frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que ellos mismos se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, a eliminación, realizada normalmente mediante solvólisis, reducción, fotólisis u otros métodos de eliminación tal como mediante actividad enzimática, en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas. Debe apreciarse que los grupos protectores no deben estar presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones descritas en el presente documento.

Las protecciones de los grupos funcionales mediante grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de eliminación (comúnmente denominadas "desprotección") se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia habituales, tales como J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, Londres y Nueva York (1973), en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York (1981), en *The Peptides*, volumen 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, Londres y Nueva York (1981), en *Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine (Amino Acids, Peptides, Proteins)*, Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea (1982), y en Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

También pueden llevarse a cabo procedimientos sintéticos en los que los grupos funcionales de compuestos de

partida, que no se pretende que participen en la reacción, pueden estar presentes de forma desprotegida sin la etapa añadida de proteger ese grupo mediante, por ejemplo, uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente o enseñados en las referencias anteriores.

5 Pueden prepararse sales de un compuesto de la invención que tienen un grupo formador de sal de manera convencional o de manera conocida para el experto en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de la invención mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo un dihalogenuro) también puede convertirse en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo calentando como un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde 50°C hasta 170°C, expulsando una molécula del ácido por molécula del compuesto.

10 Las sales ácidas habitualmente pueden convertirse en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Formas de sal y su preparación a modo de ejemplo se describen en el presente documento en la sección de definiciones de la solicitud.

15 Todos los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción conocidas, ventajosamente en las descritas en el presente documento, o bien en ausencia o bien en presencia (habitualmente) de disolventes o diluyentes. Tal como se aprecia por los expertos habituales en la técnica, los disolventes deben ser inertes con respecto a, y deben poder disolverse en, los materiales de partida y otros reactivos usados. Los disolventes deben poder solubilizar los reactivos parcial o completamente en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o agentes de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, normalmente intercambiadores catiónicos por ejemplo en la forma H⁺. La capacidad del disolvente para permitir y/o influir en el progreso o la velocidad de la reacción depende generalmente del tipo y de las propiedades del/de los disolvente(s), de las condiciones de reacción incluyendo temperatura, presión, condiciones atmosféricas tales como en una atmósfera inerte bajo argón o nitrógeno, y concentración, y de los propios reactivos.

20 Los disolventes adecuados para realizar reacciones para sintetizar compuestos de la invención incluyen, sin limitación, agua; ésteres, incluyendo alcanosatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo, EtOAc; éteres incluyendo éteres alifáticos, por ejemplo, Et₂O y dimetil éter de etilenglicol o éteres cíclicos, por ejemplo, THF; hidrocarburos aromáticos líquidos, incluyendo benceno, tolueno y xileno; alcoholes, incluyendo MeOH, EtOH, 1-propanol, IPOH, n-butanol y t-butanol; nitrilos incluyendo CH₃CN; hidrocarburos halogenados, incluyendo CH₂Cl₂, CHCl₃ y CCl₄; amidas de ácido incluyendo DMF; sulfóxidos, incluyendo DMSO; bases, incluyendo bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina; ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos alcanocarboxílicos inferiores, por ejemplo, AcOH; ácidos inorgánicos incluyendo HCl, HBr, HF, H₂SO₄ y similares; anhídridos de ácido carboxílico, incluyendo anhídridos de alcanocácido inferior, por ejemplo, anhídrido acético; hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, incluyendo ciclohexano, hexano, pentano, isopentano y similares, y mezclas de estos disolventes, tales como combinaciones de disolvente puramente orgánico, o combinaciones de disolvente que contiene agua por ejemplo, disoluciones acuosas. Estos disolventes y mezclas de disolvente también pueden usarse en "el desarrollo" de la reacción así como en el procesamiento de la reacción y/o el aislamiento del/de los producto(s) de reacción, tal como en cromatografía.

30 Los materiales de partida de la invención, o bien se conocen, están disponibles comercialmente, o bien pueden sintetizarse en analogía a o según métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. Al sintetizar los materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Los grupos protectores, su introducción y eliminación se describieron anteriormente.

35 Los compuestos de la presente invención pueden presentar, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o una base ópticamente activos. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y luego la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida por liberación de las bases ópticamente activas a partir de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarlos para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos de la invención ópticamente activos pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden producirse como racematos y mezclas racémicas, mezclas escalémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de este tipo de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

- 5 Los compuestos de esta invención también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas del doble enlace cis- o trans- o E- o Z-. Todas las formas isoméricas de este tipo de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención.

10 Los sustituyentes en restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) pueden unirse a átomos específicos, mediante lo cual se pretende que se fijen a ese átomo, o pueden permanecer sin unirse a un átomo específico, mediante lo cual se pretende que se unan a cualquier átomo disponible que no esté ya sustituido por un átomo distinto de H (hidrógeno).

- 15 Los compuestos de esta invención pueden contener sistemas de anillos heterocíclicos unidos a otro sistema de anillo. Tales sistemas de anillos heterocíclicos pueden unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo en el sistema de anillo.

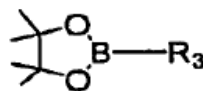
20 Alternativamente, un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento puede sintetizarse según cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. En los procedimientos descritos en el presente documento, las etapas pueden realizarse en un orden alternativo y pueden estar precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Los procedimientos pueden usar adicionalmente condiciones de reacción apropiadas, incluyendo disolventes inertes, reactivos adicionales, tales como bases (por ejemplo, LDA, DIEA, piridina, K_2CO_3 y similares), catalizadores y formas de sal de los anteriores. Los productos intermedios pueden aislarse o prepararse *in situ*, con o sin purificación. Se conocen métodos de purificación en la técnica e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y gaseosa y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares. Las condiciones de reacciones tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiente) se conocen en la técnica y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

30 Tal como puede apreciar el experto en la técnica, los esquemas sintéticos anteriores no pretenden comprender una lista exhaustiva de todos los medios mediante los que pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Métodos adicionales serán evidentes para los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas descritas anteriormente pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Transformaciones químicas sintéticas y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos inhibidores descritos en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas tal como se describen en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky and A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); and L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995).

40 Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona un método de obtención de un compuesto de fórmula I, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7,



45 en el que A^1 , A^2 , R^1 , R^2 y R^4 son como se definen en el presente documento y X es un halógeno, tal como



bromo, con un ácido borónico que tiene una fórmula general en la que R^3 es como se define en

el presente documento, para obtener un compuesto de fórmula 1.

Los compuestos de la invención pueden modificarse añadiendo funcionalidades apropiadas para potenciar propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones se conocen en la técnica e incluyen las que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción. A modo de ejemplo, un compuesto de la invención puede modificarse para incorporar un grupo hidrófobo o resto "graso" en un intento por potenciar el paso del compuesto a través de una membrana hidrófoba, tal como una pared celular.

Estas descripciones detalladas caen dentro del alcance y sirven para ejemplificar, los procedimientos sintéticos generales descritos anteriormente que forman parte de la invención. Estas descripciones detalladas se presentan sólo con fines ilustrativos y no se pretenden como una restricción en el alcance de la invención.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención (fórmula I) varían con el cambio estructural, en general, la actividad que tienen los compuestos de fórmula I puede demostrarse tanto *in vitro* como *in vivo*. Particularmente, las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos *in vitro*. Los siguientes ensayos farmacológicos a modo de ejemplo se han llevado a cabo con los compuestos según la invención. Se encontró que los compuestos de la invención inhiben la actividad de diversas enzimas cinasas, incluyendo, sin limitación, el receptor cinasa de p38 a dosis menores de 25 μM .

Evaluación biológica

Los siguientes ensayos se usaron para caracterizar la capacidad de los compuestos de la invención de inhibir la producción de TNF- α e IL-1- β . El segundo ensayo puede usarse para medir la inhibición de TNF- α y/o IL-1- β en ratones tras la administración oral de los compuestos de prueba. El tercer ensayo, un ensayo *in vitro* de la inhibición de la unión de glucagón, puede usarse para caracterizar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la unión de glucagón.

Ensayo de producción de TNF por monocitos activados por lipopolisacáridos

Aislamiento de monocitos

Se evaluaron los compuestos de prueba *in vitro* para determinar la capacidad de inhibir la producción de TNF por monocitos activados con lipopolisacárido bacteriano (LPS). Se obtuvieron leucocitos de una fuente residual recién preparada (un subproducto de plaquetoféresis) de un banco de sangre local y se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) mediante centrifugación en gradiente de densidad en Ficol-Paque Plus (Pharmacia). Se suspendieron las PBMC a $2 \times 10^6/\text{ml}$ en DMEM complementado para contener FCS al 2%, 10 mM, glutamato 0,3 mg/ml, penicilina G 100 U/ml y sulfato de estreptomina 100 mg/ml (medios completos). Se sembraron células en placas de cultivo de 96 pocillos (200 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$) Falcon de fondo plano, y se cultivaron durante la noche a 37°C y CO₂ al 6%. Se eliminaron las células no adherentes lavando con 200 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ de medio recién preparado. Se rellenaron los pocillos que contenían células adherentes (~70% de monocitos) con 100 μl de medio recién preparado.

Preparación de disoluciones madre del compuesto de prueba

Se disolvieron compuestos de prueba en DMZ. Se prepararon disoluciones madre de compuesto a una concentración inicial de 10 - 50 μM . Se diluyeron disoluciones madres inicialmente hasta 20 - 200 μM en medios completos. Entonces se prepararon nueve diluciones en serie dos veces de cada compuesto en medio completo.

Tratamiento de células con compuestos de prueba y activación de producción de TNF con lipopolisacáridos.

Se añadieron cien microlitros de cada dilución de compuesto de prueba a pocillos de microtitulación que contenían monocitos adherentes y 100 μl de medio completo. Se cultivaron los monocitos con compuestos de prueba durante 60 min., tiempo en el que se añadieron 25 μl de medio completo que contenía lipopolisacárido 30 ng/ml de *E. coli* K532 a cada pocillo. Se cultivaron las células unas 4 h adicionales. Entonces se retiraron los sobrenadantes del cultivo y se cuantificó la presencia de TNF en los sobrenadantes usando un ELISA.

ELISA de TNF

Se recubrieron placas de ELISA Corning High Binding de 96 pocillos de fondo plano, durante la noche (4°C) con 150 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ de Acm anti-TNF- α humano de ratón 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (R&D Systems n.º MAB210). Entonces se bloquearon los pocillos durante 1 h a temperatura ambiente con 200 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$ de tampón ELISA libre de CaCl₂ complementado para contener BSA 20 mg/ml (tampón de ELISA patrón: 20 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 2 mM, timerosal 0,15 mM, pH 7,4). Se lavaron las placas y se rellenaron con 100 μl de sobrenadante de prueba (diluido 1:3) o patrones. Los patrones consistían de once diluciones en serie de 1,5 veces a partir de una disolución madre de TNF recombinante humano 1 ng/ml (R&D Systems). Se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 1 h en un agitador orbital (300

rpm), se lavaron y se rellenaron con 100 μ l/pocillo de anticuerpo anti-TNF- α humano de cabra 0,5 μ g/ml (R&D Systems n.º AB-210-NA) biotinilado en una razón 4:1. Se incubaron las placas durante 40 min., se lavaron y se rellenaron con 100 μ l/pocillo de estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina (Jackson ImmunoResearch n.º 016-050-084) a 0,02 μ g/ml. Se incubaron las placas 30 min., se lavaron y se rellenaron con 200 μ l/pocillo de fosfato de p-nitrofenilo 1 mg/ml. Tras 30 min., se leyeron las placas a 405 nm en un lector de placas V_{max} .

Análisis de datos

Los datos de la curva patrón se ajustaron a un polinomio de segundo orden y las concentraciones de TNF- α desconocidas se determinaron a partir de su DO resolviendo esta ecuación para determinar la concentración. Entonces se representaron las concentraciones de TNF frente a la concentración del compuesto de prueba usando un polinomio de segundo orden. Entonces se usó esta ecuación para calcular la concentración de los compuestos de prueba que provocó una reducción del 50% en la producción de TNF.

También puede mostrarse que los compuestos de la invención inhiben la liberación inducida por LPS de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 a partir de monocitos midiendo las concentraciones de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 mediante métodos bien conocidos para los expertos en la técnica. De una manera similar al ensayo descrito anteriormente incluyendo la liberación de TNF- α inducida por LPS a partir de monocitos, también puede mostrarse que los compuestos de esta invención inhiben la liberación inducida por LPS de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 a partir de monocitos midiendo concentraciones de IL-1 β , IL-6 y/o IL-8 mediante métodos bien conocidos para los expertos en la técnica. Por tanto, los compuestos de la invención pueden disminuir niveles elevados de niveles de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8. Reducir niveles elevados de estas citocinas inflamatorias hasta niveles basales o más bajos es favorable para controlar, ralentizar la progresión y aliviar muchos estados patológicos. Todos los compuestos son útiles en los métodos de tratar estados patológicos en los que TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 desempeñan un papel en toda la definición de enfermedades mediadas por TNF- α descritas en el presente documento.

Ensayo de producción de TNF en células THP1 activada por lipopolisacáridos

Se resuspenden células THP1 en medios THP1 recién preparados (RPMI 1640, FBS inactivado por calor al 10%, 1XPGS, 1XNEAA, más β ME 30 μ M) a una concentración de 1×10^6 /ml. Se siembran cien microlitros de células por pocillo en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos de poliestireno. Se prepara un microgramo por ml de LPS bacteriano en medios THP1 y se transfiere a los pocillos. Se disuelven compuestos de prueba en DMSO al 100% y se diluyen en serie tres veces en una placa de microtitulación de 96 pocillos de polipropileno (placa de fármaco). Los pocillos control HI y control LO contienen sólo DMSO. Se transfiere un microlitro de compuesto de prueba de la placa de fármaco seguido por 10 μ l de LPS a la placa de célula. Se inducen las células tratadas a sintetizar y secretar TNF- α a 37°C durante 3 h. Se transfieren cuarenta microlitros de medios acondicionados a una placa de propileno de 96 pocillos que contiene 110 μ l de tampón ECL (Tris-HCl 50 mM pH 8,0, NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, NaN_3 al 0,05% y FBS al 1%) complementados con Ac monoclonal MAB610 0,44 nM (R&D Systems), Ac policlonal rutenilado AF210NA 0,34 nM (R&D Systems) y anticuerpo anti-ratón M280 Dynabeads 44 μ g/ml de oveja (Dyna). Tras una incubación de 2 h a temperatura ambiente con agitación, se lee la reacción en el instrumento M8 de ECL (IGEN Inc.). Se aplica una tensión baja a los complejos inmunitarios de TNF- α rutenilados, que en presencia de TPA (el principio activo en Origo), da como resultado una reacción redox cíclica que genera luz a 620 nm. La cantidad de TNF- α secretado en presencia del compuesto en comparación con en presencia de vehículo DMSO sólo (control HI) se calcula usando la fórmula: % de control (POC) = (cpd-LO promedio)/(HI promedio-LO promedio)*100. Los datos (que consisten en POC y concentración de inhibidor en μ M) se ajustan a una ecuación de 4 parámetros (y = A + ((B-A)/(1 + ((x/C)^D))), donde A es el valor de y (POC) mínimo, B es el valor máximo de y (POC), C es la x (concentración de cpd) en el punto de inflexión y D es el factor pendiente) usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenburg-Marquardt.

Los compuestos de los ejemplos 1-15 mostraron actividades en el ensayo de liberación de TNF de células THP con valores de CI_{50} de 2,5 μ M o menos. De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos de los ejemplos 3, 5-11 y 13-15 mostraron actividades en el ensayo de liberación de TNF de células THP con valores de CI_{50} de 1,0 μ M o menos. De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos de los ejemplos 3, 5-6, 8-11 y 13-14 mostraron actividades en el ensayo de liberación de TNF de células THP con valores de CI_{50} de 100 nM o menos. De los compuestos sometidos a prueba, los compuestos de los ejemplos 3, 6 y 13-14 exhibieron actividades en el ensayo de liberación de TNF de células THP con valores de CI_{50} de 10 nM o menos.

Inhibición de la producción de TNF- α inducida por LPS en ratones

Se administra a ratones DBA/1 LACJ macho vehículo o compuestos de prueba en un vehículo (consistiendo el vehículo en tragacanto al 0,5% en HCl 0,03 N) 30 minutos antes de la inyección de lipopolisacárido (2 mg/Kg, i.v.). Noventa minutos tras la inyección de LPS, se recoge sangre y se analiza el suero mediante ELISA para determinar los niveles de TNF- α .

Los compuestos de la invención pueden mostrar que tienen propiedades antiinflamatorias en modelos animales de inflamación, incluyendo edema de pata inducido por carragenano, artritis inducida por colágeno y artritis inducida por

adyuvante, tales como el modelo de edema de pata inducido por carragenano (C. A. Winter *et al* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1962) vol 111, pág. 544; K. F. Swingle, en R. A. Scherrer and M. W. Whitehouse, Eds., Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, Vol. 13-II, Academic, Nueva York, 1974, pág. 33) y artritis inducida por colágeno (D. E. Trentham *et al* J. Exp. Med. (1977) vol. 146, pág. 857; J. S. Courtenay, Nature (New Biol.) (1980), Vol 283, pág. 666).

Examen de unión de ¹²⁵I-glucagón con células CHO/hGLUR

El ensayo se describe en el documento WO 97/16442.

Reactivos

- Los reactivos pueden prepararse tal como sigue: (a) preparar o-fenantrolina 1 M nueva (Aldrich) (etanol 198,2 mg/ml); (b) preparar DTT 0,5 M nuevo (Sigma); (c) Mezcla de inhibidor de proteasa (1000X): 5 mg de leupeptina, 10 mg de benzamidina, 40 mg de bacitracina y 5 mg de inhibidor de tripsina en semilla se soja por ml de DMSO y almacenar alícuotas a -20°C; (d) glucagón humano 250 µM (Peninsula): solubilizar un vial de 0,5 mg en 575 µl de ácido acético 0,1 N (1 µl produce una concentración final de 1 µM en ensayo para unión no específica) y almacenar en alícuotas a -20°C; (e) Tampón de ensayo: Tris 20 mM (pH 7,8), DTT 1 mM y o-fenantrolina 3 mM; (f) tampón de ensayo con BSA al 0,1% (para dilución del marcador sólo; 0,01% final en ensayo): 10 µl de BSA al 10% (inactivado por calor) y 990 µl de tampón de ensayo; (g) ¹²⁵I-glucagón (NEN, grado de receptor, 2200 Ci/mmol): diluir hasta 50.000 cpm/25 µl en tampón de ensayo con BSA (aproximadamente 50 pM de concentración final en el ensayo).

Recogida de las células CHO/hGLUR para el ensayo

1. Eliminar los medios del matraz confluyente, luego aclarar una vez cada uno con PBS (libre de Ca, Mg) y fluido de disociación libre de enzimas (Specialty Media, Inc.).
2. Añadir 10 ml de fluido de disociación libre de enzimas y mantener durante aproximadamente 4 min. a 37°C.
3. Liberar las células golpeando suavemente, triturar, tomar una alícuota para contar y centrifugar el resto durante 5 min. a 1000 rpm.
4. Resuspender el sedimento en tampón de ensayo a 75000 células por 100 µl.

Pueden usarse preparaciones de membrana de células CHO/hGLUR en lugar de células enteras en el mismo volumen de ensayo. La concentración de proteína final de una preparación de membrana se determina de manera discontinua.

Ensayo

- La determinación de la inhibición de unión de glucagón puede llevarse a cabo midiendo la reducción de la unión de ¹²⁵I-glucagón en presencia de compuestos de fórmula I. Los reactivos se combinan tal como sigue:

	Compuesto/ vehículo	Glucagón 250 µM	¹²⁵ I-Glucagón	Células CHO/hGLUR
Unión total	-/5 µl	-	25 µl	100 µl
+ Compuesto	5 µl/-	-	25 µl	100 µl
Unión no específica	-/5 µl	1 µl	25 µl	100 µl

- Se incuba la mezcla durante 60 min. a 22°C en un agitador a 275 rpm. Se filtra la mezcla sobre filtermat GF/C (polietilimina al 0,5% (PEI)) previamente empapado usando un colector Innotech o colector Tomtec con cuatro lavados de tampón Tris 20 mM (pH 7,8) enfriado con hielo. Se determina la radiactividad en los filtros mediante un contador de centelleo gamma.

Los compuestos de los ejemplos 1-15 mostraron actividades en el ensayo de monocitos (liberación de TNF inducida por LPS) con valores de CI₅₀ de 25 µM o menos.

Indicaciones

- Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para la prevención o el tratamiento de inflamación y enfermedades relacionadas. En una realización de la invención, se proporciona un compuesto para su uso en el

tratamiento de un trastorno relacionado con una enzima proteína cinasa en un sujeto, comprendiendo el compuesto para su uso administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de fórmula I. En otra realización, la enzima cinasa es p38.

5 Basándose en la capacidad para modular cinasas que afectan a la producción de citocinas proinflamatorias, los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y la terapia de enfermedades mediadas por citocinas. Particularmente, estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células β pancreáticas, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, anafilaxis, dermatitis por contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por isquemia/reperfusión, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a infección por VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, virus herpes o herpes zóster, o cualquier combinación de los mismos, en un sujeto.

10 Un ejemplo de un trastorno relacionado con inflamación es (a) inflamación sinovial, por ejemplo, sinovitis, incluyendo cualquiera de las formas particulares de sinovitis, en particular bursitis y sinovitis purulenta, siempre y cuando no esté inducida por cristales. Tal inflamación sinovial puede por ejemplo, ser consecuencia de o estar asociada con enfermedad, por ejemplo artritis, por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide o artritis deformante. La presente invención puede aplicarse adicionalmente al tratamiento sistémico de la inflamación, por ejemplo enfermedades o estados inflamatorios, de las articulaciones o del aparato locomotor en la región de las inserciones tendinosas y las vainas tendinosas. Tal inflamación puede ser, por ejemplo, consecuencia de o puede estar asociada con una enfermedad o adicionalmente (en un sentido más amplio de la invención) con una intervención quirúrgica, incluyendo, en particular estados tales como endopatía de inserción, síndrome miofascial y tendomiosis. La presente invención puede aplicarse además al tratamiento de la inflamación, por ejemplo enfermedad o estado inflamatorio, de tejidos conectivos incluyendo dermatomiositis y miositis.

15 Los compuestos de la invención también pueden usarse como agentes activos contra estados patológicos tales como artritis, aterosclerosis, psoriasis, hemangiomas, angiogénesis miocárdica, lesiones coronarias y cerebrales colaterales, angiogénesis límbica isquémica, cicatrización de heridas, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por *Helicobacter*, fracturas, fiebre por arañazo de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como las asociadas con retinopatía diabética o degeneración macular.

20 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con la proteína tirosina cinasa, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesite del mismo al menos un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación pueden emplearse con los compuestos inventivos en los usos presentes. En los usos de la presente invención, otro(s) agente(s) terapéutico(s) de ese tipo pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración del/de los compuesto(s) de la presente invención.

25 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados tales como dermatitis atópica mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, que es un inhibidor de la proteína tirosina cinasa, a un paciente, necesite o no tal tratamiento.

30 En aún otra realización, los compuestos son útiles para disminuir el nivel de, o disminuir las concentraciones plasmáticas de, uno o más de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en un sujeto, generalmente un mamífero y normalmente un ser humano.

35 En aún otra realización, los compuestos son útiles para tratar un trastorno doloroso en un sujeto, que es normalmente un ser humano mediante la administración al sujeto de una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto según la fórmula I.

40 Además de ser útiles para el tratamiento humano, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, animales incluyendo caballos, perros y gatos pueden tratarse con compuestos proporcionados por la invención.

Formulaciones y compuestos para su uso

45 Se pretende que el tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento también incluya la administración terapéutica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los dos a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que puede necesitar tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, para el dolor, inflamación y similares. El tratamiento también abarca la administración profiláctica de un compuesto de la invención, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los dos a un sujeto

(es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano). Generalmente, el sujeto se diagnostica inicialmente por un médico licenciado y/o un profesional sanitario autorizado y se sugiere, recomienda o receta un régimen para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico por medio de la administración del/de los compuesto(s) o composiciones de la invención.

5 La cantidad de compuesto(s) que se administra(n) y el régimen de dosificación para tratar enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, cáncer y/o hiperglucemia con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración, y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera
10 rutinaria usando métodos habituales. Una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, más ventajosamente de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg, incluso más ventajosamente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg, e incluso más ventajosamente entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada, y debe ser útil para todos los compuestos para el uso dado a conocer en el presente documento. La
15 dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención sólo, en los compuestos para el uso descrito, el compuesto administrado normalmente estará presente como un principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, en otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un
20 compuesto de esta invención en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, que incluye diluyentes, excipientes, adyuvantes y similares (denominados colectivamente en el presente documento materiales "portadores") tal como se describe en el presente documento, y, si se desea, otros principios activos. Una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la invención. Una cantidad de dosificación eficaz de un
25 compuesto de la invención incluye una cantidad menor que, igual a o mayor que una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tal como en comprimidos, cápsulas y similares, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternativamente, una composición farmacéutica de múltiples dosis, tal como polvos, líquidos y similares, en las que una cantidad eficaz del compuesto se administra mediante la administración de una parte de la composición.

El/los compuesto(s) de la presente invención puede(n) administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en
30 forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento que se pretende. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, vía mucosa, vía tópica, vía rectal, vía pulmonar tal como mediante pulverizador para inhalación, o por vía parenteral incluyendo vía intravascular, vía intravenosa, vía intraperitoneal, vía subcutánea, vía intramuscular, vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores ,
35 adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se realiza preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de unidades de dosificación de este
40 tipo son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, ventajosamente de desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, y normalmente de desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y de otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos y prácticas de rutina.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención habitualmente se combinan con uno o más
45 adyuvantes o "excipientes" apropiados para la vía de administración indicada. Si se administra por vía oral por dosis, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquil ésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sódicas y cálcica de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s)
50 puede(n) prepararse en comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para la administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, píldoras, comprimidos, cápsulas de gelatina de cubierta blanda o dura, trociscos, formas que pueden disolverse por vía oral y formulaciones de liberación retardada o controlada de las mismas. Particularmente, las formulaciones en cápsula o comprimido pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa,
55 como una dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

En el caso de la psoriasis y otros estados de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención al área afectada de dos a cuatro veces al día. Las formulaciones adecuadas para la
60 administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, pastas, suspensiones y similares) y gotas adecuadas para la administración al ojo, oreja o nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la

administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender como mucho el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1 % hasta el 1 % de la formulación.

5 Cuando se formula en una pomada, los principios activos pueden emplearse o bien con una base de pomada de parafina o miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema incluye, por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de potenciadores de la penetración dérmica de este tipo incluyen DMSO y análogos relacionados.

10 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se realizará usando un parche o bien del tipo de reservorio y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquiera de los dos casos, el agente activo se administra de manera continua desde el reservorio o microcápsulas a través de una membrana al interior del adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede actuar como membrana.

15 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de componentes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) componen la así llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la así llamada base de la pomada emulsionante, que forma la fase aceitosa dispersa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para el uso en la formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo sólo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

20 La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de aceites que van a usarse probablemente en formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y que sea lavable con consistencia adecuada para impedir el escape desde los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades que se requieran. Alternativamente, pueden usarse lípidos de punto de fusión elevado tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

30 Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones isotónicas para inyección estéril acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o usando otros agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir Captisol), solubilización de codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).

40 La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

45 El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un

inhalador incluyendo aerosol en polvo seco.

Los supositorios para la administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

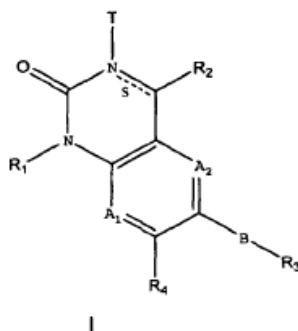
- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones etc. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.
- 10 Por consiguiente, en aún otra realización de la presente invención, se proporciona un método de fabricación de un medicamento, para el tratamiento de una variedad de enfermedades y estados, incluyendo pero sin limitarse a inflamación, comprendiendo el método combinar una cantidad de un compuesto según la fórmula I con un portador farmacéuticamente aceptable para fabricar el medicamento.

Combinaciones

- 15 Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como el agente farmacéutico activo sólo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o conjuntamente con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente a diferentes tiempos, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una composición individual.
- 20 La expresión "co-terapia" (o "terapia de combinación"), para definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende que abarque la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos benéficos de la combinación de fármaco, y se pretende que también abarque la co-administración de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula individual que tiene una razón fija de estos agentes activos o en cápsulas separadas, múltiples para cada agente.
- 25 Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede realizarse conjuntamente con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, cáncer, y/o hiperglucemia.
- 30 Si se formula como una dosis fija, tal combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptables. Los compuestos de fórmulas I y II también pueden administrarse secuencialmente con agentes antiinflamatorios conocidos cuando una combinación de la formulación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse tanto antes, simultáneamente con o tras la administración del agente antiinflamatorio conocido.
- 35 Los compuestos de la invención también pueden usarse en co-terapias con agentes antineoplásicos tales como otros inhibidores de cinasa, incluyendo inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, AINES, miméticos de SOD o inhibidores $\alpha_v\beta_3$.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 s es un doble enlace cuando T está ausente o s es un enlace sencillo cuando T es R¹ o H;

cada uno de A¹ y A², independientemente, es CR⁵ o N;

B es un enlace directo o -N(R⁶)-;

T está ausente, es R¹ o H;

10 R¹ es -C(R⁷R⁷)_nX o -C(R⁷R⁸)_nX, en las que n es 0, 1 ó 2 y X es NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, OC(O)R⁷, COOR⁷, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(S)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), OC(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), OC(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes de R⁷, R⁸ o R⁹;

20 R² es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁸ o R⁹;

25 R³ es un sistema de anillo monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando sustituido dicho sistema de anillo independientemente con uno o más sustituyentes de R⁹, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, OR⁷, SR⁷, OR⁸, SR⁸, C(O)R⁷, C(S)R⁷, C(NCN)R⁷, C(O)R⁸, C(S)R⁸, C(NCN)R⁸, OC(O)R⁷, COOR⁷, OC(O)R⁸, COOR⁸, C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, C(O)C(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(S)R⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷(COOR⁷), OC(O)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, NR⁷(COOR⁸), OC(O)NR⁷R⁸, S(O)₂R⁷, S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸ o NR⁷S(O)₂R⁸; e incluyendo dicho sistema de anillo al menos un sustituyente de C(O)NR⁷R⁷, C(S)NR⁷R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(S)NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(S)R⁸, NR⁷(CO)NR⁷R⁷, NR¹⁰(CO)NR¹⁰R¹¹, NR⁷C(S)NR⁷R⁷, NR⁷C(S)NR⁷R⁸, S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁸, NR⁷S(O)₂R⁷ o NR⁷S(O)₂R⁸;

35 R⁴ es H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

40 cada R⁵ es, independientemente, H, halo, haloalquilo, NO₂, CN, OR⁷, SR⁷, NR⁷R⁷, NR⁷R⁸, C(O)R⁷, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ o alquinilo C₂₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

R⁶ es H, CN o alquilo C₁₋₁₀, comprendiendo opcionalmente cada uno de alquilo C₁₋₁₀ 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R⁹;

5 R^7 es H, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} o alquino C_{2-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} y alquino C_{2-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $COOR^8$, $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^8R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $NR^9(COOR^8)$, $NR^9(COOR^9)$, $OC(O)NR^8R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^9$, R^8 o R^9 ;

10 R^8 es un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando opcionalmente sustituido cada anillo de cada sistema de anillo independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

15
20 alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

25 R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , oxo, acetilo, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando opcionalmente sustituido cada uno de alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillo independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo,

siempre que cuando T no está ausente, entonces uno de R^1 y T es H.

- 35 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que s es un doble enlace y T está ausente.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que s es un enlace sencillo y T es H.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A^1 es N.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B es un enlace directo.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

40 A^1 es CR^5 o N;

A^2 es CR^5 ; y

R^3 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo o bencimidazolilo.

- 45 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es H o alquilo C_{1-10} .
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es H o alquilo C_{1-10} .
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es un sistema de anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahydrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho sistema de anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^7 , R^8 , R^9 , oxo, OR^7 , SR^7 , $C(O)R^7$, NR^7R^8 , NR^7R^9 , OR^8 , SR^8 , $C(O)R^8$, $COOR^7$, $OC(O)R^7$, $COOR^8$, $OC(O)R^8$, $C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^9$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)NR^7R^8$,

50

$\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ o $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

A^1 es CR^5 o N;

A^2 es CR^5 ;

5 R^1 es un sistema de anillo seleccionado de fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando dicho sistema de anillo
10 opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^7 , R^8 , R^9 , oxo, OR^7 , SR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, NR^7R^7 , NR^7R^8 , OR^8 , SR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, COOR^8 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, COOR^8 , $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ o $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^2 es H o alquilo C_{1-10} ;

15 R^3 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo o bencimidazolilo, estando dicho R^3 sustituido con un sustituyente de $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{NR}^7\text{C}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^7$ o $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ y 0-3 sustituyentes de R^9 ;

R^4 es H o alquilo C_{1-10} ;

R^5 es H o alquilo C_{1-10} ;

R^6 es H o alquilo C_{1-10} ;

25 R^7 es H, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} , comprendiendo opcionalmente cada uno del alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-10} 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y estando opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, COOR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, COOR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9(\text{COOR}^8)$, $\text{NR}^9(\text{COOR}^9)$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, R^8 o R^9 ;

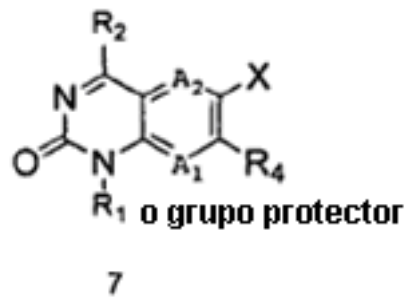
30 R^8 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, isoquinazolinilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, dioxozinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, estando cada uno opcionalmente sustituido independientemente con
35 1-3 sustituyentes de R^9 , oxo, NR^9R^9 , OR^9 , SR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, COOR^9 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, o un anillo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado o insaturado de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ;

40 alternativamente, R^7 y R^8 tomados juntos forman un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 7-10 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N o S, y estando el anillo opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes de R^9 ; y

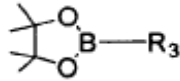
45 R^9 es H, halo, haloalquilo, CN, OH, NO_2 , NH_2 , acetilo, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} o un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 6-12 miembros o tricíclico de 7-14 miembros, saturado o parcial o completamente insaturado, estando formado dicho sistema de anillo de átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando opcionalmente sustituido cada uno de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , alquilamino C_{1-10} , dialquilamino C_{1-10} , alcoxilo C_{1-10} , tioalcoxilo C_{1-10} y el anillo de dicho sistema de anillo
50 independientemente con 1-3 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NO_2 , NH_2 , OH, oxo, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamina, dimetilamina, etilamina, dietilamina, propilamina, isopropilamina, dipropilamina, diisopropilamina, bencilo o fenilo.

11. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

- N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2-metilfenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinazolinil)benzamida;
 3-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinazolinil)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 4-(6-(5-((ciclopropilamino)carbonil)-2-metilfenil)-2-oxo-3,4-dihidro-1(2H)-quinazolinil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo ;
- 5 N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinazolinil)benzamida;
 3-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 3-(1-(2-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinazolinil)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinazolinil)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(1-(2-(4-morfolinil)etil)-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinazolinil)benzamida;
- 10 N-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidro-6-quinazolinil)benzamida; y
 4-(6-(5-((ciclopropilamino)carbonil)-2-metilfenil)-2-oxo-1(2H)-quinazolinil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo.
12. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
- 15 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la actividad de p38 en un sujeto.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de la inflamación en un sujeto.
- 20 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células β pancreáticas, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, anafilaxis, dermatitis por contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por isquemia/reperfusión, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a infección por VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, virus herpes, herpes zóster o una combinación de los mismos en un sujeto.
- 25 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en la reducción de las concentraciones plasmáticas de cualquiera o ambos de TNF-a o IL-1 en un sujeto.
- 30 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en el tratamiento de un trastorno de dolor en un sujeto.
- 35 18. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la actividad de p38 en un sujeto; para el tratamiento de la inflamación en un sujeto; para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteoporosis, mieloma múltiple, uveítis, leucemia mielógena aguda o crónica, destrucción de células β pancreáticas, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (ARDS), psoriasis, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, colitis ulcerosa, anafilaxis, dermatitis por contacto, asma, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedades de resorción ósea, reacción de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por isquemia/reperfusión, aterosclerosis, traumatismo cerebral, esclerosis múltiple, malaria cerebral, septicemia, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre, mialgias debidas a infección por VIH-1, VIH-2, VIH-3, citomegalovirus (CMV), influenza, adenovirus, virus herpes, herpes zóster o una combinación de los mismos en un sujeto; para reducir las concentraciones plasmáticas de cualquiera o ambos de TNF-a o IL-1 en un sujeto; o para el tratamiento de un trastorno de dolor en un sujeto.
- 40 19. Método de obtención de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar un compuesto 7,
- 45



en el que A¹, A², R¹, R² y R⁴ son tal como se definen en la reivindicación 1 y X es un halógeno, con un ácido



borónico que tiene una fórmula general en la que R³ es tal como se define en la reivindicación 1, para obtener un compuesto según la reivindicación 1.