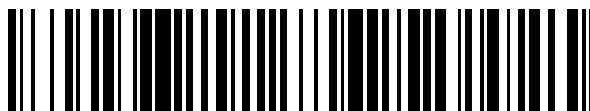


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 354**

51 Int. Cl.:

C07D 237/14 (2006.01)

C07D 237/18 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010 E 10704972 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2398777**

54 Título: **Derivados de pirimidopiridazina útiles como inhibidores de p38 MAPK**

30 Prioridad:

17.02.2009 GB 0902648

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

20.11.2013

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)

Via Palermo, 26/A

43100 Parma, IT

72 Inventor/es:

BESWICK, AMANDA y

WASZKOWYCZ, BOHDAN

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 430 354 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 pirimidopiridazina útiles como inhibidores de p38 MAPK

- 5 Esta invención se relaciona con compuestos y composiciones que son inhibidores de p38 MAPK, útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento, *entre otras*, de enfermedades del tracto respiratorio.

Antecedentes de la invención

- 10 Las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) constituyen una familia de serina/treonina cinasas prolina-dirigida que activan sus sustratos por fosforilación dual. Existen cuatro isoformas humanas conocidas de cinasa p38 MAP, p38 α , p38 β , p38 γ y p38 δ . Las cinasas p38, que se conocen además como proteínas de unión al fármaco antiinflamatorio supresor de citocina (CSBP), proteínas cinasas activadas por estrés (SAPK) y RK, son responsables de fosforilar (Stein y otros, Ann. Rep. Med Chem., 1996, 31, 289-298) y activar los factores de transcripción (tales como ATF-2, MAX, CHOP y C/ERPB) así como otras cinasas (tales como MAPKAP-K2/3 o MK2/3), y se activan en sí mismas por estrés físico y químico (por ejemplo UV, estrés osmótico), citocinas proinflamatorias y lipopolisacárido bacteriano (LPS) (Herlaar E. & Brown Z., Molecular Medicine Today, 1999, 5, 439-447). Los productos de fosforilación de p38 se muestran para mediar la producción de citocinas inflamatorias, que incluyen factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-(IL-)-1, y ciclooxigenasa-2 (COX-2). IL-1 y TNF α se conocen además para estimular la producción de otras citocinas proinflamatorias tales como IL-6 e IL-8.

- 20 IL-1 y TNF α son sustancias biológicas producidas por una variedad de células, tales como monocitos o macrófagos. La IL-1 ha demostrado mediar una variedad de actividades biológicas que se consideran de importancia en la inmunoregulación y otras condiciones fisiológicas tales como la inflamación (por ejemplo Dinarello y otros, Rev. Infect. Disease, 1984, 6, 51). La producción excesiva o no regulada de TNF (particularmente TNF α) se ha implicado para mediar o exacerbar un número de enfermedades, y se cree que el TNF puede provocar o contribuir a los efectos de inflamación en general. IL-8 es un factor quimiotáctico producido por varios tipos de células que incluyen células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales, y queratinocitos. Su producción a partir de células endoteliales se induce por IL-1, TNF, o lipopolisacárido (LPS). IL-8 estimula un número de funciones *in vitro*. Ha demostrado tener propiedades quimioatrayentes para los neutrófilos, linfocitos T y basófilos. El aumento de la producción de IL-8 es además responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio *in vivo*.

- 35 Se espera que la inhibición de la transducción de señales a través de p38, la que adicionalmente a IL-1, TNF e IL-8 descritos anteriormente es requerida también para la síntesis y/o acción de muchas proteínas proinflamatorias adicionales (por ejemplo, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelina), sea un mecanismo muy eficaz para regular la activación excesiva y destructiva del sistema inmune. Esta expectativa se apoya en las potentes y diversas actividades antiinflamatorias descritas para los inhibidores de la cinasa p38 (Badger y otros, J. Pharm. Exp. Thera., 1996, 279, 1453 - 1461; Griswold y otros, Pharmacol. Comm., 1996, 7, 323-229). En particular, inhibidores de la cinasa p38 se han descrito como agentes potenciales para tratar la artritis reumatoide. Adicionalmente a los vínculos entre la activación de p38 y la inflamación crónica y artritis, existen además datos que implica una función para p38 en la patogénesis de las enfermedades respiratorias en particular COPD y asma. Los estímulos estresantes (que incluyen el humo de tabaco, infecciones o productos oxidativos) pueden provocar inflamación en el entorno del pulmón. Los inhibidores de p38 se mostraron para inhibir LPS y TNF- α de las vías respiratorias inducido por ovalbúmina, IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-5 e IL-13 (Haddad y otros, Br. J. Pharmacol., 2001, 132 (8), 1715-1724; Underwood y otros, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. 2000, 279, 895-902; Duan y otros, 2005 Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171, 571-578; Escott y otros Br. J. Pharmacol., 2000, 131, 173-176; Underwood y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 293, 281-288). Además, estos inhiben significativamente la neutrofilia y la liberación de MMP-9 en modelos animales de LPS, ozono o humo de cigarrillo. Existe además un significativo cuerpo de datos preclínicos que destacan los posibles beneficios de la inhibición de la p38 cinasa que pudieran ser relevantes en el pulmón (Lee y otros, Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200). Así, la inhibición terapéutica de la activación de p38 puede ser importante para la regulación de la inflamación de las vías respiratorias.

- 50 La implicación de la vía de la p38MAPK en varias enfermedades ha sido revisada por P. Chopra y otros (Expert Opinion on Investigational Drugs, 2008, 17(10), 1411-1425). Se cree que los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades mediadas por la p38 tales como: asma, broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis, lesión pulmonar aguda y bronquiectasias, hipertensión arterial pulmonar, tuberculosis, cáncer de pulmón, inflamación generalmente (por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino), artritis, neuroinflamación, dolor, fiebre, enfermedades fibróticas, trastorno y enfermedades pulmonares (por ejemplo, lesión alveolar hiperóxica), enfermedades cardiovasculares, lesión por reperfusión post isquémica y insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, apoplejía, isquemia, lesión por reperfusión, lesión por reperfusión renal, edema cerebral, neurotrauma y trauma cerebral, trastornos neurodegenerativos, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad hepática y nefritis, afecciones gastrointestinales, enfermedades ulcerativas, enfermedad de Crohn, enfermedades oftálmicas, afecciones oftalmológicas, glaucoma, lesión aguda del tejido ocular y traumas oculares,

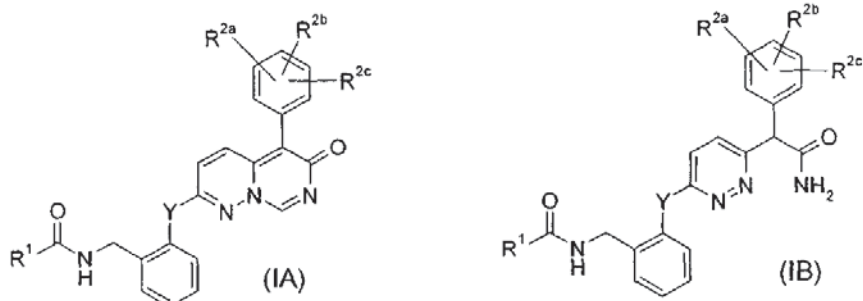
diabetes, nefropatía diabética, afecciones relacionadas con la piel, mialgias debidas a la infección, influenza, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, enfermedad autoinmunitaria, rechazo al injerto, enfermedades de resorción ósea, esclerosis múltiple, soriasis, eczema, trastornos del sistema reproductivo de la mujer, afecciones patológicas (pero no malignas), tales como hemangiomas, angiofibroma de la nasofaringe, y necrosis avascular de los huesos, tumores/neoplasia benigna y maligna que incluyen cáncer, leucemia, linfoma, lupus eritematoso sistémico (SLE), angiogénesis que incluye neoplasia, hemorragia, coagulación, daño por radiación, y/o metástasis. La liberación crónica del TNF activo puede provocar caquexia y anorexia, y el TNF puede ser letal. El TNF se ha implicado en enfermedades infecciosas. Estas incluyen, por ejemplo, la malaria, infección micobacteriana y meningitis. Estas incluyen además infecciones virales, tales como HIV, virus de la influenza, y virus del herpes, que incluyen virus del herpes simple tipo-1 (HSV-1), virus del herpes simple tipo-2 (HSV-2), citomegalovirus (CMV), virus varicela-zoster (VZV), virus de Epstein-Barr, virus de herpes humano-6 (HHV-6), herpesvirus-7 humano (HHV7), herpesvirus-8 humano (HHV-8), pseudorabies y rinotraqueítis, entre otros.

Los inhibidores de la cinasa P38 conocidos se han analizado por G. J. Hanson (Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733) J Hynes y otros (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2005, 5, 967-985), C. Dominguez y otros (Expert Opinions on Therapeutics Patents, 2005, 15, 801-816) y L. H. Pettus & R. P. Wurtz (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 1452-1467). Los inhibidores de p38 que contienen el sistema anular de triazanaftalenona se conocen en la técnica, por ejemplo WO 1998/027098.

Breve descripción de la invención

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno p38 ("p38 MAPK", "p38 cinasa" o "p38"), que incluyen p38 α cinasa, y son inhibidores de la producción de citocina y quimocina que incluyen la producción de TNF α e IL-8. Estos tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas, más particularmente enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD") y asma. Estas son por lo tanto particularmente adecuadas para la administración pulmonar, por inhalación por la nariz o la boca.

De acuerdo con la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (IA) o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



en donde;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} son independientemente seleccionados de H, halógeno y C₁-C₆ alquilo;

Y es -O- o -S(O)_p- en donde p es 0, 1 o 2; y

R¹ es un radical de la Fórmula (IIC)

en donde

T es -N o -CH;

R³ es H o F;

Las subclases actuales preferidas de los compuestos de la invención incluyen: aquellas en donde, en cualquier combinación compatible:

Y es -S-;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son independientemente seleccionados de H, F, y Cl, por ejemplo cuando R^{2a} es H, R^{2b} es 2-cloro o 2-fluoro, y R^{2c} es 6-cloro o 6-fluoro;

R¹ es un radical de la Fórmula (IIC) en donde R³ es flúor;

R¹ es un radical de la Fórmula (IIC) en donde T es -C.

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidopiridazina útiles como inhibidores de p38 mapk

- 5 Esta invención se relaciona con compuestos y composiciones que son inhibidores de p38 MAPK, útiles como agentes antiinflamatorios en el tratamiento, *entre otras*, de enfermedades del tracto respiratorio.

Antecedentes de la invención

- 10 Las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) constituyen una familia de serina/treonina cinasas prolina-dirigida que activan sus sustratos por fosforilación dual. Existen cuatro isoformas humanas conocidas de cinasa p38 MAP, p38 α , p38 β , p38 γ y p38 δ . Las cinasas p38, que se conocen además como proteínas de unión al fármaco antiinflamatorio supresor de citocina (CSBP), proteínas cinasas activadas por estrés (SAPK) y RK, son responsables de fosforilar (Stein y otros, Ann. Rep. Med Chem., 1996, 31, 289-298) y activar los factores de transcripción (tales como ATF-2, MAX, CHOP y C/ERPB) así como otras cinasas (tales como MAPKAP-K2/3 o MK2/3), y se activan en sí mismas por estrés físico y químico (por ejemplo UV, estrés osmótico), citocinas proinflamatorias y lipopolisacárido bacteriano (LPS) (Herlaar E. & Brown Z., Molecular Medicine Today, 1999, 5, 439-447). Los productos de fosforilación de p38 se muestran para mediar la producción de citocinas inflamatorias, que incluyen factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-(IL-)-1, y ciclooxigenasa-2 (COX-2). IL-1 y TNF α se conocen además para estimular la producción de otras citocinas proinflamatorias tales como IL-6 e IL-8.

- 20 IL-1 y TNF α son sustancias biológicas producidas por una variedad de células, tales como monocitos o macrófagos. La IL-1 ha demostrado mediar una variedad de actividades biológicas que se consideran de importancia en la inmunoregulación y otras condiciones fisiológicas tales como la inflamación (por ejemplo Dinarello y otros, Rev. Infect. Disease, 1984, 6, 51). La producción excesiva o no regulada de TNF (particularmente TNF α) se ha implicado para mediar o exacerbar un número de enfermedades, y se cree que el TNF puede provocar o contribuir a los efectos de inflamación en general. IL-8 es un factor quimiotáctico producido por varios tipos de células que incluyen células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales, y queratinocitos. Su producción a partir de células endoteliales se induce por IL-1, TNF, o lipopolisacárido (LPS). IL-8 estimula un número de funciones *in vitro*. Ha demostrado tener propiedades quimioatrayentes para los neutrófilos, linfocitos T y basófilos. El aumento de la producción de IL-8 es además responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio *in vivo*.

- 35 Se espera que la inhibición de la transducción de señales a través de p38, la que adicionalmente a IL-1, TNF e IL-8 descritos anteriormente es requerida también para la síntesis y/o acción de muchas proteínas proinflamatorias adicionales (por ejemplo, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelina), sea un mecanismo muy eficaz para regular la activación excesiva y destructiva del sistema inmune. Esta expectativa se apoya en las potentes y diversas actividades antiinflamatorias descritas para los inhibidores de la cinasa p38 (Badger y otros, J. Pharm. Exp. Thera., 1996, 279, 1453 - 1461; Griswold y otros, Pharmacol. Comm., 1996, 7, 323-229). En particular, inhibidores de la cinasa p38 se han descrito como agentes potenciales para tratar la artritis reumatoide. Adicionalmente a los vínculos entre la activación de p38 y la inflamación crónica y artritis, existen además datos que implica una función para p38 en la patogénesis de las enfermedades respiratorias en particular COPD y asma. Los estímulos estresantes (que incluyen el humo de tabaco, infecciones o productos oxidativos) pueden provocar inflamación en el entorno del pulmón. Los inhibidores de p38 se mostraron para inhibir LPS y TNF- α de las vías respiratorias inducido por ovalbúmina, IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-5 e IL-13 (Haddad y otros, Br. J. Pharmacol., 2001, 132 (8), 1715-1724; Underwood y otros, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. 2000, 279, 895-902; Duan y otros, 2005 Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171, 571-578; Escott y otros Br. J. Pharmacol., 2000, 131, 173-176; Underwood y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 293, 281-288). Además, estos inhiben significativamente la neutrofilia y la liberación de MMP-9 en modelos animales de LPS, ozono o humo de cigarrillo. Existe además un significativo cuerpo de datos preclínicos que destacan los posibles beneficios de la inhibición de la p38 cinasa que pudieran ser relevantes en el pulmón (Lee y otros, Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200). Así, la inhibición terapéutica de la activación de p38 puede ser importante para la regulación de la inflamación de las vías respiratorias.

- 50 La implicación de la vía de la p38MAPK en varias enfermedades ha sido revisada por P. Chopra y otros (Expert Opinion on Investigational Drugs, 2008, 17(10), 1411-1425). Se cree que los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades mediadas por la p38 tales como: asma, broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis, lesión pulmonar aguda y bronquiectasias, hipertensión arterial pulmonar, tuberculosis, cáncer de pulmón, inflamación generalmente (por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino), artritis, neuroinflamación, dolor, fiebre, enfermedades fibróticas, trastorno y enfermedades pulmonares (por ejemplo, lesión alveolar hiperóxica), enfermedades cardiovasculares, lesión por reperusión post isquémica y insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, apoplejía, isquemia, lesión por reperusión, lesión por reperusión renal, edema cerebral, neurotrauma y trauma cerebral, trastornos neurodegenerativos, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad hepática y nefritis, afecciones gastrointestinales, enfermedades ulcerativas, enfermedad de Crohn, enfermedades oftálmicas, afecciones oftalmológicas, glaucoma, lesión aguda del tejido ocular y traumas oculares,

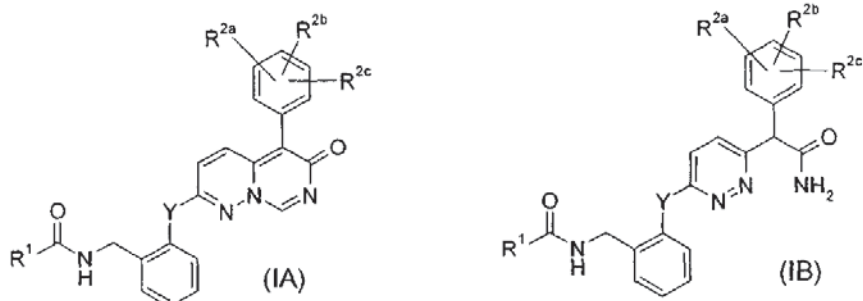
diabetes, nefropatía diabética, afecciones relacionadas con la piel, mialgias debidas a la infección, influenza, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, enfermedad autoinmunitaria, rechazo al injerto, enfermedades de resorción ósea, esclerosis múltiple, soriasis, eczema, trastornos del sistema reproductivo de la mujer, afecciones patológicas (pero no malignas), tales como hemangiomas, angiofibroma de la nasofaringe, y necrosis avascular de los huesos, tumores/neoplasia benigna y maligna que incluyen cáncer, leucemia, linfoma, lupus eritematoso sistémico (SLE), angiogénesis que incluye neoplasia, hemorragia, coagulación, daño por radiación, y/o metástasis. La liberación crónica del TNF activo puede provocar caquexia y anorexia, y el TNF puede ser letal. El TNF se ha implicado en enfermedades infecciosas. Estas incluyen, por ejemplo, la malaria, infección micobacteriana y meningitis. Estas incluyen además infecciones virales, tales como HIV, virus de la influenza, y virus del herpes, que incluyen virus del herpes simple tipo-1 (HSV-1), virus del herpes simple tipo-2 (HSV-2), citomegalovirus (CMV), virus varicela-zoster (VZV), virus de Epstein-Barr, virus de herpes humano-6 (HHV-6), herpesvirus-7 humano (HHV7), herpesvirus-8 humano (HHV-8), pseudorabies y rinotraqueítis, entre otros.

Los inhibidores de la cinasa P38 conocidos se han analizado por G. J. Hanson (Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733) J Hynes y otros (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2005, 5, 967-985), C. Dominguez y otros (Expert Opinions on Therapeutics Patents, 2005, 15, 801-816) y L. H. Pettus & R. P. Wurtz (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2008, 8, 1452-1467). Los inhibidores de p38 que contienen el sistema anular de triazanaftalenona se conocen en la técnica, por ejemplo WO 1998/027098.

Breve descripción de la invención

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno p38 ("p38 MAPK", "p38 cinasa" o "p38"), que incluyen p38 α cinasa, y son inhibidores de la producción de citocina y quimocina que incluyen la producción de TNF α e IL-8. Estos tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas, más particularmente enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD") y asma. Estas son por lo tanto particularmente adecuadas para la administración pulmonar, por inhalación por la nariz o la boca.

De acuerdo con la invención se proporciona un compuesto de la Fórmula (IA) o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



en donde;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} son independientemente seleccionados de H, halógeno y C₁-C₆ alquilo;

Y es -O- o -S(O)_p- en donde p es 0, 1 o 2; y

R¹ es un radical de la Fórmula (IIC)

en donde

T es -N o -CH;

R³ es H o F;

Las subclases actuales preferidas de los compuestos de la invención incluyen: aquellas en donde, en cualquier combinación compatible:

Y es -S-;

R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son independientemente seleccionados de H, F, y Cl, por ejemplo cuando R^{2a} es H, R^{2b} es 2-cloro o 2-fluoro, y R^{2c} es 6-cloro o 6-fluoro;

R¹ es un radical de la Fórmula (IIC) en donde R³ es flúor;

R¹ es un radical de la Fórmula (IIC) en donde T es -C.

En otro aspecto, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Son particularmente preferidas las composiciones adaptadas para inhalación para administración pulmonar.

5 En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician de la inhibición de la actividad de la cinasa p38 MAP. El tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias es un uso preferido. Todas las formas de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias son potencialmente tratables con los compuestos de la presente invención, particularmente una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado del grupo que consiste de neumonía eosinofílica crónica, asma, COPD, COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por la obstrucción progresiva de las vías respiratorias, irreversible, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia con otros fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar, enfermedades inflamatorias crónicas que incluyen fibrosis quística, bronquiectasia y fibrosis pulmonar (Idiopática). La eficacia se anticipa cuando los inhibidores de la cinasa p38 se administran localmente al pulmón (por ejemplo por inhalación y administración intranasal) o a través de rutas sistémicas (por ejemplo, administración oral, intravenosa y subcutánea).

20 Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, óptica, enantiomérica, diastereomérica y tautomérica, que incluyen pero sin limitarse a las formas *cis* y *trans*, formas *E* y *Z*, formas *R*, *S* y *meso*, formas ceto, y enol. A menos que se indique de cualquier otra forma una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas isoméricas, incluyendo la racémica y otras mezclas de estas. Donde sea apropiado tales isómeros pueden separarse de sus mezclas por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Donde sea apropiado tales isómeros pueden prepararse por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

Descripción de la invención

30 Como se usa en la presente el término "sal" incluye sales de adición básicas, de adición ácidas y de amonio. Como se mencionó de forma resumida anteriormente, los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metal alcalinotérreo por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas por ejemplo N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)aminometano, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibencilamina y similares. Aquellos compuestos de la invención que son básicos pueden formar sales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos hidrohálidos tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácidos acético, trifluoroacético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico, y mandélico y similares. Aquellos compuestos (I) que tienen un nitrógeno básico pueden formar además sales de amonio cuaternarias con un contraión farmacéuticamente aceptable tal como amonio, cloruro, bromuro, acetato, formato, p-toluenosulfonato, succinato, hemi-succinato, naftaleno-bis sulfonato, metanosulfonato, trifluoroacetato, xinafoato, y similares. Para un análisis sobre las sales, ver Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

45 Se espera que los compuestos de la invención se preparen en forma de hidratos y solvatos. Cualquier referencia en la presente, incluyendo las reivindicaciones en la presente, a los "compuestos con los cuales se relaciona la invención" o "compuestos de la invención" o "los presentes compuestos", y similares, incluye la referencia a los hidratos de sales, y solvatos de esos compuestos. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas del solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

50 Los compuestos individuales de la invención pueden existir en muchas formas polimórficas y pueden obtenerse en diferentes hábitos de cristal.

55 Los compuestos pueden además administrarse en forma de profármacos de estos. Así, ciertos derivados de los compuestos que pueden ser activos por derecho propio o pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de la invención con la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan como 'profármacos'. Información adicional sobre el uso de los profármacos se puede encontrar en Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V.J. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical

Association; C.S. Larsen y J. Østergaard, Design and application of prodrugs, In Textbook of Drug Design and Discovery, 3ra edición, 2002, Taylor y Francis).

5 Los profármacos, por ejemplo, pueden producirse reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la fórmula (I) con algunas porciones conocidas por aquellos con experiencia en la técnica como 'porciones' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Tales ejemplos pudieran ser un profármaco de un grupo carboxilo (tales como $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{tBu}$ como se usa en el profármaco pivampicilina de ampicilina), una amida ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NAlk}_2$) o una amidina ($-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3)-\text{NH}_2$).

10 *Utilidad*

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la invención son inhibidores de p38MAPK, y por tanto pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician con la inhibición de la enzima p38. Tales enfermedades y afecciones se conocen en la literatura y varias se han mencionado anteriormente. Sin embargo, los compuestos son generalmente para usar como agentes antiinflamatorios, particularmente para usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Particularmente, los compuestos puede usarse en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfisema pulmonar, o enfisema inducido por fumar, asma intrínseca (asma no alérgica y extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma severa, asma resistente a esteroides, asma neutrofilica, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana, fibrosis quística, fibrosis pulmonar y bronquiectasias.

Composiciones

25 Como se mencionó anteriormente, los compuestos con los cuales se relaciona la invención son los inhibidores de la cinasa p38, y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades, por ejemplo enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio. Los ejemplos de esas enfermedades se refieren a las anteriores, e incluyen asma, rinitis, síndrome de las vías respiratorias alérgicas, bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

30 Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a tratamiento. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de dosificación se determinarán por ensayo clínico, como es requerido en la técnica farmacéutica. Generalmente, el intervalo de dosis diaria para administración oral estará entre el intervalo de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un humano, frecuentemente 0.01 mg a aproximadamente 50 mg per kg, por ejemplo 0.1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Generalmente, el intervalo de dosis diaria para administración inhalada estará entre el intervalo de aproximadamente 0.1 μg a aproximadamente 1 mg por kg de peso corporal de un humano, preferentemente 0.1 μg a 50 μg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otra parte pudiera ser necesario el uso de dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos. Se prefiere para todos los propósitos de la invención la administración inhalada.

45 Los compuestos con los que se relaciona la invención pueden prepararse para administración por cualquier ruta consistente con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, preparaciones líquidas o en gel, tales como soluciones o suspensiones parenterales orales, tópicas, o estériles. Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinil-pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricante para tabletas, por ejemplo, estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de papa, o agentes humectantes aceptables tal como lauril sulfato de sodio. Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metil celulosa, jarabe de maíz, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de nuez de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol, o etil alcohol; conservantes, por ejemplo, metil o propil *p*-hidroxibenzoato o ácido sórbico, y si se desea agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

60 Para la aplicación tópica a la piel, el fármaco puede prepararse como una crema, loción o ungüento. Las formulaciones de

crema o ungüento que pueden usarse para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en los libros de texto estándar de farmacia tal como la Farmacopea Británica.

5 El ingrediente activo puede además administrarse por vía parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y concentración usados el fármaco puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. De manera favorable, los adyuvantes tales como un anestésico local, conservante y agentes tampón pueden disolverse en el vehículo.

10 Sin embargo, para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del tracto respiratorio, los compuestos de la invención pueden formularse además para inhalación, por ejemplo, como un aerosol nasal, o polvo seco o inhaladores de aerosol. Para el suministro por inhalación el compuesto activo está preferentemente en forma de micropartículas. Estos pueden prepararse por una variedad de técnicas, que incluyen secado por aspersion, liofilización y micronización. La generación de aerosol puede llevarse a cabo usando, por ejemplo, atomizadores de chorro impulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, preferentemente usando aerosoles dosificados impulsados por un propulsor o administración de compuestos activos micronizados libres de propulsor a partir de, por ejemplo, cápsulas de inhalación u otros sistemas de administración de "polvo seco".

15 A modo de ejemplo, una composición de la invención puede prepararse como una suspensión para administrar desde un nebulizador o como un aerosol en un propulsor líquido, por ejemplo, para usar en un inhalador presurizado de dosis medida (PMDI). Los propulsores adecuados para usar en un PMDI se conocen por la persona experta, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl₂F₂) y HFA-152 (CH₄F₂ e isobutano)

En una modalidad preferida de la invención, una composición de la invención está en forma de polvo seco para su suministro usando un inhalador de polvo seco (DPI). Se conocen muchos tipos de DPI.

25 Las micropartículas para suministro por administración pueden formularse con excipientes que ayudan al suministro y liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas pueden formularse con partículas portadoras grandes que ayudan al flujo del DPI al pulmón. Las partículas portadoras adecuadas se conocen, e incluyen partículas de lactosa; estas pueden tener un diámetro aerodinámico promedio másico mayor que 90 µm.

30 En el caso de una formulación basada en aerosol, un ejemplo es:

Compuesto de la invención	24 mg / bote
Lecitina, NF Liq. Conc.	1.2 mg / bote
Triclorofluometano, NF	4.025 g / bote
Diclorodifluometano, NF	12.15 g / bote.

35 Los compuestos activos pueden dosificarse como se describe dependiendo del sistema inhalador usado. Adicionalmente a los compuestos activos, las formas de administración pueden contener además excipientes, tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, cargas (por ejemplo lactosa en el caso de inhaladores en polvo) o, si es adecuado, otros compuestos activos.

40 Para los propósitos de inhalación, está disponible un gran número de sistemas con los cuales los aerosoles de tamaño de partícula óptimo pueden generarse y administrarse, usando una técnica de inhalación que es adecuada para el paciente. Adicionalmente al uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes en forma de pera (por ejemplo Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten un aerosol inhalador (Autohaler®), para aerosoles medidos, particularmente en el caso de inhaladores de polvo, está disponible una serie de soluciones técnicas (por ejemplo Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohater® o los inhaladores por ejemplo como se describe en EP-A-0505321). Además, los compuestos de la invención pueden suministrarse en dispositivos de múltiples cámaras y permiten así el suministro de agentes de combinación.

Combinaciones

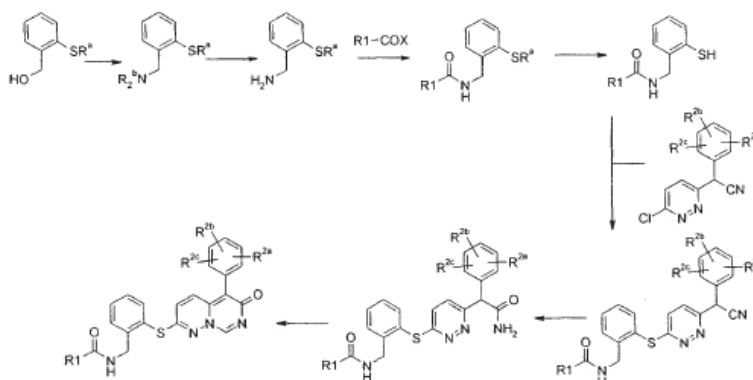
50 Otros compuestos pueden combinarse con los compuestos con los cuales se relaciona la invención para la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular enfermedades respiratorias. Así la presente invención se relaciona además con las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más otros agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitarse a: (1) corticoesteroides, tales como fluticasona propionato,

fluticasona furoato, mometasona furoato, beclometasona dipropionato, ciclesonida, budesonida, GSK 685698, GSK 870086, QAE 397, QMF 149, TPI-1020; (2) agonistas β 2-adrenérgicos tales como salbutamol, albuterol, terbutalina, fenoterol, y agonistas β 2-adrenérgicos de acción prolongada tales como salmeterol, indacaterol, formoterol (incluyendo formoterol fumarato), arformoterol, carmoterol, GSK 642444, GSK 159797, GSK 159802, GSK 597501, GSK 678007, AZD3199; (3) productos de combinación corticosteroide/agonista β 2 de acción prolongada tales como salmeterol/fluticasona propionato (Advair/Seretide), formoterol/budesonida (Symbicort), formoterol/fluticasona propionato (Flutiform), formoterol/ciclesonida, formoterol/mometasona furoato, indacaterol/mometasona furoato, Indacaterol/QAE 397, GSK 159797/GSK 685698, GSK 159802/GSK 685698, GSK 642444/GSK 685698, GSK 159797/GSK 870086, GSK 159802/GSK 870086, GSK 642444/GSK 870086, arformoterol/ciclesonida;(4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo, antagonistas del receptor muscarínico-3 (M3) tales como bromuro de ipratropio, bromuro tiotropio Acclidinium (LAS-34273), NVA-237, GSK 233705, Darotropium, GSK 573719, GSK 961081, QAT 370, QAX 028; (5) agonistas M3-anticolinérgico/ β 2-adrenérgico de farmacología dual tales como GSK961081; (6) moduladores de leucotrieno, por ejemplo, antagonistas del leucotrieno tales como montelukast, zafirlukast o pranlukast o inhibidores de la biosíntesis del leucotrieno tales como Zileuton o BAY-1005, o antagonistas de LTB4 tales como Amelubant, o inhibidores FLAP tales como GSK 2190914, AM-103; (7) fosfodiesterasa-IV (PDE-IV) inhibidores (oral o inhalados), tales como roflumilast, cilomilast, Oglemilast, ONO-6126, Tetomilast, Tofimilast, UK 500,001, GSK 256066; (8) antihistaminas, por ejemplo, antagonistas del receptor selectivo de histamina-1 (H1), tales como fexofenadina, citirizina, loratidina o astemizol o antagonistas del receptor dual H1/H3 tales como GSK 835726, GSK 1004723; (9) agentes antitusígenos, tales como codeína o dexamorfano; (10) un mucolítico, por ejemplo N acetil cisteína o fudosteina; (11) un modulador expectorante/mucocinético, por ejemplo, ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo, salina o manitol) o surfactante; (12) un péptido mucolítico, por ejemplo deoxiribonucleasa I recombinante humana (dornasa-alfa y rhDNasa) o helicidina; (13) antibióticos, por ejemplo azitromicina, tobramicina y aztreonam; (14) inhibidores no selectivos de COX-1 / COX-2, tales como ibuprofeno o cetoprofeno; (15) inhibidores de COX-2, tales como celecoxib y rofecoxib; (16) antagonistas de VLA-4, como los descritos en WO97/03094 y WO97/02289; (17) inhibidores de TACE e inhibidores de TNF- α , por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade y CDP-870 y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF, tales como Enbrel; (18) inhibidores de la metaloproteasa de la matriz, por ejemplo MMP-12; (19) inhibidores de neutrófilo elastasa humana, tales como ONO-6818 o los descritos en WO2005/026124, WO2003/053930 and WO06/082412; (20) antagonistas de A2b tales como los descritos en WO2002/42298 (21) moduladores de la función del receptor de quimocina, por ejemplo antagonistas de CCR3 y CCR8; (22) compuestos que modulan la acción de otros receptores prostanoide, por ejemplo, un antagonista de tromboxano A₂; antagonistas de DP1 tales como MK-0524, antagonistas de CRTH2 tales como ODC9101 y AZD1981 y antagonistas mixtos de DP1/CRTH2 tales como AMG 009; (23) agonistas de PPAR que incluyen agonistas de PPAR alfa (tales como fenofibrato), agonistas de PPAR delta, agonistas de PPAR gamma tales como Pioglitazona, Rosiglitazona y Balaglitazona; (24) metilxantinas tales como teofilina o aminofilina y combinaciones metilxantina/corticosteroide tales como teofilina/budesonida, teofilina/fluticasona propionato, teofilina/ciclesonida, teofilina/mometasona furoato y teofilina/beclometasona dipropionato; (25) agonistas de A2a tales como los descritos en EP1052264 y EP1241176; (26) CXCR2 o antagonistas de IL-8 tales como SCH 527123 o GSK 656933; (27) moduladores de la señalización de IL-R tales como kineret y ACZ 885; (28) antagonistas de MCP-1 tales como ABN-912.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema general.

Esquema 1



Detalles experimentales generales

Abreviaturas usadas en la sección experimental:

DCM = diclorometano;

5 DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIPEA = diisopropiletilamina;

DMF = *N,N*-dimetilformamida;

DMF-DMA = *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal;

10 DMSO = sulfóxido de dimetilo;

EtOAc = acetato de etilo;

EtOH = etanol;

HATU = (2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato);

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

LCMS = cromatografía líquida - espectrometría de masa;

15 MeOH = metanol; min = minutos;

t.a. = temperatura ambiente;

TR = tiempo de retención;

SCX = cromatografía intercambio de cationes fuerte;

TFA = ácido trifluoacético;

20 THF = Tetrahidrofurano

La nomenclatura de las estructuras se asignó usando ACD/Labs versión 12.0.

25 Los espectros de NMR se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de triple resonancia de detección inversa de 5 mm que opera a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda TXI de triple resonancia de detección inversa de 5 mm que opera a 400 MHz o un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual estándar de 5 mm que opera a 300MHz. Los cambios se dan en ppm con relación al tetrametilsilano.

30 Cuando los productos se purificaron por cromatografía rápida de columna, 'sílice rápida' se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0.035 a 0.070 mm (malla de 220 a 440) (por ejemplo gel de sílice Fluka 60), y una elución en columna acelerada a presión de nitrógeno aplicada hasta 10 p.s.i o uso del sistema de purificación CombiFlash® Companion o uso del sistema de purificación Biotage SP1. Donde se usó la cromatografía de capa fina (TLC), se refiere a TLC gel de sílice usando placas, típicamente 3 × 6 cm de gel de sílice en placas de papel de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm),
35 (por ejemplo Fluka 60778). Todos los solventes y reactivos comerciales se usaron como se recibieron.

Los compuestos purificados por HPLC preparativa se purificaron usando una columna de fase inversa C6 Fenilo Phenomenex Luna (250 × 21.20 mm 5 µm tamaño de partícula), elución con A: agua + 0.1 % ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Detección - conjunto detector UV en línea a 220 nM de longitud de onda.

40 Las fracciones que contienen el producto requerido (identificado por análisis TLC y/o LCMS) se concentraron, la fracción orgánica se eliminó por evaporación, y la fracción acuosa restante se liofilizó para dar el producto final.

45 Se usaron los sistemas de cromatografía líquida - espectrometría de masa (LCMS) y HPLC:

Método 1

50 Espectrómetro de masa cuádruplo Waters Platform LC con una columna de fase inversa C18 (30 × 4.6 mm Phenomenex Luna de 3 µm de tamaño de partícula), elución con A: agua + 0.1 % ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95

ES 2 430 354 T3

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
6.00	2.0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (200 µL dividido para MS con detector UV en línea). Método de ionización MS - Electrospray (ion positivo y negativo).

5 Método 2

Espectrómetro de masa cuádruplo Waters ZMD con una columna de fase inversa C18 (30 × 4.6 mm Phenomenex Luna de 3 µm de tamaño de partícula), elución con A: agua + 0.1 % ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
0.00	2.0	95	5
0.50	2.0	95	5
4.50	2.0	5	95
5.50	2.0	5	95
6.00	2.0	95	5

10

Detección - MS, ELS, UV (200 µL dividido para MS con detector UV en línea). Método de ionización MS - Electrospray (ion positivo y negativo).

Método 3

15

Waters Micromass ZQ2000 con una columna de fase inversa C18 (100 × 3.0 mm Higgins Cliepus con 5 µm tamaño de partícula), elución con A: agua + 0.1% ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1 % ácido fórmico. Gradiente:

Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.00	1.0	95	5
15.00	1.0	5	95
20.00	1.0	5	95
22.00	1.0	95	5
25.00	1.0	95	5

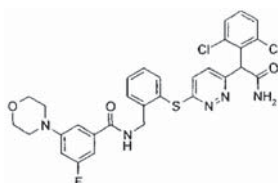
20

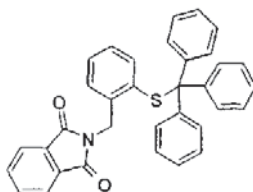
Detección - MS, ELS, UV (100 µL dividido para MS con detector UV en línea). Método de ionización MS - Electrospray (ion positivo)

Ejemplo 1

25

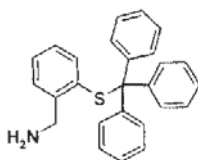
N-[2-({6-[2-Amino-1-(2,6-diclorofenil)-2-oxoetil]piridazin-3-il}sulfanil)bencil]-3-fluoro-5-(morfolin-4-il)benzamida



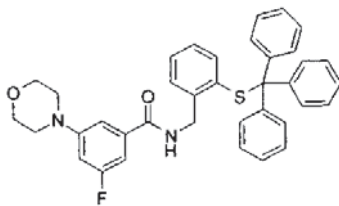
a. 2-[2-(Tritilsulfanil)encil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

5 A una solución de (2-tritilsulfanilfenil)-metanol (4.7 g, 12.3 mmol), ftalamida (2.29 g, 15.6 mmol) y tifenilfosfina (4.09 g, 15.6 mmol) en THF (70 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón, se añadió lentamente DEAD (2.4 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 30 min, después se particionó entre NaHCO₃ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (4.7 g, 75%) como una espuma amarilla. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (2 H, m), 7.70 (2 H, m), 7.38-7.33 (5 H, m), 7.27-7.22 (10 H, m), 7.12 (1 H, dd, J 1.4, 0.5), 7.08 (1 H, dt, J 1.4, 0.5), 6.96 (1 H, dd, J 7.6, 1.5), 6.88 (1 H, dt, J 7.6, 1.5), 4.47 (2 H, s).

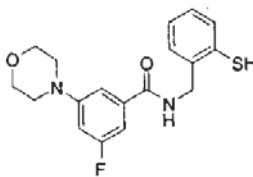
b. 1-[2-(Tritilsulfanil)encil]metanamina



15 2-[2-(Tritilsulfanil)encil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (4.7 g, 9.19 mmol) se suspendió en EtOH (150 ml) y se trató con monohidrato de hidrazina 65% (4.66 ml, 62 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 1.5 h, se enfrió hasta t.a. y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró, se trituró con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3.0 g, 86%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.28 (6 H, m), 7.26-7.18 (9 H, m), 7.15 (2 H, m), 7.10 (1 H, m), 6.93-6.85 (1 H, m), 3.40 (2 H, s).

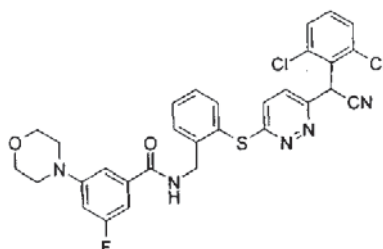
c. 3-Fluoro-5-(morfolin-4-il)-*N*-[2-(tritilsulfanil)encil]benzamida

25 Una suspensión de 1-[2-(tritilsulfanil)encil]metanamina (335 mg, 0.88 mmol), ácido 3-fluoro-5-morfolin-4-il-benzoico (WO2004/089929) (237 mg, 1.05 mmol) y DIPEA (0.38 ml, 2.19 mmol) en DMF (15 ml) se trató con HATU (400 mg, 1.05 mmol). La mezcla se agitó por 45 min a t.a., después se particionó entre NaHCO₃ saturado acuoso y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (cuantitativo) un sólido blanco hueso. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.29 (6 H, m), 7.27-7.19 (10 H, m), 7.17 (2 H, m), 7.10 (1 H, t, J 1.7), 6.98-6.92 (1 H, m), 6.73-6.64 (2 H, m), 5.98 (1 H, br t, J 6), 4.21 (2 H, d, J 6), 3.84 (4 H, t, J 4.8), 3.19 (4 H, t, J 4.8).

d. 3-Fluoro-5-(morfolin-4-il)-*N*-(2-sulfanilencil)benzamida

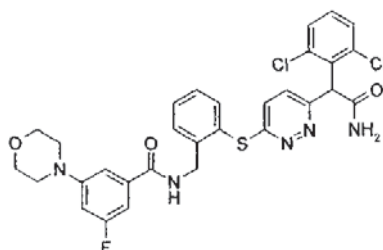
3-Fluoro-5-(morfolin-4-il)-N-[2-(tritisulfanil)encil]benzamida (517 mg, 0.88 mmol) se trató con una solución de trietilsilano/TFA/DCM (10 ml, 1/9/10). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 20 min y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía rápida de columna (DCM:MeOH 98:2) proporcionó el compuesto del título (219 mg, 72%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.31 (2 H, m), 7.21-7.15 (3 H, m), 6.85 (1 H, ddd, J 8.5, 2.2, 1.4), 6.69 (1 H, dt, J 11.6, 2.3), 6.57 (1 H, br t, J 5.7), 5.39 (1 H, br s), 4.66 (2 H, d, J 5.7), 3.84 (4 H, t, J 4.9), 3.20 (4 H, t, J 4.9).

e. N-[2-((6-[Ciano(2,6-diclorofenil)metil]piridazin-3-il)sulfanil)encil]-3-fluoro-5-(morfolin-4-il)benzamida



Una solución de 3-fluoro-5-(morfolin-4-il)-N-(2-sulfanilencil)benzamida (80 mg, 0.23 mmol) en DMF (3 ml) se trató con hidruro sódico (60% en aceite mineral, 8.8 mg, 0.22 mmol). la mezcla se agitó por 5 min y se trató con una solución de (6-cloro-piridazin-3-il)-(2,6-dicloro-fenil)-acetonitrilo (63 mg, 0.21 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 45 min, se enfrió hasta t.a. y se particionó entre NaHCO₃ saturado acuoso y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo + 0.1% HCO₂H 50% isocrática), proporcionó el *compuesto del título* (32 mg, 25%) como un aceite amarillo. LCMS (Método 3): TR 11.77 min, m/z 608 [MH⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.67-7.58 (2 H, m), 7.53-7.47 (1 H, m), 7.45-7.32 (4 H, m), 7.31-7.20 (2 H, m), 7.09 (1 H, t, J 1.7), 6.75 (1 H, br t, J 5.6), 6.71-6.61 (2 H, m), 6.33 (1 H, s), 4.76 (2 H, m), 3.86 (4 H, t, J 4.8), 3.21 (4 H, t, J 4.8).

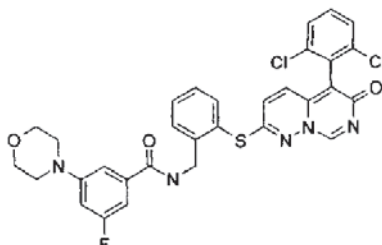
f. N-[2-((6-[2-Amino-1-(2,6-diclorofenil)-2-oxoetil]piridazin-3-il)sulfanil)encil]-3-fluoro-5-(morfolin-4-il)benzamida



N-[2-((6-[ciano(2,6-diclorofenil)metil]piridazin-3-il)sulfanil)encil]-3-fluoro-5-(morfolin-4-il)benzamida (92 mg, 0.15 mmol) se trató con ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y la mezcla se agitó a 70°C por 30 min. La solución se enfrió hasta t.a., se apagó con helada y se extrajo en DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía rápida de columna (DCM:MeOH de 97.3:2.7 a 95:5) proporcionó *compuesto del título* (63 mg, 67%) el cual coexiste en solución como una mezcla de la amida y la enol-amina. LCMS (Método 3): TR 10.15 & 11.27 min, m/z 626 [MH⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (relación amida/enol-amina 1:0.8): 7.65 (1 H, dd, J 7.6, 1.2), 7.57-7.43 (5.4 H, m), 7.42-7.37 (3.6 H, m), 7.36-7.29 (3.6 H, m), 7.21 (0.8 H, t, J 1.8), 7.17-7.13 (2 H, m), 6.99 (0.8 H, ddd, J 9, 2.3, 1.4), 6.95-6.93 (1 H, m), 6.85-6.80 (1.8 H, m), 6.58 (0.8 H, d, J 9.9), 6.15 (0.8 H, d, J 9.9), 5.98 (1 H, s), 4.73 (1.6 H, s), 4.71 (2 H, d, J 1.8), 3.82 (7.2 H, t, J 4.8), 3.22-3.17 (7.2 H, m).

Ejemplo 2

***N*-[2-([5-(2,6-Diclorofenil)-6-oxo-6*H*-pirimido[1,6-*b*]piridazin-2-il]sulfanil)encil]-3-fluoro-5-(morfolin-4-il)benzamida**



5

Una solución de *N*-[2-([6-[2-amino-1-(2,6-diclorofenil)-2-oxoetil]piridazin-3-ilsulfanil)encil]-3-fluoro-5-(morfolin-4-il)benzamida (91 mg, 0.145 mmol) en tolueno (4 ml) bajo una atmósfera de argón se trató con DMF-DMA (0.042 ml, 0.315 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 1.75 h, después se enfrió hasta t.a. y el precipitado separado por filtración para proporcionar el compuesto de *título* (77 mg, 84%) como un polvo amarillo. LCMS (Método 3): TR 9.8 min, *m/z* 636 [MH⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.01 (1 H, t, J 5.7), 8.82 (1 H, d, J 0.7), 7.70 (1 H, dd, J 7.7, 1.2), 7.60 (2 H, m), 7.58-7.52 (2 H, m), 7.49 (1 H, dd, J 8.9, 7.3), 7.42 (1 H, td, J 7.3, 2), 7.23 (1 H, br t, J 1.6), 7.04-6.98 (2 H, m), 6.93-6.86 (2 H, m), 4.66 (2 H, d, J 5.6), 3.73 (4 H, t, J 4.7), 3.17 (4H, t, J 4.7).

10

15 Ensayo Biológicos*Ensayo de cinasa p38*

La enzima p38 humana recombinante expresada en *E. coli* y activada por incubación con la enzima MKK6 (Calbiochem #559324) se usa como fuente de actividad enzimática.

20

El ensayo se lleva a cabo en placas de ensayo claras de 96 pocillos de fondo plano de alta unión, que se recubrieron con ATF-2 recombinante (Biosource #PHF0043). Los compuestos de prueba se incubaron con la cinasa p38 por 2h antes de iniciar el ensayo de cinasa por adición de ATP para obtener una concentración del ensayo de 250 μM. La fosforilación de ATF-2 se detectó y se cuantificó usando un ELISA. Esto consiste de incubación secuencial en presencia de anti-fosfo-ATF2, anti-IgG biotinilado y estreptavidina-HRP. La incubación con un sustrato cromogénico HRP (TMB) resulta en absorbancia que es proporcional a la cantidad de sustrato fosforilado producido. La absorbancia se detecta usando un lector de placas multipocillos.

25

Los compuestos se diluyen en DMSO antes de la adición al tampón de ensayo, la concentración final de DMSO en el ensayo fue 1%.

30

La IC₅₀ se define como la concentración a la cual un compuesto dado alcanza 50% de inhibición de control.

Ejemplo	Inhibición de p38α
1	++++
2	+++

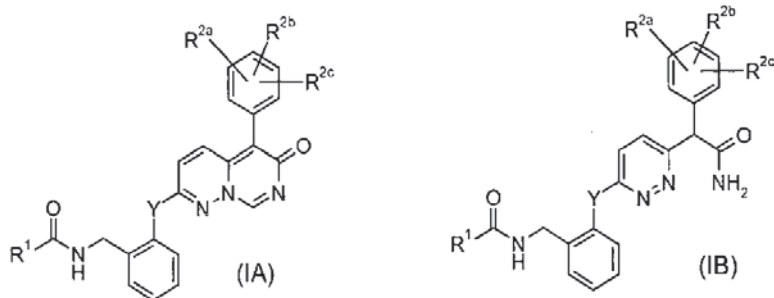
35

En la tabla anterior, las potencias de unión de p38α (valores IC₅₀) son indicados como sigue: <100 nM '+++'; <10nM '++++'. Todos los compuestos exhibieron valores IC₅₀ < de 100 nM. NT = No probado.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (IA) o (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable de éste:

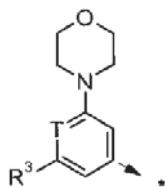


5

en donde:

10

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} son independientemente seleccionados de H, halógeno y C_1 - C_6 alquilo; Y es -O- o -S(O)_p- en donde p es 0, 1 ó 2; y R^1 es un radical de la Fórmula (IIC);



(IIC)

en donde

15

T es -N o -CH;
 R^3 es H o F.

20

2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 en donde R^1 es un radical de la Fórmula (IIC) en donde R^3 es flúor.

3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R^1 es un radical de la Fórmula (IIC), en donde T es -C.

25

4. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde Y es -S-.

5. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} son independientemente seleccionados de H, F, y Cl.

30

6. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^{2a} es H, R^{2b} es 2-cloro o 2-fluoro, y R^{2c} es 6-cloro o 6-fluoro.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

35

8. Una composición como la reivindicada en la reivindicación 7 la cual se adapta para inhalación para administración pulmonar.

40

9. Un compuesto de la fórmula (IA) o (IB) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en el tratamiento de neumonía eosinofílica crónica, asma, COPD, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS),

exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de la terapia con otros fármacos o enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con hipertensión pulmonar.