

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 756**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2010 E 10703914 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2401274**

54 Título: **Imidazo [1,2-a] piridinas como moduladores de JNK**

30 Prioridad:

24.02.2009 US 154926 P

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

30.12.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BUETTELMMANN, BERND;
GOYAL, BINDU y
PALMER, WYLIE SOLANG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 525 756 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

Imidazo [1,2-a] piridinas como moduladores de JNK

5 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para utilizar en un método para la modulación de las quinasas N-terminal de c-Jun (JNK), y un compuesto de fórmula (I) para utilizar en un método para tratar a un sujeto afectado con una enfermedad o condición que puede aliviarse mediante la modulación de JNK con compuestos heterocíclicos. La invención se refiere además a nuevos compuestos heterocíclicos y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto.

10 Las quinasas N-terminal de c-Jun (JNKs) son miembros de la familia de la proteína quinasa activada por mitógeno junto con las quinasas reguladas por señales extracelulares y p38 (ERK). Se han identificado tres genes distintos (jnk1, jnk 2 y jnk 3) que codifican 10 variantes de corte yempalme (Y.T. Ip y R.J. Davis, *Curr. Opin. Cell Biol.* (1998) 10:205-19). JNK1 y JNK2 se expresan en una amplia variedad de tejidos, mientras que JNK3 se expresa principalmente en las neuronas, y en menor medida en el corazón y los testículos (D.D. Yang et al., *Nature* (1997) 389: 865-70). Los miembros de la familia JNK se activan por las citoquinas pro-inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β), así como por el estrés ambiental. La activación de JNK está mediada por sus quinasas corriente arriba, MKK4 y MKK7, a través de la fosforilación dual de Thr-183 y Tyr-185 (B. Derijard et al., *Cell* (1994) 76: 1025-1037). Se ha demostrado que MKK4 y MKK7 pueden activarse mediante las diferentes quinasas corriente arriba, incluyendo MEKK1 y MEKK4, dependiendo de los estímulos externos y el contexto celular (D. Boyle et al., *Arthritis Rheum.* (2003) 48: 2450-24). La especificidad de la señalización de JNK se logra mediante la formación de un complejo de señalización específico de JNK que contiene múltiples componentes de la cascada de la quinasa usando proteínas de andamiaje llamadas proteínas de interacción con JNK (J. Yasuda et al., *Mol Cell Biol* (1999) 19:7245-54). Las JNK han demostrado que desempeñan papeles importantes en la inflamación, las funciones de células T, la apoptosis y la supervivencia celular mediante la fosforilación de sustratos específicos, incluidos los factores de transcripción tales como c-Jun, el componente de la familia activadora de la proteína-1 (AP1), y ATF2, así como factores de no transcripción tales como IRS-1 y Bcl-2 (A.M. Manning y R.J. Davis, *Nat. Rev. Drug Discov.* (2003) 2:554-65). Se cree que la sobreactivación de JNK puede ser un mecanismo importante en las enfermedades autoinmunes, inflamatorias, metabólicas, neurológicas, así como en el cáncer y el dolor.

35 La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones. Además de la hinchazón de las articulaciones y el dolor causado por el proceso inflamatorio, la mayoría de los pacientes con AR desarrollan en última instancia daño debilitante de las articulaciones y deformación. Varias líneas de evidencia farmacológica y genética convincente en modelos celulares y animales sugieren fuertemente la relevancia e importancia de JNK activada en la patogénesis de la RA. En primer lugar, se detectó la activación anormal de JNK en ambas articulaciones artríticas humanas en pacientes con AR (G. Schett et al., *Arthritis Rheum* (2000) 43: 2501-12) y de articulaciones artríticas de roedores en los modelos animales de artritis (Z. Han et al., *J. Clin. Invest.* (2001) 108: 73-81). Además, la inhibición de la activación de JNK por inhibidores de JNK selectivos bloquea las citoquinas proinflamatorias y la producción de MMP en sinoviocitos, macrófagos y linfocitos humanos (Z. Han et al., (2001) supra). Es importante destacar que la administración de los inhibidores de JNK selectivos en ratas con artritis adyuvante (Z. Han et al., (2001) supra) o en ratones con artritis inducida por colágeno (P. Gaillard et al., *J Med Chem.* (2005) 14:4596-607) protegió eficazmente las articulaciones de la destrucción y redujo significativamente la inflamación de la pata mediante la inhibición de citoquinas y la expresión de colagenasa. Además, los ratones deficientes en JNK2 estuvieron parcialmente protegidos de la destrucción de la articulación, pero mostraron poco efecto en la hinchazón de la pata y la inflamación en el modelo de artritis inducida por colágeno pasiva. Estos estudios indican que JNK2 es funcionalmente redundante con JNK1 con respecto a sus papeles en la degradación de la matriz, la inflamación y la hinchazón de la pata. Por lo tanto, se requiere la inhibición combinada de las actividades JNK1 y JNK2 para una terapia eficaz para la AR (Z. Han et al., *Arthritis Rheum.* (2002) 46: 818-23).

55 El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, que se caracteriza por la presencia de un proceso inflamatorio celular y por hiperreactividad bronquial asociada con cambios estructurales de las vías respiratorias (B. Bradley et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* (1991) 88:661-74). Este trastorno se ha demostrado estar accionado por muchos tipos de células en las vías respiratorias, incluyendo linfocitos T, eosinófilos, mastocitos, neutrófilos y células epiteliales (J. Bousquet et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2000) 161: 1720-1745). Las JNK se han convertido en dianas terapéuticas prometedoras para el asma basado en los últimos estudios de prueba de concepto en los modelos animales y celulares de asma que usan inhibidores de JNK selectiva (K. Bleas et al., *Expert Opin. Emerg. Drugs* (2003) 8: 71-81). Se ha demostrado que los inhibidores de JNK bloquearon significativamente la producción de RANTES en células lisas de las vías respiratorias humanas activadas (K. Kujime et al., *J. Immunol* (2000) 164: 3222-28). Más importante aún, los inhibidores de JNK mostraron buena eficacia en modelos de ratón y rata crónica por sus habilidades para reducir la infiltración celular, inflamación, hiperreactividad, proliferación del músculo liso, y producción de IgE (P. Nath et al., *Eur. J. Pharmacol.* (2005) 506: 273-83; P. Eynott et al., *Br. J. Pharmacol.* (2003) 140: 1373-1380). Estas observaciones sugieren un papel importante de las JNK en la inflamación alérgica, proceso de remodelación de la vía aérea asociada con la hiperreactividad. Por lo tanto, se espera que el bloqueo de la actividad de JNK sea beneficioso para el tratamiento del asma.

La diabetes tipo 2 es la enfermedad metabólica más grave y frecuente que se caracteriza por resistencia a la insulina y el deterioro de la secreción de insulina como resultado de la inflamación crónica de bajo nivel y el metabolismo anormal de los lípidos asociado con el estrés oxidativo. Se ha descrito que la actividad de JNK se eleva anormalmente en varios tejidos diabéticos diana bajo condiciones de obesidad y diabéticas (J. Hirosumi et al., Nature (2002) 420: 333-36; H. Kaneto, Expert. Opin. Ther. Targets (2005) 9: 581-92). La activación de la ruta de JNK por las citoquinas pro-inflamatorias y el estrés oxidativo regula negativamente la señalización de insulina a través de la fosforilación del sustrato-1 del receptor de insulina (IRS-1) en la Ser³⁰⁷, por lo tanto, contribuye a la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa (J. Hirosumi et al., Nature (2002) supra; Y. Lee et al., J. Biol. Chem. (2003) 278: 2896-902; Y. Nakatani et al., J. Biol. Chem. (2004) 279: 45803-09). La evidencia genética convincente proviene de elegantes estudios en modelos animales que utilizan ratones *jnk^{-/-}* cruzados con ratones obesos genéticos (*ob/ob*) o ratones obesos por dieta. La pérdida de funciones JNK1 (*JNK^{1-/-}*), pero no de las funciones JNK2 (*JNK^{2-/-}*), protegieron los ratones obesos de la ganancia de peso, aumentó los niveles en estado de equilibrio de la glucosa en sangre, y disminuyó los niveles de insulina en plasma (J. Hirosumi et al., Nature (2002) supra). Además, se observaron efectos beneficiosos en un modelo de diabetes genética (ratones *db/db*) mediante la administración de un inhibidor de JNK de molécula pequeña, CC 105 (B. Bennett et al., Curr. Opin. Pharmacol. (2003) 3: 420-25) o un péptido I inhibidor de JNK (JIP) derivado del dominio de unión de JNK de la proteína-1 de interacción a JNK (JIP-1) (H. Kaneto et al., Nat. Med. (2004) 10: 1128-32), incluyendo una disminución significativa de la glucosa en la sangre y mayores niveles de insulina en plasma. Más interesante, otro informe reciente (A. Jaeschke et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2005) 102: 6931-35) reveló que JNK2 juega un papel importante en la diabetes de tipo 1 causada por la destrucción autoinmune de células β productoras de insulina. Los ratones diabéticos no obesos deficientes en la expresión de JNK2 demostraron una reducción de la insulinitis destructiva y menos progresión de la enfermedad hacia la diabetes, probablemente debido a la polarización sesgada hacia el fenotipo Th2. Tomados en conjunto, estos estudios demostraron la utilidad de los inhibidores de JNK en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 / obesidad.

Las enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y los accidentes cerebrovasculares se caracterizan por la pérdida sináptica, atrofia neuronal y la muerte. La ruta de JNK que conduce a la activación de c-Jun se ha demostrado que desempeña un papel causal en la apoptosis de las neuronas embrionarias primarias aisladas y múltiples líneas de células neuronales tras la inducción de una variedad de estímulos (D. Bozyczko-Coyne et al., Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. (2002). 1: 31-49). El exceso de activación de JNK se observó en cerebros humanos de pacientes con EA (J. Pei et al., J. Alzheimer Dis. (2001) 3: 41-48) o secciones de cerebro de roedores derivados de modelos animales de enfermedades neurodegenerativas (M. Saporito et al., J. Neurochem. (2000) 75: 1200-1208). Por ejemplo, se detectó un aumento de fosfo-JNK en los cerebros post-mortem de los pacientes con EA. La administración de péptido inhibidor de JNK (JIP-1 péptido) en el modelo de roedor de la EA inducida por la administración del péptido β -amiloide impidió el deterioro de la plasticidad sináptica. En los modelos animales de la EP (modelo MPTP), se observaron de forma concomitante niveles elevados de fosfo-MKK4 y fosfo-JNK con la muerte celular neuronal. La transferencia génica adenoviral de péptido inhibidor de JNK (péptido JIP-1) en el cuerpo estriado de los ratones atenuó el deterioro conductual mediante la inhibición de JNK mediada por MPTP, la activación de c-Jun y caspasas, por lo tanto, el bloqueo de la muerte celular neuronal en la sustancia negra (X. Xia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2001) 98: 10433-38). Además, en el modelo animal del accidente cerebrovascular isquémico inducido por excitotoxicidad de glutamato, los ratones deficientes en JNK3, pero no de JNK1 o JNK2, eran resistentes a las convulsiones mediadas por ácido kaínico (agonista del receptor de glutamato) o la muerte neuronal (D. D. Yang et al., Nature (1997) 389: 865-70). Estos datos sugieren que JNK3 fue el principal responsable de la excitotoxicidad del glutamato, un componente importante en las condiciones de isquemia. Tomados en conjunto, los datos sugieren que las JNK son una diana atractiva para múltiples enfermedades del SNC asociados con la muerte celular neuronal.

El crecimiento celular incontrolado, la proliferación y la migración, junto con la angiogénesis desregulada conducen a la formación de tumores malignos. La vía de transducción de señal de JNK puede que no actúe exclusivamente en la apoptosis, la activación sostenida de JNK conduce a la activación de AP1 que recientemente se ha visto implicada en la supervivencia celular de tipos específicos de cáncer tales como tumores gliales y BCL-ABL transformador de linfoblastos B (M. et al Antonyak., Oncogene (2002) 21: 5038-46; P. Hess et al., Nat. Genet. (2002) 32: 201-05). En el caso de los tumores gliales, el aumento de la actividad JNK / AP1 se observó en la mayoría de las muestras de tumor cerebral primario. Para los linfoblastos B transformados, BCL-ABL demostró activar la vía de JNK que a su vez sobrerreguló la expresión del gen *bcl-2* anti-apoptótico. Curiosamente, la resistencia a múltiples fármacos y la hiper-proliferación observada en los pacientes con AML refractarios al tratamiento está ligado causalmente a la actividad JNK sostenida presente en estas muestras de AML (L. Cripe et al., Leukemia (2002) 16: 799-812). La activación de JNK en células leucémicas produjo la expresión inducida de bombas de eflujo, tales como *mdr1* y *MRP1* responsables de la resistencia a múltiples fármacos. Además, los genes con un beneficio de supervivencia en respuesta al estrés oxidativo, incluyendo la glutatión-S-transferasa π y γ -glutamil cisteína sintetasa también se sobrerregularon por la vía de JNK activada.

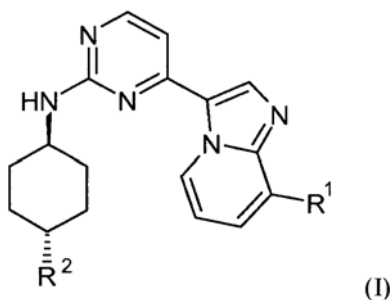
La insuficiencia renal aguda (IRA) es una disminución abrupta y sostenida de la función renal asociada con la isquemia renal o daño nefrotóxico. La IRA puede ser inducida por múltiples causas (incluyendo trauma y sepsis), y es la causa de una morbilidad y mortalidad significativas. Evidencias in vitro sugieren que la activación de JNK desempeña un papel crítico en las alteraciones en la función de la célula mesangial renal asociada con la

enfermedad glomerular, y se ha descrito la activación de JNK de riñón in vivo en ambos modelos animales isquémicos y nefrotóxicos de IRA (Grande y López-Novoa, Curr. Med. Chem. (2008) 14: 2054-70). Los inhibidores de JNK han demostrado mejorar el daño renal en modelos de isquemia renal / reperfusión (Wang et al., Life Sci. (2007) 80:2067-75) y modelos nefrotóxicos (inducidos por anticuerpos anti-membrana basal glomerular o cisplatino) (Francescato et al., Nephrol. Dial. Transplant. (2007) 22: 2138-48; Flanc et al., Kidney Intl. (2007) 72: 698-708). Por lo tanto, JNK se presenta como una nueva diana terapéutica para el tratamiento y / o prevención de IRA.

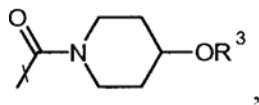
El documento WO 2008/068171 describe derivados de pirimidina como moduladores de JNK.

Por consiguiente, los moduladores de JNK son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y / o condiciones.

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



en el que R¹ es H, -OH, -OR, o hidroxi-alquilo-C₁-C₆, en el que R es alquilo-C₁-C₆, bencilo, aril-alquilo-C₁-C₆, o metilsulfonyl- alquilo-C₁-C₆; R² es -OH, -NH₂, -SO₂R⁴, -NHSO₂R⁴, -CO₂R⁵, o



En el que R³ es H, acilo -C₁-C₆, o un aminoácido; R⁴ es alquilo -C₁-C₆, -NH₂, alquil-C₁-C₆-amino, o di (alquil-C₁-C₆) amino; R⁵ es H o alquilo-C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas, métodos y compuestos de la fórmula (I) para su utilización, y métodos de preparación de los compuestos mencionados anteriormente.

Los compuestos y composiciones de la invención son útiles en el tratamiento y / o prevención de un trastorno mediado por la quinasa N -terminal c-Jun, tales como trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades neurológicas, dolor y cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la invención son útiles en el tratamiento y / o prevención de la artritis reumatoide, el asma, la diabetes tipo II, insuficiencia renal aguda, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y / o accidente cerebrovascular.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la descripción y las reivindicaciones, tienen las definiciones que figuran a continuación. Cabe señalar que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

"Alquilo" significa una porción hidrocarbonada saturada ramificada o lineal, monovalente, formada exclusivamente por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁-C₆. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo, y similares. "Alquilo ramificado" se refiere a una porción alquilo que tiene al menos una rama, por ejemplo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, y similares. Del mismo modo, "alcoxi inferior" se refiere a una porción de la forma -OR, y "acilo" se refiere a una porción de la forma -C(O)R, donde R es alquilo inferior.

"Alquileno" significa una porción hidrocarbonada divalente saturada lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

"Alquileo dioxo" significa una porción divalente de fórmula -O-R-O-, donde R es alquileo tal como se define en este documento.

"Ariolo" significa una porción hidrocarbonada aromática monovalente cíclica que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo ariolo puede estar opcionalmente sustituido como se define aquí. Los ejemplos de porciones ariolo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilideno, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzopirano, benzoxazino, benzoxazinilo, benzopiperidino, benzopiperazino, benzopirrolidino, benzomorfolino, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo opcionalmente sustituidos, y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

"Heteroarilo" significa una porción monocíclica de 5 a 7 átomos en el anillo, que tiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, los átomos del anillo restantes son C. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de porciones heteroarilo incluyen, sin limitación, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazino, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazino opcionalmente sustituidos, y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo, o yodo. El término "oxo" se refiere a un oxígeno con doble enlace, es decir, =O. El término "cetal" tal como se utiliza aquí, se refiere a un derivado de cetona, en el que dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo de carbono, o ambos extremos de un grupo de la fórmula -O-(alquilo inferior)-O- están unidos a un solo átomo de carbono.

El término "aminoácido" como se utiliza aquí, se refiere a una porción orgánica que tiene tanto un grupo amino como un grupo ácido carboxílico. Los ejemplos de aminoácidos incluyen alanina, β-alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano, y tirosina.

"Opcionalmente sustituido" significa que el radical que se hace referencia puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cuatro, y más preferiblemente de uno a tres sustituyentes como se muestra. Por ejemplo, "cicloalquilo opcionalmente sustituido con OH" incluiría todos los radicales cicloalquilo dentro de la definición de la misma, no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de grupos que cumplen esta descripción incluyen, sin limitación, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-hidroxociclobutilo, hidroxociclopropilo, 3,4-dihidroxociclohexilo, 3-hidroxociclopentilo, y similares.

"Grupo saliente" significa un grupo con el significado convencionalmente asociado con éste en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcano- o arilensulfonilo, tales como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, benceno-sulfonilo, tosilo, y tienilo, dihalofosfinito, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo, y similares.

"Estado de enfermedad" y "enfermedad" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológicamente ni de otra manera indeseable e incluye que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define aquí, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, y similares; o

sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un ión metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

La sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc, y magnesio.

"Grupo protector" indica un grupo químico que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional tal que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado convencionalmente asociado con éste en química sintética. Ciertos procesos de esta invención confían en los grupos protectores para bloquear átomos de nitrógeno y / o oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan aquí de forma intercambiable y se refieren a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Grupos protectores de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbocenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), y similares. Los expertos sabrán cómo elegir un grupo para la facilidad de extracción y para la capacidad de soportar las siguientes reacciones.

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase Mammalia incluyendo, pero no limitado a, los seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, y similares. El término "sujeto" no denota una edad o sexo particular.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad que se está tratando, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la ruta y forma de administración, el juicio del profesional médico o veterinario que asiste, y otros factores.

Los términos "aquellos definidos anteriormente" y "los definidos en el presente documento" cuando se hace referencia a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y las más preferidas, si las hubiere.

"Tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:

(i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado de enfermedad.

(ii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos,

o

(iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refiere a una reacción química significa añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto deseado y / o indicado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y / o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla, que en última instancia conduce a la formación del producto indicada y / o deseado. El término "ambiente anaeróbico" tal como se utiliza aquí se refiere a un ambiente que generalmente excluye el oxígeno. Una reacción llevada a cabo bajo una atmósfera anaeróbica puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, burbujeo de nitrógeno o argón (u otro gas inerte) a través de la mezcla de reacción, y preferiblemente también desgasificando los reactivos. El término "pH elevado" se refiere a una mezcla de reacción que posee una base moderadamente fuerte presente, tal como, por ejemplo, Na_2CO_3 , si la mezcla de reacción es enteramente acuosa o no. El término "temperatura elevada", como se usa aquí se refiere a las temperaturas de reacción por encima de 70 °C, normalmente por encima de 105 °C.

Los compuestos de Fórmula I son útiles para, sin limitación, el tratamiento de la inflamación y / o dolor en un sujeto. Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor y la inflamación causada por la artritis, incluyendo, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico y la artritis juvenil, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas. Tales compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos pulmonares o inflamación pulmonar, incluyendo el síndrome de dificultad

respiratoria del adulto, sarcoidosis pulmonar, asma, silicosis, y enfermedad inflamatoria pulmonar crónica. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de la inflamación causada por infecciones virales y bacterianas, incluyendo sepsis, choque séptico, sepsis gram negativa, malaria, meningitis, caquexia secundaria a la infección o cáncer, neumonía, y el virus de herpes.

"Dolor" significa la sensación más o menos localizada de incomodidad, angustia, o agonía, como resultado de la estimulación de las terminaciones nerviosas especializadas. Hay muchos tipos de dolor, incluyendo, sin limitación, dolores fulgurantes, dolores fantasma, dolores punzantes, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía, y similares (Diccionario Médico Ilustrado de Dorland, 28ª Edición, WB Saunders Company, Philadelphia, PA). El objetivo del tratamiento del dolor es reducir el grado de severidad del dolor percibido por un sujeto en tratamiento. "El dolor neuropático" significa el dolor resultante de alteraciones funcionales y / o alteraciones patológicas, así como las lesiones no inflamatorias en el sistema nervioso periférico. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor de atrapamiento, y similares.

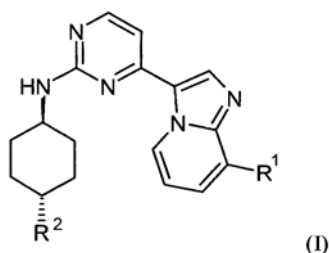
Nomenclatura y Estructuras

En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud está basada en AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en este documento se prepararon utilizando ISIS® versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un carbono, oxígeno o átomo de nitrógeno en las estructuras aquí indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

Cuando está presente en una estructura química un carbono quiral, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con ese carbono quiral están abarcados por la estructura.

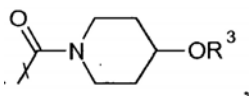
Método general

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



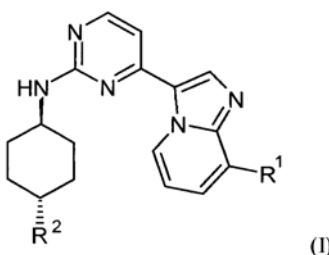
en el que R¹ es H, -OH, -OR, o hidroxi-alquilo-C₁-C₆, en donde R es alquilo-C₁-C₆, bencilo, aril-alquilo inferior, o metilsulfonil-alquilo-C₁-C₆;

R² es -OH, -NH₂, -CH₂SO₂R⁴, -SO₂R⁴, -NHSO₂R⁴, -CO₂R⁵, o

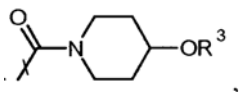


En el que R³ es H, acilo-C₁-C₆o un aminoácido; R⁴ es alquilo-C₁-C₆, -NH₂, alquil-C₁-C₆-amino, o di (alquil-C₁-C₆) amino; R⁵ es H o alquilo-C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



en la que R¹ es H, -OH, -OR, o hidroxi-alquilo-C₁-C₆, en donde R es alquilo-C₁-C₆, bencilo, aril-alquilo-C₁-C₆, o metilsulfonyl-alquilo-C₁-C₆;
R² es -OH, -NH₂, -SO₂R⁴, -NHSO₂R⁴, -CO₂R⁵, o



en el que R³ es H, acilo-C₁-C₆, o un aminoácido; R⁴ es alquilo-C₁-C₆, -NH₂, alquil-C₁-C₆-amino, o di(alquil-C₁-C₆) amino; R⁵ es H o alquilo-C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, R² es -NHSO₂CH₃. En algunas de estas realizaciones, R¹ es H, benciloxi, o 2-hidroxi-prop-2-ilo.

En algunas realizaciones, R² es 4-hidroxi-piperidin-1-il-carbonilo. En algunas de estas realizaciones, R¹ es H, 3-metanosulfonylpropoxi, benciloxi, o 2-hidroxi-prop-2-ilo.

En algunas realizaciones, R² es -NHSO₂N(CH₃)₂. En algunas de estas realizaciones, R¹ es benciloxi, o 2-hidroxi-prop-2-ilo.

En algunas realizaciones, R² es -OH. En algunas de estas realizaciones, R¹ es H, benciloxi, o 2-hidroxi-prop-2-ilo.

En algunas realizaciones, R² es CO₂R⁵. En algunas de estas realizaciones, R⁵ es alquilo inferior. En algunas de estas realizaciones, R⁵ es etilo. En algunas de estas realizaciones, R¹ es H o benciloxi.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (I) para utilizar en un método para tratar la inflamación, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto en necesidad del mismo.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se debe apreciar que las combinaciones de los diferentes grupos aquí descritos pueden formar otras realizaciones. De esta manera, una variedad de diferentes compuestos están incorporados dentro de la presente invención.

Los compuestos representativos de la invención se muestran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1. Compuestos representativos de Fórmula I.

Estructura	Nombre	Compuesto No.
	2-{3-[2-(4-methanesulf-onilmetilo-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-8-il}propan-2-ol PF = 223-224 °C	1
	(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo-[1,2-a]piridin-3il]pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona PF = 188-190 °C	2
	N-(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metiletil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]pirimidin-2-ilamino}ciclohexil)metanosulfonamida PF = 249-250 °C	3

Estructura	Nombre	Compuesto No.
	N-(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metiletil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]pirimidin-2-ilamino}ciclohexil)-(N,Ndimetilamino)-sulfonamida PF => 300 °C	4
	(4-hidroxi-piperidin-1-il)-(4-{4-[8-(3-metanosulfonilpropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-il-amino}ciclohexil)-metanona PF = 258-259 °C	5
	{4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino]ciclohexil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona PF = 210-212 °C	6
	N-{4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino]ciclohexil}-metanosulfonamida PF = 236,9-241,0 °C	7
	4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino] ciclohexanocarboxilato de etilo PF = 147-149 °C	8
	4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-il-amino]ciclohexanol Pf = 236-238 °C	9
	N-[4-(4-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-ciclohexil]amida--methanesulfon PF = 259-261 °C	10
	4-(4-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)ciclohexanol PF = 255-257 °C	11

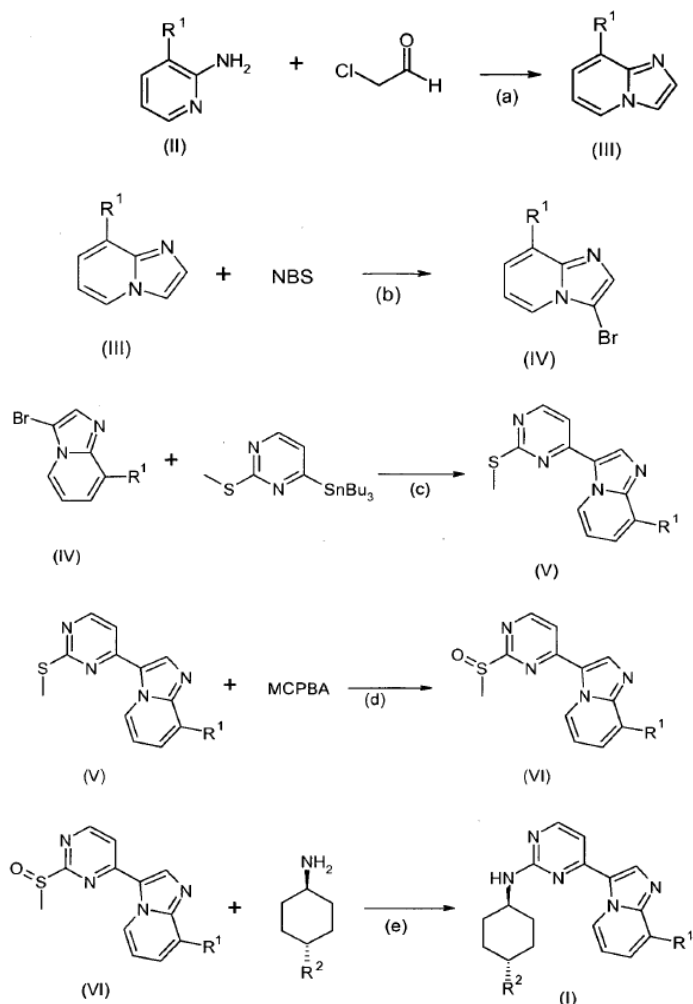
Síntesis

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden obtener mediante una variedad de métodos descritos en los ejemplos ilustrativos mostrados en la sección de Ejemplos a continuación. Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos generalmente o bien están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1 a 15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintéticos son meramente ilustrativos de algunos métodos
- 10

por los que los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados, y pueden realizarse diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y serán sugeridas por un experto en la técnica que haya referido a la descripción contenida en el presente documento.

- 5 Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.
- 10 A menos que se especifique lo contrario, la reacción descrita en el presente documento se lleva a cabo preferentemente bajo una atmósfera inerte, a presión atmosférica, en un intervalo de temperatura de reacción de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $230\text{ }^{\circ}\text{C}$, y más preferiblemente y convenientemente a temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 15 En los siguientes esquemas, si no se especifica de otra manera, R^1 , R^2 , y similares son como se ha definido anteriormente.

Esquema I



20 Paso (a): una piridina sustituida (II) se condensa con un halo-acetaldehído utilizando una base moderadamente fuerte tal como NaHCO_3 en un disolvente apropiado tal como EtOH, calentando hasta que se completa la reacción para formar imidazol [1,2-a] piridina intermedio III.

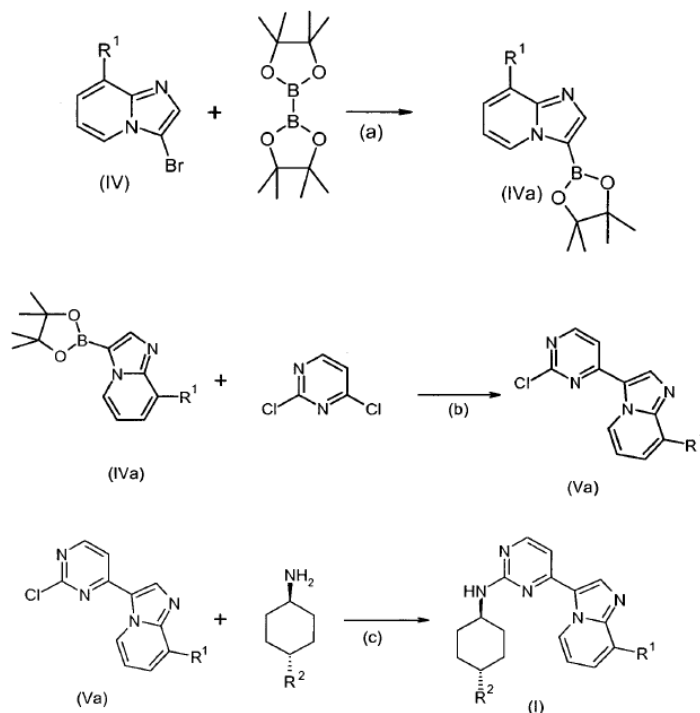
25 Paso (b): El intermedio III se halogena por medios estándar, tales como por tratamiento del intermedio con NBS en un disolvente apropiado, por ejemplo DCM a TA, para formar el intermedio IV.

30 Paso (c): El intermedio IV se acopla al derivado de metiltiopirimidina para proporcionar el intermedio V, por ejemplo usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pt}\cdot\text{BU}_3\cdot\text{HBF}_4$, y CsF en dioxano, calentado durante la noche.

Paso (d): La sulfanil pirimidina del intermediario (V) se oxida en sulfinilo, por ejemplo usando MCPBA en DCM, para proporcionar el intermediario (VI).

- 5 Paso (e): El radical metilsulfinilo del compuesto intermediario (VI) se reemplaza entonces con un derivado 4-amino-ciclohexano por calentamiento en un disolvente apropiado, tal como NMP en presencia de una base moderadamente fuerte, tal como tri-etilamina, para proporcionar el compuesto de la invención. El sustituyente R^2 puede entonces modificarse adicionalmente, por ejemplo, sin limitación, por esterificación, amidación, y similares, para proporcionar otros compuestos de la invención.

10 Esquema II



- 15 Paso (a): El intermediario IV imidazol[1,2-a]piridina se trata con un derivado de éster de ácido borónico tal como di(tetrametil-[1,3,2]dioxoborlanilo), usando $Pd_2(dba)_3$, $P(cyc)_3$, y KOAc en dioxano para proporcionar el intermediario IVa.

- Paso (b): El intermediario IVa se trata con dicloropirimidina, utilizando $PDC(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 , MeCN, y agua para obtener el intermediario Va.

- 20 Paso (c): El radical halo del compuesto intermediario (IVa) se sustituye entonces con la ciclohexilamina sustituida, por ejemplo por calentamiento en NMP, para proporcionar el compuesto de la invención.

- Otros métodos de síntesis de posible utilidad se describen en el documento USSN 11/899, 758, depositado el 7 de septiembre de 2007, y el documento USSN 12 / 001.021, depositado el 7 de diciembre de 2007, ambos se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

- Los productos pueden entonces purificarse, por ejemplo, por extracción, cristalización, HPLC preparativa, cromatografía ultrarrápida, cromatografía en capa fina y similares.

30 Utilidad

- Los compuestos de esta invención son moduladores de JNK y como tales se espera que sean eficaces en el tratamiento de una amplia gama de trastornos mediados por JNK. Ejemplos de trastornos mediados por JNK incluyen, pero no se limitan a, trastorno autoinmune, trastorno inflamatorio, trastorno metabólico, enfermedad neurológica, y el cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar uno o más de estos trastornos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar un trastorno mediado por JNK, como la artritis reumatoide, el asma, la diabetes tipo II, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o un derrame cerebral.

40 Administración y composición farmacéutica

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y / o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que tienen utilidades similares. Los intervalos de dosificación adecuados son típicamente 1-500 mg al día, preferiblemente 1-100 mg al día, y lo más preferiblemente 1-30 mg al día, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, la indicación hacia la cual se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del practicante médico involucrado. Un experto en el arte de tratar tales enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y confiando en el conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sub-lingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. La manera preferida de administración es generalmente oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de afección.

Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, vehículos o diluyentes, pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo en proporción al intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en la forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) mg de ingrediente activo o, más ampliamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) mg por comprimido, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

Los compuestos de la invención se pueden formular en una amplia variedad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente entre aproximadamente uno (1) al setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con él. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco antes del uso en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, estabilizantes, y agentes espesantes. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de vehículos oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y / o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de solución para constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes adecuados y / o agentes gelificantes. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo, dichos vehículos como se conocen en la técnica como apropiados.

Los compuestos se pueden formular para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o mediante pulverización. Las formulaciones se pueden proporcionar en una forma individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba de pulverización de atomización dosificadora.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede ser controlada por una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases tipo blíster, a partir del cual el polvo puede ser administrado por medio de un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de liberación de fármacos. Estos sistemas de entrega son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosificación unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma

de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada.

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen a continuación.

Ejemplos

Los objetos adicionales, ventajas y nuevas características de esta invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de los siguientes ejemplos de los mismos, que no pretenden ser limitativos.

Listado de abreviaturas

AcOH (ácido acético); Bn (bencilo); BOP (benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio); (BOC)₂O (dicarbonato de di-terc-butilo); CSI (clorosulfonil isocianato); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); DCM (diclorometano (cloruro de metileno)); DEA (dietilamina); DIPEA (diisopropiletilamina); DMF (N,N-dimetilformamida); EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); Et₂O (éter dietílico); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); i-PrOH (isopropanol); LAH (hidruro de litio y aluminio); m-CPBA ((también MCPBA) ácido 3-cloroperoxibenzoico); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); MW (microondas); NCS (N-clorosuccinimida); NMP (1-metil-2-pirrolidinona); p-TSA (ácido p-toluenosulfónico); TA (temperatura ambiente); TEA (triethylamina); THF (tetrahidrofurano); CCF (cromatografía en capa fina).

Ejemplo 1: Síntesis de 2-{3-[2-(4-metanosulfonilmetil-ciclohexilamino)pirimidin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il}propan-2-ol (Compuesto 1)

(A) EtOH (500 ml) se añadió a ácido 2-amino-nicotínico (25 g), seguido de H₂SO₄ (25 ml, conc), y la mezcla se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se volvió a disolver en H₂O, se neutralizó con Na₂CO₃, (ac), y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar 2-amino-nicotinato de etilo, que se usó sin purificación adicional.

(B) Una mezcla de 2-amino-nicotinato de etilo (13,845 g), ClCH₂CHO (58 ml) y NaHCO₃ (11,85 g) se agitó en EtOH (500 ml) a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con H₂O, y se extrajo con DCM. El producto se purificó mediante ISCO usando 100% de EtOAc primero (para eliminar el material de partida sin reaccionar), a continuación, utilizando 100% DCM a MeOH al 5% / DCM. El producto se eluyó a 3% de MeOH / DCM, proporcionando imidazo [1,2-a]piridina-8-carboxilato de etilo (10,5 g).

(C) Una mezcla de imidazo[1,2-a] piridina-8-carboxilato de etilo (3,5 g) en THF (200 ml) se trató con MeMgBr (4 equivalentes, 3 M en Et₂O) gota a gota a TA, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, y se purificó mediante ISCO usando 100% de EtOAc para proporcionar 2-(imidazo [1,2-a] piridin-8-il)propan-2-ol.

(D) Para 2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il) propan-2-ol (1,5 g) en DCM (250 ml) se añadió NBS (1,67 g), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, la capa orgánica se extrajo y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante ISCO usando 20% de EtOAc / hexano a 100% de EtOAc para proporcionar 2-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-il)propan-2-ol (1,75 g).

(E) Una solución de 2-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-8-il)propan-2-ol (1,75 g) en dioxano se desgasificó en una botella de 150 ml, y se purgó con argón. A esto se añadió 2-metil-sulfanil-4-tributylestanil-pirimidina (2,85 g), Pd₂(dba)₃ (0,63 g) y Pt-BU₃·HBF₄ (0,8 g) y CsF (2,1 g), la botella se selló, y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó mediante ISCO usando EtOAc / hexano para proporcionar 2-[3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]propan-2-ol (0,675 g).

(F) Una solución de 2-[3-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il] propan-2-ol (0,5 g) en DCM (100 ml) se enfrió a 0 °C, y se añadió MCPBA (0,376 g). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después se inactivó con 10% de Na₂S₂O₃ (ac). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac saturado), se separó, y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se trituró con EtOAc y se filtró para proporcionar 2-[3-(2-metilsulfanilo-pirimidin 4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]propan-2-ol (0,4 g).

(G) Una mezcla de 2-[3-(2-metilsulfanilo-pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]propan-2-ol (75 mg), 4-metanosulfonilmetil-ciclohexilamina (162 mg), y TEA (0,165 ml) en NMP (2 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, y se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró y se secó, luego se

purificó mediante ISCO usando DCM al 100% a 10% de MeOH / DCM. Se recogieron las fracciones, se concentraron y se trituraron con EtOAc. El sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche al vacío para proporcionar 2-{3-[2-(4-metanosulfonilmetil-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-propan-2-ol (Compuesto 1, 55,5 mg). Pf = 223-224 °C.

5 Ejemplo 2: Síntesis de (4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (Compuesto 2)

10 (A) Una mezcla de 2-[3-(2-metilsulfinilo-pirimidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]propan-2-ol (0,19 g), 4-amino-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,31 g) en NMP (2 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, y se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró y se secó, luego se purificó mediante ISCO usando DCM al 100% a 10% de MeOH / DCM. Se recogieron las fracciones, se concentraron y se trituraron con EtOAc / hexano. El sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar 4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,215 g).

15 (B) Una mezcla de 4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,215 g), LiOH·H₂O (0,106 g), THF (20 ml), EtOH (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF y EtOH, se neutralizó con HCl (1 N), y el sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar el ácido 4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico (0,175 g), que se usó sin purificación adicional.

20 (C) Una mezcla de 4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexanocarboxílico (0,175 g), BOP (0,39 g), DIEA (0,23 ml), y piperidin-4-ol (67 mg) en DMF (5 ml) se agitó a TA durante la noche. El sólido resultante se filtró y se secó, se purificó mediante ISCO usando DCM al 100% a 20% de MeOH / DCM. Las fracciones se recogieron y se concentraron, a continuación se trituraron con EtOAc, y el sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche para proporcionar (4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona, (Compuesto 2, 140,4 mg). Pf = 188,0-190,0 °C

30 Ejemplo 3: Síntesis de N-(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil) metanosulfonamida (Compuesto 3)

35 Una mezcla de 2-[3-(2-metanosulfinil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-8-il]-propan-2-ol (0,15 g) y N-(4-amino-ciclohexil)metanosulfonamida (0,325 g) en NMP (1,5 ml) se trató con TEA (0,33 ml) y se calentó a 105 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó mediante ISCO usando DCM al 100% a 15% de MeOH / DCM. Se recogieron las fracciones puras, se concentraron y se trituraron con EtOAc. El sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar N-(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-metanosulfonamida (compuesto 3, 84,9 mg).

40 Ejemplo 4: Síntesis de N-(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-(N,N-dimetilamino)-sulfonamida (Compuesto 4)

45 Una mezcla de 2-[3-(2-metanosulfinil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-8-il]-propan-2-ol (0,14 g) y N-(4-amino-ciclohexil)-N',N'-dimetilaminosulfonamida (0,34 g) en NMP (2 ml) se trató con TEA (0,31 ml) y se calentó a 100 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua. El producto se extrajo con EtOAc y se purificó mediante ISCO usando DCM al 100% a 15% de MeOH / DCM para proporcionar N-(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-(N',N'-dimetil)sulfonamida (compuesto 4, 70 mg).

50 Ejemplo 5: Síntesis de (4-hidroxi-piperidin-1-il)-(4-{4-[8-(3-metanosulfonil-propoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-metanona (compuesto 5)

55 (A) Una mezcla de 3-benciloxi-2-amino-piridina (25,0 g), cloroacetaldehído (16,7 ml, solución acuosa 50%), y EtOH (200 ml) se calentaron en un tubo de 500 ml sellado a 80 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró hasta un residuo. El aceite residual se recogió en NaOH (1 N ac, 125 ml) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar un sólido, que se secó durante la noche bajo vacío. El producto, 8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridina (25,6 g) se utilizó sin purificación adicional.

60 (B) A una solución de 8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridina (25,46 g) en EtOH (250 ml) se añadió Br₂ (7,03 ml) en agua (7 ml) gota a gota a TA. La suspensión de color naranja oscuro resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH (90 ml, 1 N) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto se estrelló en la columna y las tuberías durante el intento de purificación. El producto recuperado proporcionó 8-benciloxi-3-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (21 g).

65 (C) Una solución de 8-benciloxi-3-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (18,7 g) en dioxano (150 ml) se añadió a un tubo de 350 ml y se desgasificó. A este se añadió Pd₂(dba)₃ (1,122 g), P(cyc)₃ (1,37 g), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[1,2']-

bi[1,3,2]-dioxaborolanilo] (18,7 g), y KOAc (18,14 g), y la mezcla se agitó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se trituroó con EtOAc, y el sólido resultante se filtró y se secó. El producto se recogió en EtOAc caliente, se calentó con una pistola de calor, y se filtró en caliente. El filtrado se enfrió, y el sólido separado, se filtró y se secó bajo vacío a 50 °C durante la noche para proporcionar 8-benciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]-piridina (1,67 g).

(D) En un tubo de 350 ml se colocó 2,4-dicloropirimidina (1,95 g) en MeCN (100 ml), y la mezcla se desgasificó. A esta se añadió tetra trifenilfosfina) paladio (Pd(PPh₃)₄, 0,5 g), seguido de Na₂CO₃ (1,85 g en 100 ml de agua) y 8-benciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]-piridina (1,167 g). La mezcla de reacción se desgasificó, el tubo se purgó con argón y se selló, y la mezcla se agitó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró, se extrajo con EtOAc, y se purificó mediante ISCO usando 50% de EtOAc / hexano a 100% EtOAc. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron, y el residuo se trituroó con EtOAc. El sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar 8-benciloxi-3-(2-cloropirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina (0,5 g).

(E) Una mezcla de 8-benciloxi-3-(2-cloropirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina (0,19 g) y 4-amino ciclohexanocarboxilato de etilo (0,29 g) en NMP (1 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua, y el sólido resultante se separó, se lavó con agua y se secó. El sólido se trituroó con EtOAc caliente y se filtró para proporcionar 4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanocarboxilato de etilo (compuesto 8 , 0,25 g), que se usó sin purificación adicional.

(F) Una mezcla de 4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,215 g) y Pd / C (10%, 600 mg) en EtOH (200 ml) se agitó bajo H₂ durante la noche. La mezcla de reacción se calentó y se filtró en caliente a través de sílice. El producto se lavó con DCM, y el filtrado se concentró y se secó para proporcionar 4-[4-(8-hidroxi-imidazo[1,2-a]-piridina-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanocarboxilato de etilo (128 mg), que se usó sin purificación adicional. Una mezcla de 4-[4-(8-hidroxi-imidazo[1,2-a]-piridina-3-il)-pirimidin-2-ilamino] ciclohexanocarboxilato de etilo (0,127 g), 1-cloro-3- metanosulfonil-propano (63,5 mg), K₂CO₃ (137 mg), y NaI (5 mg) en NMP (1 ml) se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua, después se secó y se purificó mediante ISCO usando 100% DCM a 20% MeOH / DCM para proporcionar 4-[4-(8-(3-metanosulfonil-propoxi)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il) pirimidin-2-ilmetil-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,1 g).

(H) Una mezcla de 4-[4-(8-(3-metanosulfonil-propoxi)-imidazo[1,2-a]piridina-3-il) pirimidin-2-ilmetil-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,1 g) y LiOH·H₂O (42 mg) en THF (20 ml), EtOH (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se neutralizó con HCl (1 N), y el sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C bajo vacío durante la noche para proporcionar el ácido 4-[4-(8-(3-metanosulfonilpropoxi)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanocarboxílico (90 mg), que se usó sin purificación adicional.

(I) Una solución de ácido 4-[4-(8-(3-metanosulfonilpropoxi)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanocarboxílico (0,09 g) en DMF (3 ml) se trató con BOP (0,126 g), y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadieron DIEA (0,1 ml) y piperidin-4-ol (29 mg), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó a TA durante 30 min, permitiendo que el producto precipitara. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, se secó y se trituroó con EtOAc. El producto se filtró, se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar (4-hidroxi-piperidin-1-il)-(4-[4-(8-(3-metanosulfonil-propoxi) imidazo[1,2-a]piridin-3-il]pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)-metanona (compuesto 5, 71 mg).

Ejemplo 6: Síntesis de {4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]ciclohexil}-(piperidin-4-hidroxi-1-il)-metanona (Compuesto 6)

Una mezcla de 4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]-piridina-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,23 g) en DMF (10 ml) se trató con BOP (79 mg), a continuación, DIEA (0,345 g), a continuación, piperidin-4-ol (79 mg), y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El sólido se disolvió en EtOAc caliente, MeOH y DCM, y la solución se filtró en caliente. El producto se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar {4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona (compuesto 6, 244 mg).

Ejemplo 7: Síntesis de N-{4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]ciclohexil} metanosulfonamida (Compuesto 7)

Una mezcla de 8-benciloxi-3-(2-cloropirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (0,1 g), N-(4-amino-ciclohexil)-metanosulfonamida (0,2 g), y TEA (0,21 ml) en NMP (2 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó mediante ISCO 2x usando 100% DCM a 15% MeOH / DCM. Se recogieron las fracciones puras, se concentraron y se trituraron con EtOAc. El sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío

para proporcionar N-{4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil} metanosulfonamida (compuesto 7, 14 mg).

Ejemplo 8: Síntesis de 4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin-2-il-amino]-ciclohexanol (Compuesto 9)

Una mezcla de 8-benciloxi-3-(2-cloro-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (0,1 g) y 4-amino-ciclohexanol (0,1 g) en NMP (2 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó mediante ISCO usando 100% DCM a 15% MeOH / DCM. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc, y el sólido se filtró y se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar N-[1-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin-2 -ilamino]-ciclohexanol (compuesto 9, 84,8 mg).

Ejemplo 9: Síntesis de N-[4-(4-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)ciclohexil]-metanosulfonamida (Compuesto 10)

(A) Una solución de 2,4-dicloropirimidina (0,9 g) en MeCN (25 ml) se desgasificó, a continuación se trató con Pd (PPh₃)₄ (0,348 g), 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina (0,75 g), y Na₂CO₃ (0,954 g en 25 ml de agua). La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó mediante ISCO usando 100% DCM a 10% MeOH / DCM, las fracciones se combinaron y se concentraron, y el residuo se trituró con EtOAc. El sólido resultante se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó bajo vacío durante la noche para proporcionar 3-(2-cloropirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (125 mg).

(B) Una mezcla de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (0,125 g), N-(4-amino-ciclohexil) metanosulfonamida (0,372 g) y TEA (0,38 ml) en NMP (3 ml) se agitó a 105 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó mediante ISCO usando 100% DCM a 15% MeOH / DCM, las fracciones puras se combinaron y se concentraron, a continuación se trituraron con EtOAc. El sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar N-[4-(4-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexil]-metanosulfonamida (compuesto 10, 5,8 mg).

Ejemplo 10: Síntesis de 4-(4-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol (Compuesto 11)

Una mezcla de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (30 mg) y 4-amino-ciclohexanol (45 mg) en NMP (1 ml) se agitó a 105 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se trituró con agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó mediante ISCO usando 100% DCM a 15% MeOH / DCM, y las fracciones puras se combinaron, se concentraron y se trituraron con EtOAc. El sólido resultante se filtró y se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío para proporcionar 4-(4-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-ciclohexanol (compuesto 11, 22 mg).

Ejemplo 11: Formulaciones

Las preparaciones farmacéuticas para la liberación por diversas vías se formulan como se muestra en las siguientes tablas. "Ingrediente activo" o "compuesto activo" tal como se utiliza en las tablas significa uno o más de los compuestos de Fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% en peso / peso
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes se mezclan y se dispensan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosificación diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% en peso / peso
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan utilizando un disolvente tal como metanol. La formulación se seca luego y se conforma en tabletas (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada.

Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
sorbitol (solución 70%)	12,85 g
Veegum K® (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	cs para 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

5

Composición para la administración oral

Ingrediente	% en peso / peso
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de Sodio	c.s para hacer isotónico
agua para inyección	100 ml

El ingrediente activo se disuelve en una porción del agua para inyección. Una cantidad suficiente de cloruro de sodio se añade entonces con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se completa hasta el peso con el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa bajo condiciones estériles.

10

Formulación de supositorio

Ingrediente	% en peso / peso
Ingrediente activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

15

Formulación de supositorio

Ingredientes	gramos
Sustancia activa	0,2-2
SPAN®) 60	2
TWEEN®) 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina	10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	cs 100

Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y se calientan a aproximadamente 60 °C con agitación. Una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60 °C se añade entonces con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y después se añadió agua suficiente, aproximadamente 100 g.

20

Formulaciones de nebulizador nasal

25

Varias suspensiones acuosas que contienen de aproximadamente 0,025 hasta 0,5 por ciento de compuesto activo se preparan como formulaciones para pulverización nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, y similares. El ácido clorhídrico se puede añadir para ajustar el pH. Las formulaciones de pulverización nasal pueden administrarse mediante una bomba dosificada de aerosol nasal que normalmente libera aproximadamente 50-100 ml de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación es de 2-4 pulverizaciones cada 4-12 h.

30

Ejemplo 12: Ensayo in vitro de JNK

La actividad JNK se midió mediante la fosforilación de GST-ATF2 (19-96) con ATP [γ - ^{33}P]. La reacción enzimática se llevó a cabo en concentraciones de ATP en K_m y sustrato en el volumen final de 40 μl en tampón que contiene HEPES 25 mM, pH 7,5, ditioneitol 2 mM, NaCl 150 mM, MgCl_2 20 mM, 0,001% de Tween® 20, 0,1% de BSA y 10% de DMSO. El ensayo humano de JNK2 α 2 contiene la enzima 1 nM, ATF2 1 μM , ATP 8 μM con ATP 1 μCi [γ - ^{33}P]. El ensayo humano de JNK1 α 1 contiene la enzima 2 nM, ATF2 1 μM , ATP 6 μM con ATP 1 μCi [γ - ^{33}P]. El ensayo humano de JNK3 (Upstate Biotech # 14-501M) contiene enzima 2 nM, ATF2 1 μM , ATP 4 μM con con ATP 1 μCi [γ - ^{33}P]. El ensayo enzimático se llevó a cabo en presencia o ausencia de varias concentraciones de compuesto. JNK y el compuesto se pre-incubaron durante 10 min., seguido por la iniciación de la reacción enzimática mediante la adición de ATP y el sustrato. La mezcla de reacción se incubó a 30 °C durante 30 min. Al final de la incubación, la reacción se terminó mediante la transferencia de 25 μl de la mezcla de reacción a 150 μl de suspensión de glutatión Sepharose al 10% (Amersham # 27-4574-01) que contenía EDTA 135 mM. El producto de reacción fue capturado en la resina de afinidad, y se lavó en una placa de filtración (Millipore, MABVNOB50) con tampón fosfato salino durante seis veces para eliminar el radionucleótido libre. La incorporación de ^{33}P en ATF2 se cuantificó en un contador de centelleo de microplacas (Packard Topcount). La potencia de inhibición del compuesto sobre JNK se midió por el valor de Cl_{50} generado a partir de diez curvas de concentración de inhibición ajustadas al modelo de 3 parámetros: % de inhibición = Máxima / (1+ (Cl_{50} / [Inhibidor])^{pendiente}). Los datos se analizaron en Microsoft Excel para la estimación de parámetros. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Inhibición de JNK humana

Compuesto	JNK1- Cl_{50} (μM)	JNK2- Cl_{50} (μM)
1		0,2949
2		0,3691
3		0,1233
4		0,1238
5	0,0216	0,0503
6	0,0333	0,0559
7	0,0237	0,0527
8	0,0489	0,1043
9	0,0269	0,0494
10	0,0567	0,2138
11	0,0866	0,2535

Ejemplo 13: Ensayo de translocación de fosfo-c-Jun

La inflamación está regulada en parte por la acción de c-Jun en otros genes en la vía inflamatoria. Así, la inhibición de la translocación de c-Jun fosforilada al núcleo proporciona una indicación de la actividad anti-inflamatoria de un compuesto. Las células SW1353 se adquieren de la American Tissue Culture Collection y se mantuvieron en medio de crecimiento que contiene medio DMEM (Invitrogen) con 10% de suero fetal bovino (Invitrogen), ácido ascórbico (Sigma), y penicilina / estreptomina / glutamato (Invitrogen) bajo condiciones de cultivo (a 37 °C con 5% de CO_2). Las células se siembran a una densidad de 8000 células / pocillo en 100 μl de medio de crecimiento 24 h antes del tratamiento con el compuesto. Inmediatamente antes del tratamiento con el compuesto, el medio de crecimiento se sustituye con 90 μl de medio fresco. El compuesto guardado a 10 mM se diluye primero en vehículo del compuesto (DMSO) a 3 mM, a continuación se diluyó en medio libre de suero y se añadió a cada pocillo como una solución concentrada 10x en un volumen de 10 μl , se mezcló y se pre-incubó con células durante 30 min. a 37 °C en 5% de CO_2 . El vehículo del compuesto (DMSO) se mantiene a una concentración final de 1% para todas las muestras. Después de 30 min de incubación, las células se activan con $\text{TNF}\alpha$ (1 ng / ml, Roche Biochem) durante 20 min. Después las células se fijaron, permeabilizaron y se tiñeron con anticuerpo anti-fosfo-c-Jun (Santa Cruz), seguido de anticuerpo secundario marcado con Alexa Fluor 488 y colorante Hoechst 33342 (Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Las señales de fosfo-c-Jun se miden para 400 células por pocillo por el sistema ArrayScan HCS (Cellomic). Los valores de Cl_{50} se calculan como la concentración del compuesto a la que la actividad fosfo-c-Jun se inhibió al 50% del valor de control usando la función de ajuste de 4 parámetros en el programa ActivityBase (IDBS).

Ejemplo 14: Ensayo de producción de IL-6 inducida por $\text{TNF-}\alpha$ en rata in vivo

Ratas hembra Wistar-Han adquiridos de Charles River Laboratories se les permitió aclimatarse durante una semana antes de su uso y lograr un peso corporal aproximado de 95 a 130 g. Se administran a las ratas el compuesto de ensayo a través de sonda nasogástrica 30 minutos antes de la exposición intraperitoneal de 0,5 μg de $\text{TNF-}\alpha$ recombinante de rata (Biosource). La sangre se recoge a través de cardiocentesis 90 min después de la estimulación con $\text{TNF-}\alpha$. El plasma se preparó utilizando tubos de separación de heparina de litio (BD microtainer) y se congeló a -80 °C hasta su análisis. Los niveles de IL-6 se determinaron utilizando un equipo ELISA específico de IL-6 de rata (Biosource). Se determinó el porcentaje de inhibición y los valores de ED_{50} (calculado como la dosis de compuesto a la que la producción de $\text{TNF-}\alpha$ es el 50% del valor de control). Los resultados demuestran que los compuestos de la invención inhiben la producción de IL-6 inducida por $\text{TNF}\alpha$.

Ejemplo 15: Artritis inducida por colágeno de roedores

5 Ratas hembras Lewis adquiridos de Harlan Laboratories, de 7-8 semanas de edad se les permite aclimatarse durante una semana antes de su uso y lograr un peso corporal aproximado de 120-140 g. En el día 0 del estudio, las ratas son expuestas por vía intradérmica (id) en varios sitios de la espalda con una emulsión de 100 µg de colágeno Tipo II bovino (Chondrex) en adyuvante incompleto de Freund (IFA; total de 0,1 ml en 2-3 sitios). La inducción de la artritis se observa generalmente 12-14 días tras la exposición; sin embargo, una inyección de refuerzo de 100 µg de colágeno / IFA se proporciona alrededor de los días 7-10 (i.d. hasta 0,1 ml total) en la base de la cola o un sitio alternativo en la espalda para sincronizar la inducción de la enfermedad. La dosificación del compuesto puede ser profiláctica (comenzando en el momento de la exposición o 1-2 días antes) o terapéuticas (comenzando después de la exposición y coincidiendo con las puntuaciones de inicio de la enfermedad 1-2 - ver puntuación clínica más adelante). Los animales se analizaron para el desarrollo y la progresión de la enfermedad durante los siguientes 21 días.

15 Las ratas se analizaron usando un sistema de puntuación (descrito a continuación), mediciones del volumen de la pata utilizando un pletismómetro para cada pata, o de medición de la pata o espesor de la articulación con un calibrador. Las mediciones basales se llevan a cabo en el día 0, y comienzan de nuevo en los primeros signos de la inflamación para un máximo de tres veces por semana hasta el final del experimento. La puntuación se evalúa como sigue para cada pata:

- 20 1 = hinchazón y / o enrojecimiento de la pata o un dedo.
 2 = hinchazón en dos o más articulaciones.
 3 = hinchazón grave de la pata con más de dos articulaciones involucradas.
 25 4 = artritis severa de toda la pata y los dedos.

El índice de artritis para cada rata se evalúa mediante la suma de las cuatro puntuaciones de las patas individuales, dando una puntuación máxima de 16. Con el fin de medir en serie la aparición de la enfermedad y la progresión, el volumen de las patas traseras también se determina a través de la utilización de un pletismómetro.

30 Al final del estudio, las patas traseras (y otros tejidos) se recogen para la determinación del peso, la histología, celular y / o análisis molecular. Además, se recoge sangre a través de cardiocentesis, se prepara el plasma utilizando tubos de separación de heparina de litio (BD microtainer) y se congeló a -70 °C hasta su análisis. Se determinan los niveles de citoquinas inflamatorias (por ejemplo, TNF-α, IL-1 e IL-6) a partir del plasma o de tejido de las articulaciones homogeneizado utilizando equipos ELISA específicos de rata (R&D). El nivel de protección de la enfermedad o la inhibición se determina como un compuesto de los cambios en las puntuaciones clínicas, los volúmenes de la pata y la histopatología en comparación con los animales control.

Ejemplo 16: Ensayo de producción IL-8 en células humanas de condrosarcoma SW1353 inducida por TNF-α

40 Las células SW1353 se adquieren de la American Tissue Culture Collection y se mantuvieron en medio de crecimiento que consiste en medio DMEM (Invitrogen) con suero bovino fetal al 10% (Invitrogen), ácido ascórbico (Sigma) y penicilina (Invitrogen) bajo la condición de cultivo de 37 °C en 5% de CO₂. Las células se sembraron a una densidad de 1,0 x 10⁴ células por pocillo en 100 µl de medio 48 horas antes del tratamiento con el compuesto. Inmediatamente antes del tratamiento con el compuesto, los medios se sustituyeron con 160 µl de medio fresco. El compuesto almacenado (10 mM) se diluye en medio de crecimiento y se añadió a cada pocillo como una solución concentrada 10x en un volumen de 20 µl, se mezcló y se dejó pre-incubar con las células durante 30 min. El vehículo del compuesto (DMSO) se mantiene a una concentración final de 1% en todas las muestras. Después de 30 min, las células se activaron con 10 ng / ml de TNF-α (Roche Biochem). TNF-α se añade como una solución concentrada 10x formada en medio de crecimiento y se añadió en un volumen de 20 µl por pocillo. Las placas de células se cultivan durante 5 h. Se recogen los medios celulares y almacenados a -20 °C. Se analizan las alícuotas de los medios por ELISA de tipo sándwich para la presencia de IL-8 según las instrucciones del fabricante (BD Bioscience). Los valores de CI₅₀ se calculan como la concentración del compuesto a la que la producción de IL-8 se redujo al 50% del valor de control usando Xfit3 en el programa Microsoft Excel. Ciertos compuestos tienen un valor de CI₅₀ que oscila desde 0,1 hasta 20 µM en este ensayo.

Ejemplo 17: Modelo asma sensibilizado con ovoalbúmina

60 (A) Ratas Brown-Norway macho se sensibilizan i.p. con 100 pg de OA (ovoalbúmina) en 0,2 ml de alumbre una vez cada semana durante tres semanas (días 0, 7, y 14). La semana siguiente a la última sensibilización, las ratas están listas para el ensayo. Uno o 2 días antes de la exposición, se pesan los animales. En el día 21, las ratas se dosifican q.d. con vehículo o compuesto por vía subcutánea 30 minutos antes de la exposición por aerosol de OA (OA 1% durante 45 minutos) y terminado en 4 o 24 horas después de la exposición. En el momento del sacrificio, las ratas se anestesiaron (uretano, aprox. 2 g / kg, i.p.). El plasma se obtiene de las ratas para PK al final. Se extrae sangre de la aorta abdominal en la germinación. Se inserta una cánula traqueal y los pulmones se lavan con 3 x3 ml de PBS. El

fluido del LBA se analiza para el número de leucocitos y recuento diferencial de leucocitos total. El número total de leucocitos en una alícuota de las células (20-100 μ l) se determina usando un contador Coulter. Para recuentos diferenciales de leucocitos, 50-200 μ l de la muestra se centrifuga en un Cytospin y el portaobjetos se tiñó con Diff-Quik. Las proporciones de monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos se contaron bajo el microscopio óptico usando criterios morfológicos estándar y se expresaron como un porcentaje. El fluido de LBA restante se centrifugó (1500 rpm, 10 min.) y el sobrenadante se almacenó a -80 °C. Los pulmones también se recogieron para análisis de proteínas y / o RNA.

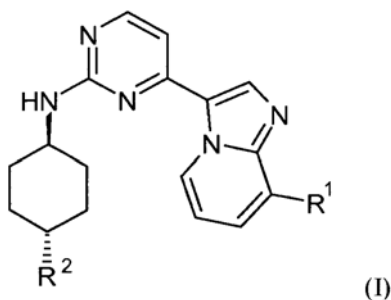
Ejemplo 18: Ensayo de hiperalgesia térmica inducida con CFA

Las ratas macho Wistar (~200g) se adquirieron de Charles River Laboratories. La comida y el agua se permite ad libitum antes del estudio. En el día 0 los animales son inyectados con 50 μ l (1,0 mg / ml) de adyuvante completo de Freund 100% (CFA; Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, EE.UU.) en el lado plantar de la pata trasera derecha bajo anestesia con isoflurano. Después de la recuperación de la anestesia, las ratas se trasladaron a la sala de estudio y se colocaron en cajas de plástico transparente rectangulares donde el ensayo de hiperalgesia térmica se va a realizar durante 30 minutos. Después de la habituación, las ratas se devuelven a su habitáculo normal.

En el Día 1, las ratas se mantienen en ayunas durante la noche, y el día 2 (48h después de la inyección de CFA) las ratas se mueven de nuevo a la sala de estudio y se habitúan a la habitación durante al menos 1 hora. Las ratas se colocan individualmente en cajas de plástico transparente encima de un suelo de plástico transparente durante 10 min antes de que comience el estudio. La prueba de Hargreaves se utiliza para medir los umbrales de retirada de la pata por calor. Una fibra óptica de calor radiante (ajuste de intensidad 60) utilizando un probador plantar (Ugo Basile, Italia) se aplica a través del suelo de plástico para cada pata trasera. Se registra el tiempo que tarda la rata en retirar su pata de la fuente de calor. El umbral diana para la pata contra-lateral era de ~ 10 s. Cada pata se analiza 3 veces con al menos un intervalo de 5 minutos, alternando entre las patas ipsilateral y contra-lateral. Después de determinar el nivel basal, las ratas se dosifican con vehículo o fármaco y se repite el ensayo como las veces anteriores 30-120 min después de la dosis. El probador está cegado a los grupos de tratamiento. Las ratas se sacrificaron mediante inhalación de CO₂ al final del estudio, y se observaron durante 5 a 10 min para asegurar su muerte. Los compuestos de la invención reducen eficazmente el dolor en este ensayo.

REIVINDICACIONES

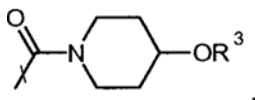
1. Un compuesto de fórmula I:



en el que

R^1 es H, -OH, -OR, o hidroxi-alquilo-C₁-C₆, en el que R es alquilo-C₁-C₆, bencilo, aril-alquilo-C₁-C₆, o metilsufonil-alquilo-C₁-C₆;

R^2 es -OH, -NH₂, -SO₂R⁴, -NHSO₂R⁴, -CO₂R⁵, o



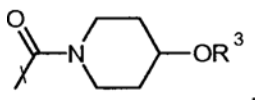
en el que R^3 es H, acilo -C₁-C₆, o un aminoácido; R^4 es alquilo-C₁-C₆, -NH₂, alquil-C₁-C₆-amino, o di (alquil-C₁-C₆)amino; R^5 es H o alquilo-C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R^1 es H, -OH, -OR, o hidroxi-alquilo-C₁-C₆, en el que R es alquilo-C₁-C₆, bencilo, aril-alquilo-C₁-C₆, o metilsufonil-alquilo-C₁-C₆;

R^2 es -OH, -NH₂, -SO₂R⁴, -NHSO₂R⁴, -CO₂R⁵, o



en el que R^3 es H, acilo -C₁-C₆, o un aminoácido; R^4 es alquilo-C₁-C₆, -NH₂, alquil-C₁-C₆-amino, o di(alquil-C₁-C₆)amino; R^5 es H o alquilo-C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 es -NHSO₂CH₃.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es 2-hidroxi-prop-2-ilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es benciloxi.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es H.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^2 es 4-hidroxi-piperidin-1-carbonilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es 2-hidroxi-prop-2-ilo.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es benciloxi.

10. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es 3-metanosulfonilpropoxi.

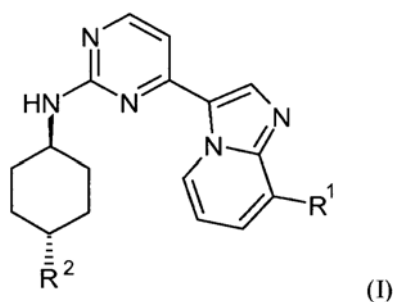
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es -NHSO₂N(CH₃)₂.

12. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 2-{3-[2-(4-metanosulfonilmetil-ciclohexilamino)-pirimidin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina-8-il}-propan-2-ol;
 (4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino}-ciclohexil)-(4-hidroxipiperidin-1-il)-
 metanona;
 N-(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-il-amino}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{4-[8-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-il-amino}-ciclohexil)-(N,N-dimetilamino)
 10 sulfonamida;
 (4-hidroxi-piperidin-1-il)-(4-{4-[8-(3-metanosulfonil-propoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-pirimidin-2-ilamino} ciclohexil)-
 metanona;
 {4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona;
 N-{4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexil}-metanosulfonamida;
 15 4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-ciclohexano-carboxilato de etilo;
 4-[4-(8-benciloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il) pirimidin-2-ilamino] ciclohexanol;
 N-[4-(4-imidazo [1,2-a] piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)ciclohexil]metanosulfonamida; y
 4-((4-imidazo [1,2-a] piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino) ciclohexanol.

20 13. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la inflamación, que comprende:

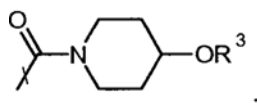
una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I:



25 en el que

R¹ es H, -OH, -OR, o hidroxi-alquilo-C₁-C₆, en el que R es alquilo-C₁-C₆, bencilo, aril-alquilo-C₁-C₆, o metilsufonil-
 30 alquilo-C₁-C₆;

R² es -OH, -NH₂, -SO₂R⁴, -NHSO₂R⁴, -CO₂R⁵, o



35 en el que R³ es H, acilo-C₁-C₆, o un aminoácido; R⁴ es alquilo-C₁-C₆, -NH₂, alquil-C₁-C₆-amino, o di(alquil-C₁-
 C₆)amino; R⁵ es H o alquilo-C₁-C₆;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de un
 trastorno inflamatorio.