

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 881 960**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2018** **PCT/ES2018/070396**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018** **WO18220252**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2018** **E 18759146 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.03.2021** **EP 3632912**

54 Título: **Inhibidores de proteína quinasa**

30 Prioridad:

01.06.2017 ES 201730759

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

30.11.2021

73 Titular/es:

ONCOSTELLAE, S.L. (100.0%)
Edificio FEUGA, D5, Campus Vida. Rúa Lope
Gómez de Marzoa s/n
15705 Santiago de Compostela, ES

72 Inventor/es:

KURZ, GUIDO y
CAMACHO GÓMEZ, JUAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 881 960 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

Inhibidores de proteína quinasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados 11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamida convenientemente sustituidos, como potentes inhibidores de al menos una proteína quinasa, especialmente de una quinasa seleccionada del grupo que consiste en la quinasa relacionada con AMPK, ARK5 y las Janus quinasas JAK3 y TYK2.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar tales compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de estos compuestos; el uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por inhibición de al menos una quinasa seleccionada de entre ARK5, JAK3 y TYK2, tales como enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer tal como cáncer de la sangre, gástrico, de colon, colorectal, de hígado, pulmonar, pancreático, de mama y otros tumores sólidos y otras enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica, entre otros.

Antecedentes de la invención

Las proteínas quinasas son enzimas que desempeñan papeles reguladores clave en casi todos los aspectos de la biología celular. Estas enzimas participan en módulos de transducción de señales que regulan la apoptosis, la progresión del ciclo celular, la reorganización del citoesqueleto, la diferenciación, el desarrollo, la respuesta inmune, la función del sistema nervioso y la transcripción. Las proteínas quinasas representan atractivos objetivos de fármacos porque su desregulación se produce en una variedad de enfermedades incluyendo cáncer, diabetes autoinmune, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y nerviosas. (Roskoski, R., Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes, Pharmacological Research 103 (2016) 26–48).

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es una proteína quinasa que se ha encontrado como un sensor esencial y regulador de la homeostasis energética. Su actividad está regulada por el aumento de la proporción de AMP intracelular: ATP en las células bajo estrés metabólico (hipoxia, shock térmico e isquemia).

Recientemente, se han identificado doce quinasas relacionadas con AMPK (ARK) y han demostrado una gran homología de secuencia con el dominio catalítico de AMPK. Una de estas ARK es ARK5 (también conocida como NUAK1: nueva (nua) familia de quinasa (Sun, X et al, *The regulation and function of the NUAK family*, Journal of Molecular Endocrinology (2013) 51, R15–R22)), que puede desempeñar un papel en la regulación de la proliferación tumoral y la supervivencia a través de la alteración metabólica. ARK5 está sobre expresada en neoplasias malignas como el cáncer de mama, carcinoma colorrectal y carcinoma hepatocelular; los pacientes con sobreexpresión de ARK5 a menudo tienen mal pronóstico. (Xu, T et al, *ARK5 promotes doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma via epithelial–mesenchymal transition*, Cancer Letters (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.04.026 y sus referencias).

En particular, hay estudios que muestran que ARK5 es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). La alta expresión de ARK5 en el tumor está fuertemente correlacionada con el tamaño del tumor, la diferenciación histológica, y la etapa del tumor-nodo-metástasis (TNM). Estos hallazgos sugieren que ARK5 podría ser utilizado como un nuevo biomarcador y un potencial objetivo terapéutico para el CHC. (Cui, J et al, *Overexpression of ARK5 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma*, Tumor Biol. 2013, DOI 10.1007/s13277-013-0735-x).

ARK5 fue encontrada especialmente requerida para la viabilidad de las células que sobreexpresan MYC, una oncoproteína que contribuye a la génesis de muchos tumores humanos (Liu et al, *Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK-related kinase 5*, Nature 2012, 483, 608). La función de MYC está estrechamente asociada con los niveles de MYC, por lo tanto la inhibición de ARK5 ofrece una estrategia terapéutica para eliminar células tumorales que expresan MYC desreguladamente (Li et al, *MYC-mediated synthetic lethality for treating tumors*, Current Cancer Drug Targets 2015, 15, 99-115).

Actualmente se sabe que las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas intracelulares no receptoras que son importantes transductores de señales de muchas citoquinas, factores de crecimiento e interferón. En los últimos años, se ha encontrado que hay una mejora significativa en la expresión de JAK en células cancerosas y células transfectadas con oncogenes. También se ha descrito que la expresión de JAKs tiene una estrecha relación con la inflamación y las enfermedades autoinmunes y el rechazo inmune de los trasplantes. (Aggarwal, B B et al,

Signal Transducer and Activator of Transcription-3, Inflammation, and Cancer How Intimate Is the Relationship?, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1171: 59–76 (2009) y sus referencias).

Las JAK son una familia de tirosina quinasas no receptoras que son moléculas relativamente grandes. Hay cuatro miembros de la familia de JAKs: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1, JAK2 y TYK2 existen en varios tejidos y células, mientras que JAK3 sólo existe en la médula y el sistema linfático. Las JAKs transmiten estímulos extracelulares a través de señales que son generadas por los receptores relevantes. Los receptores y / o las enzimas JAKs activan selectivamente la transducción de señal y el transductor de señal y activador de proteínas de transcripción (STAT) por diferentes sitios de fosforilación. (Jiang JJJ et al, *Advances in the Inhibitors of Janus Kinase*, Med Chem, 2014, 4: 540-548 y sus referencias).

La inhibición selectiva de las quinasas JAK dentro de la familia de JAKs ha sido un objetivo deseado de los investigadores con el fin de maximizar la eficacia al tiempo que minimiza los efectos no deseados por interacción con otras dianas, así como comprender el papel de las isoformas de JAKs en diferentes enfermedades y con ello proporcionar la terapia más eficaz para cada indicación. La definición del papel de cada quinasa se hace posible con pequeñas moléculas como inhibidores selectivos, pero deben ser selectivos dentro del conjunto de quinasas humanas, así como dentro de la familia de JAKs. Este desafío no es trivial. La homología entre las quinasas JAK es alta y las similitudes en sus sitios de unión al ATP son considerables. A pesar de estos notables obstáculos, los progresos recientes en este campo han sido impresionantes. Ahora hay inhibidores selectivos para cada uno de los miembros de la familia JAK, con la expectativa de ver a algunos de ellos ingresando a la clínica en un futuro cercano. (B.W. Dymock et al, *Selective JAK inhibitors*, Future Med Chem 2014, 6, 1439).

En el caso específico de JAK3, esta es una molécula clave de señalización celular en la respuesta inmune, que se distribuye específicamente en el sistema linfático; en el que la interleucina-2 (IL2) puede activar la enzima JAK3 en un período de tiempo muy corto. Después de un período de transducción de señal, JAK3 se puede desfosforilar y volverse inactiva, de modo que las señales generadoras de enfriamiento facilitan la siguiente ronda de transmisión de señal de estímulo. De este modo, la inhibición de la actividad de JAK3 evitará efectos secundarios causados por daño a otros tejidos. (Jiang JJJ et al, *Advances in the Inhibitors of Janus Kinase*, Med Chem, 2014, 4: 540-548 y sus referencias).

Actualmente, varias pequeñas moléculas inhibidores de JAK se han desarrollado con resultados prometedores. Uno de ellos, el Tofacitinib, es un potente inhibidor de JAK3 y JAK1 con cierta actividad contra JAK2. Ha sido aprobado en varios países para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), y se encuentra en fases clínicas avanzadas para el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada a severa. (Ghoreschi, K et al, *Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases*, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7–11) y (Chiricozzi A et al, *Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis*, Expert Rev. Clin. Immunol. Early online, 1–13 (2015)).

El Tofacitinib también está siendo investigado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, una enfermedad inflamatoria del intestino delgado y del colon caracterizada por períodos alternos de recaída y remisión, en pacientes con un grado de enfermedad de moderada a grave, aunque no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con enfermedad de moderada a grave que lograron respuestas clínicas después de 4 semanas de administración de Tofacitinib o placebo. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para determinar si el Tofacitinib es eficaz para el tratamiento de dicha enfermedad de Crohn. (Sandborn, W et al, *A Phase 2 Study of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Patients with Crohn's Disease*, Current, Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;12(9):1485-93).

Otros inhibidores de JAK están en fase clínica para el tratamiento de la psoriasis y la AR, entre otras condiciones. Uno de ellos es el ASP015K (peficitinib), un inhibidor selectivo de JAK3, que está siendo investigado para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa. (Armstrong AW, *JAK Inhibitors: Treatment Efficacy and Safety Profile in Patients with Psoriasis*, Journal of Immunology Research, Volume 2014, Article ID 283617, 7 páginas). Además, se conocen otros inhibidores selectivos de JAK3, tales como VX-509 (decernotinib). El VX-509 está en fase clínica para el tratamiento de la AR y el R348 está en fase clínica para el tratamiento del lupus eritematoso. (Ghoreschi, K et al, *Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases*, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7–11) y (Chiricozzi A et al, *Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis*, Expert Rev. Clin. Immunol. Early online, 1–13 (2015)).

El TD-1473 es otro inhibidor potente de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 para los dominios de JAKs humana, y se considera un nuevo inhibidor de tipo pan-JAK, diseñado para inhibir JAK en el tracto gastrointestinal (GI) mediante dosificación oral. El compuesto ha demostrado un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad en el ensayo clínico inicial en voluntarios sanos, por lo que se ha planeado el ensayo de fase 1b en pacientes, con el fin de desarrollar un tratamiento para la colitis ulcerativa y otras enfermedades intestinales inflamatorias. (Beattie D et al, *TD-1473, a novel, potent, and orally administered, GI-targeted, pan-Janus kinase (JAK) inhibitor*, Theravance Biopharma, South San Francisco, Poster presentations: Basic science (2016)).

En relación con las enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), que se consideran enfermedades crónicas e incapacitantes, y encierran dos formas principales de inflamación intestinal: la colitis ulcerativa y la enfermedad de

Crohn, hay evidencia clínica de la eficacia del Tofacitinib para la colitis ulcerativa (CU). (Vuitton, L et al, *Janus Kinase Inhibition with Tofacitinib: Changing the Face of Inflammatory Bowel Disease Treatment*, Current Drugs Targets, 2013, 14, 1385-1391).

- 5 El Tofacitinib también está siendo investigado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, una enfermedad inflamatoria del intestino delgado y del colon caracterizada por periodos alternos de recaída y remisión, en pacientes con un grado de enfermedad de moderada a grave, aunque no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con enfermedad de moderada a grave que lograron respuestas clínicas después de 4 semanas de administración de Tofacitinib o placebo. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para determinar si el Tofacitinib es eficaz para el tratamiento de dicha enfermedad de Crohn. (Sandborn, W et al, *A Phase 2 Study of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Patients with Crohn's Disease*, Current, Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;12(9):1485-93).

- 15 En consecuencia, se espera que la inhibición de JAK3 pueda conducir a la prevención y tratamiento de enfermedades incluyendo colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria, eccema, psoriasis, conjuntivitis alérgica y uveítis, entre otros. (EP2380877 y sus referencias).

- 20 Por otra parte, la enzima TYK2 ha demostrado un papel importante para la transducción de señalización en respuesta a una amplia variedad de citocinas, incluyendo IFNs de tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. Una expresión apropiada de la señalización mediada por TYK2 puede ser esencial para mantener respuestas inmunitarias normales, aunque en condiciones patológicas promueven la producción de componentes autoinmunes, que están implicados en la patogénesis de dichas enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple. La expresión aberrante de TYK2 se ha observado en muchas enfermedades autoinmunes. (Yan Liang et al, *Therapeutic potential of tyrosine kinase 2 in autoimmunity*, Expert Opin. Ther. Targets (2014) 18(5):571-580). Existen datos que apoyan la idea de que los inhibidores selectivos de TYK2 pueden ser nuevas terapias potenciales para el tratamiento de la psoriasis y las enfermedades inflamatorias del intestino, sin provocar una inmunosupresión amplia e indeseable. (Dymock B W et al, *Selective JAK inhibitors*, Future Med. Chem. (2014) 6(12), 1439–1471).

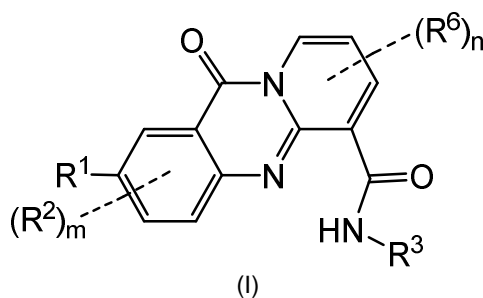
- 30 A pesar del alto nivel de interés en los inhibidores selectivos de las enzimas JAKs y su potencial terapéutico, TYK2 sigue siendo el miembro menos explorado de esta familia. Hasta la fecha, sólo se han publicado algunos estudios que divulgan inhibidores selectivos de TYK2 y no se conoce de momento ningún inhibidor selectivo de TYK2 en fase clínica. La única molécula que reivindica la inhibición de TYK2 actualmente en un ensayo clínico es un compuesto de Pfizer: el pan-inhibidor PF-06263726 (tópico, psoriasis). (Menet C J, *Toward selective TYK2 inhibitors as therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases*, Pharm. Pat. Anal. (2014) 3(4), 449–466).

- 40 Teniendo en cuenta lo anterior, la mayoría de los inhibidores de JAKs desarrollados hasta ahora son selectivos para otras quinasas, pero, como se mencionó anteriormente, no discriminan bien entre los miembros de la misma familia JAK. Tal promiscuidad en la inhibición a menudo conduce a preocupaciones sobre toxicidad y efectos secundarios inaceptables; parece que la toxicidad de los inhibidores de JAK es limitada, aunque su toxicidad a largo plazo no ha sido totalmente determinada. Por lo tanto, la generación de inhibidores altamente selectivos, sin actividad fuera de la diana terapéutica o contra otras JAK, puede resultar en una mayor eficacia y seguridad. (Ghreschi K, et al, *Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases*, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7–11). Particularmente, en el caso de JAK2, debido a su papel en varios procesos fisiológicos esenciales, tales como eritropoyesis y funciones de neutrófilos, es particularmente deseable evitar su inhibición. (Goedken ER et al, *Tricyclic Covalent Inhibitors Selectively Target Jak3 through an Active Site Thiol*, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 290, NO. 8, pp. 4573–4589, February 20, 2015).

- 50 Los autores de la presente invención han desarrollado nuevos derivados 11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamida como potentes y selectivos inhibidores de las proteínas quinasas, específicamente de al menos una enzima seleccionada entre ARK5, JAK3 y TYK2.

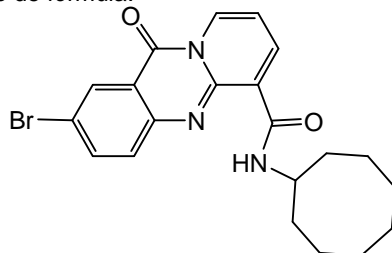
Objeto de la invención

- 55 En uno de sus aspectos (aspecto 1), la presente invención se refiere a nuevos derivados 11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamida de fórmula (I):



Donde:

- R¹ representa un grupo seleccionado de entre:
 - a) cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, alquil C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
 - b) fenil opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno o alquil C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - c) anillo heterocíclico C₄-C₆ que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, alquil C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
 - d) átomo de flúor o bromo,
 - e) grupo ciano,
 - f) alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 átomos de halógeno,
 - g) alquil C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 átomos de halógeno,
 - h) -OH,
 - R² y R⁶ representan independientemente un grupo seleccionado de entre:
 - a) Átomo de halógeno,
 - b) alquil C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - c) haloalquil C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - d) cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, alquil C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
 - m y n son números enteros independientemente seleccionados entre 0 y 1,
 - R³ representa un ciclo saturado de 5 a 10 miembros opcionalmente conteniendo 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N y O, y que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre átomo de halógeno, alquil C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OH y -NR⁴R⁵,
 - R⁴ y R⁵ representan independientemente un grupo seleccionado de entre átomo de hidrógeno, grupo cicloalquil C₃-C₄ y alquil C₁-C₄ lineal o ramificado,
- con la condición de que el compuesto de fórmula:



está excluido,
y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos del aspecto 1.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del aspecto 1 y un vehículo o solvente farmacéuticamente aceptable.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con el tercer aspecto descrito anteriormente, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado de un agente útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer tales como cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica, entre otros.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere al uso del compuesto del aspecto 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico que puede mejorarse mediante la inhibición de al menos una enzima seleccionada de entre ARK5, JAK3 y TYK2, por administración de compuestos del primer aspecto o composiciones farmacéuticas del segundo o tercer aspecto descrito anteriormente, a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, las enfermedades son seleccionadas de entre enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer tales como cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica, entre otros.

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades que pueden mejorar mediante la inhibición de al menos una enzima seleccionada de entre ARK5, JAK3 y TYK2, por administración de compuestos del primer aspecto o composiciones farmacéuticas del segundo o tercer aspecto descrito anteriormente, a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, las enfermedades son seleccionadas de entre enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer tales como cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica, entre otros.

En un séptimo aspecto la presente invención se refiere a un producto de combinación del compuesto del primer aspecto descrito anteriormente con un agente terapéutico conocido que es útil en el tratamiento de enfermedades seleccionadas de enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer tales como cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica, entre otros.

En un octavo aspecto, la presente invención se refiere al compuesto del aspecto 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición patológica que puede ser mejorada por inhibición de al menos una enzima seleccionada de entre ARK5, JAK3 y TYK2, tales como enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer tales como cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica, entre otros.

Como se ha dicho antes, los derivados 11-oxo-11H-pirido [2,1-b]quinazolina-6-carboxamida de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejoramiento por tratamiento con inhibidores de al menos una enzima seleccionada de ARK5, JAK3 y TYK2, tales como enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer tales como cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica, entre otros. En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I), debido a su exposición sistémica baja a moderada después de la administración oral y, por consiguiente, un menor riesgo de causar efectos secundarios, son especialmente adecuados para el tratamiento tópico / local de enfermedades tales como, por ejemplo, psoriasis, dermatitis atópica, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), uveítis, conjuntivitis seca y conjuntivitis alérgica.

Por consiguiente, los derivados de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y / o sus sales, se pueden usar en un método de tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un derivado 11-oxo-11H-pirido [2,1-b]quinazolin-6-carboxamida de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa aquí, el término cicloalquilo C_a-C_b abarca grupos cíclicos de hidrocarburos que tienen de a hasta b átomos de carbono. Tales grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa aquí, el término alquilo C_a-C_b incluye radicales hidrocarbonados lineales o ramificados, que tienen de a hasta b átomos de carbono. Los radicales preferidos incluyen de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquílicos lineales o ramificados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

5 Como se usa aquí, el término alcoxi C_a-C_b lineal o ramificado se utiliza para designar radicales que contienen radicales alquilo C_a-C_b lineales o ramificados enlazados a un átomo de oxígeno ($C_xH_{2x+1}-O-$). Los radicales alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi.

10 Como se usa aquí, el término anillo heterocíclico C_a-C_b abarca un anillo saturado o insaturado que tiene de a hasta b átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S que forman parte del anillo. Dicho anillo heterocíclico incluye, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, piperazinilo, furilo, tienilo, piperazinilo, morfolinilo. Los radicales preferidos son piridinilo, piperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos. Dichos anillos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado. Los sustituyentes del anillo heterocíclico pueden estar reemplazando un átomo de hidrógeno de cualquiera de los átomos de carbono en el anillo o un átomo de hidrógeno de cualquiera de los átomos de nitrógeno en el anillo.

20 Como se usa aquí, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo y yodo, preferiblemente átomos de flúor, cloro y bromo. El término halo, cuando se usa como prefijo, tiene el mismo significado.

25 Como se utiliza aquí, el término ciclo saturado de 5 a 10 miembros abarca sistemas de anillos de 5 a 10 miembros que contienen átomos de carbono y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N y O. Dichos sistemas de anillos pueden ser monocíclicos o policíclicos y los sistemas de anillos policíclicos incluyen sistemas con anillos fusionados (es decir, anillos que comparten dos átomos en el anillo), anillos puenteados (es decir, anillos que comparten más de dos átomos en el anillo) y sistemas espiránicos (es decir, donde dos anillos comparten solamente un átomo). Dichos ciclos incluyen, a modo de ejemplo, los siguientes sistemas de anillos monocíclicos: ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y piperidinilo y los siguientes sistemas de anillos puenteados policíclicos: biciclo [2.2.1] heptanilo, biciclo [2.2.2] octanil, 7-aza-biciclo [2.2.1] heptanilo y adamantilo. Dichos ciclos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, -OH y aminas. Los sustituyentes del ciclo de 5 a 10 miembros pueden estar reemplazando un átomo de hidrógeno de cualquiera de los átomos de carbono en el ciclo o un átomo de hidrógeno de cualquiera de los átomos de nitrógeno en el ciclo.

35 En una realización, los sistemas de anillos policíclicos saturados de 5 a 10 miembros comprenden dos o más anillos condensados o puenteados, cada uno constituido por 3 a 7 átomos, en donde 1 ó 2 átomos pueden ser heteroátomos seleccionados entre N y O.

40 Como se usa aquí, algunos de los átomos, radicales, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, por lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, cadenas o ciclos se sustituyen por átomos, radicales, cadenas o ciclos aceptables desde el punto de vista químico. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

45 Tal como se utiliza aquí, el término sal farmacéuticamente aceptable se utiliza para designar sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

50 Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X^{-n}) está asociado con la carga positiva del átomo de N. X^{-n} puede ser un anión de diversos ácidos minerales tales como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X^{-n} es preferiblemente un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X^{-} es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

60 De acuerdo con una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R^1 representa un grupo seleccionado entre:

- cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado,

- anillo heterocíclico C₅-C₆ que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
- alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado.

5

En una realización preferida R¹ representa un grupo seleccionado entre:

- cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
- anillo heterocíclico de seis miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
- grupo metoxi.

10

En una realización más preferida, R¹ representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado.

15

De acuerdo con otra realización de la presente invención en el compuesto de fórmula (I) m y n tienen un valor de 0.

En una realización, R³ representa un sistema de anillo monocíclico saturado de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O.

20

De acuerdo con otra realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R³ representa un ciclo saturado de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

25

En una realización más preferida, R³ representa un grupo seleccionado entre un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno.

30

De acuerdo con una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo seleccionado entre grupo metoxi, grupo ciclopropil opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado y anillo heterocíclicos de seis miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, m y n tienen un valor de 0, y R³ representa un grupo seleccionado entre grupo ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

35

De acuerdo con una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo seleccionado entre anillo heterocíclicos de seis miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, m y n tienen un valor de 0, y R³ representa un grupo seleccionado entre grupo ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

40

De acuerdo con una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₂ lineal o ramificado, m y n tienen un valor de cero, R³ representa un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y -OH.

45

Compuestos individuales particulares de la presente invención incluyen:

N-ciclohexil-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclopentil-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

55

2-ciclopropil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-11-oxo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

60

2-ciclopropil-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

65

2-ciclopropil-N-(2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

5 2-ciclopropil-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

10 2-ciclopropil-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-((1R,4R)-4-aminociclohexil)-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-11-oxo-N-(tetrahidrofuran-3-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

15 2-ciclopropil-N-(4,4-difluorociclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclohexil-2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

20 N-(4,4-difluorociclohexil)-2-fluoro-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclohexil-2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

25 N-ciclohexil-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclohexil-11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclohexil-2-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

30 N-ciclohexil-11-oxo-2-(trifluorometil)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclohexil-2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

35 2-bromo-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-bromo-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

40 N-ciclohexil-11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclohexil-2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

45 N-ciclohexil-11-oxo-2-(tiofen-2-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciano-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclohexil-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

50 N-ciclohexil-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

55 N-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

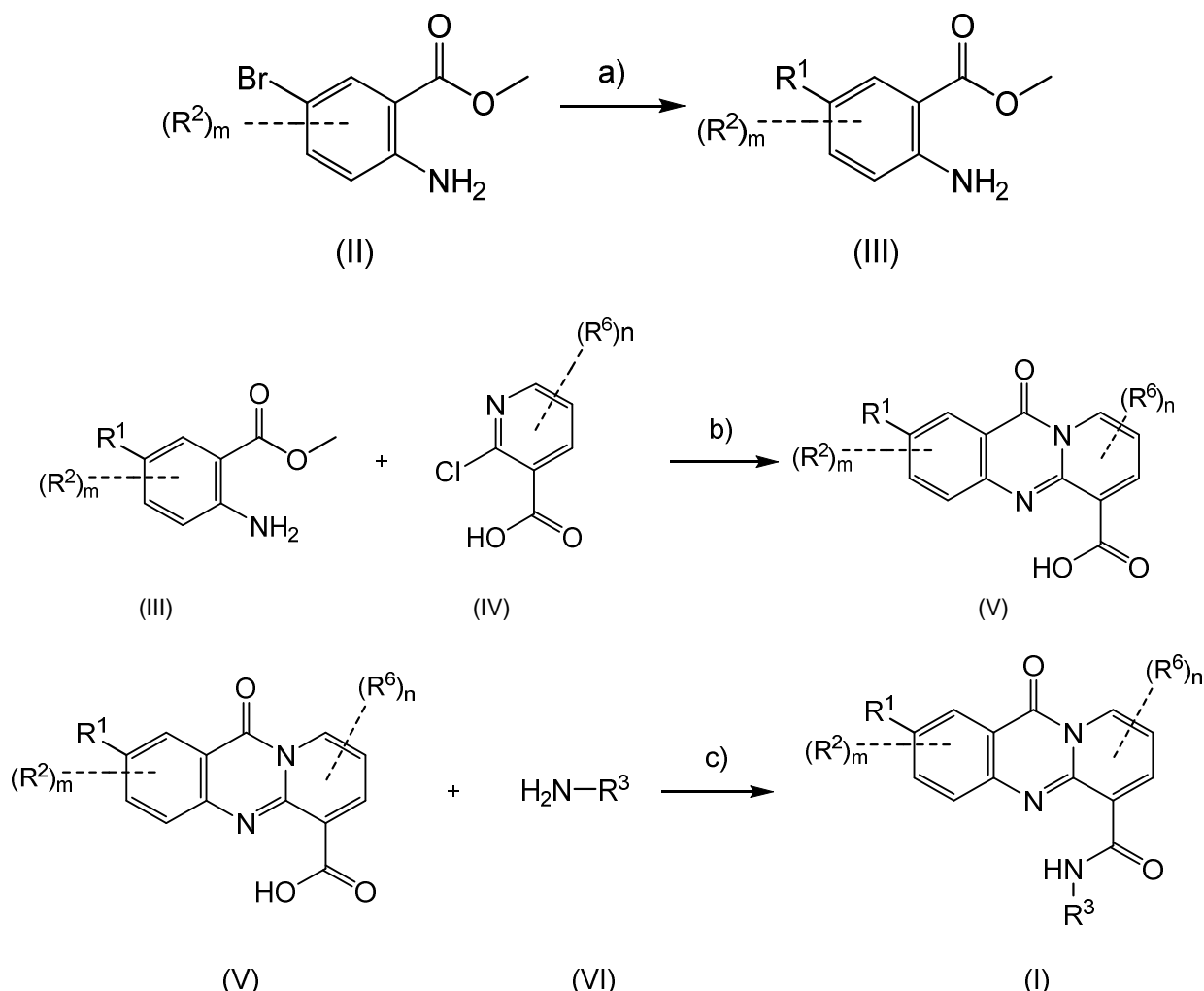
N-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

60 N-ciclohexil-2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos descritos a continuación. Para facilitar la descripción de los procedimientos, se han utilizado ejemplos concretos, pero que no restringen en modo alguno el alcance de la presente invención. La síntesis del compuesto de fórmula (I) se representa en el esquema 1.

Esquema 1



En el esquema anterior, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de acuerdo con la presente invención en los que R^1 , R^2 , R^3 y R^6 son como se han definido anteriormente.

Reactivos y condiciones:

Etapas a) $\text{R}^1\text{-B}(\text{OH})_2$, Cat-Pd.; o aminas

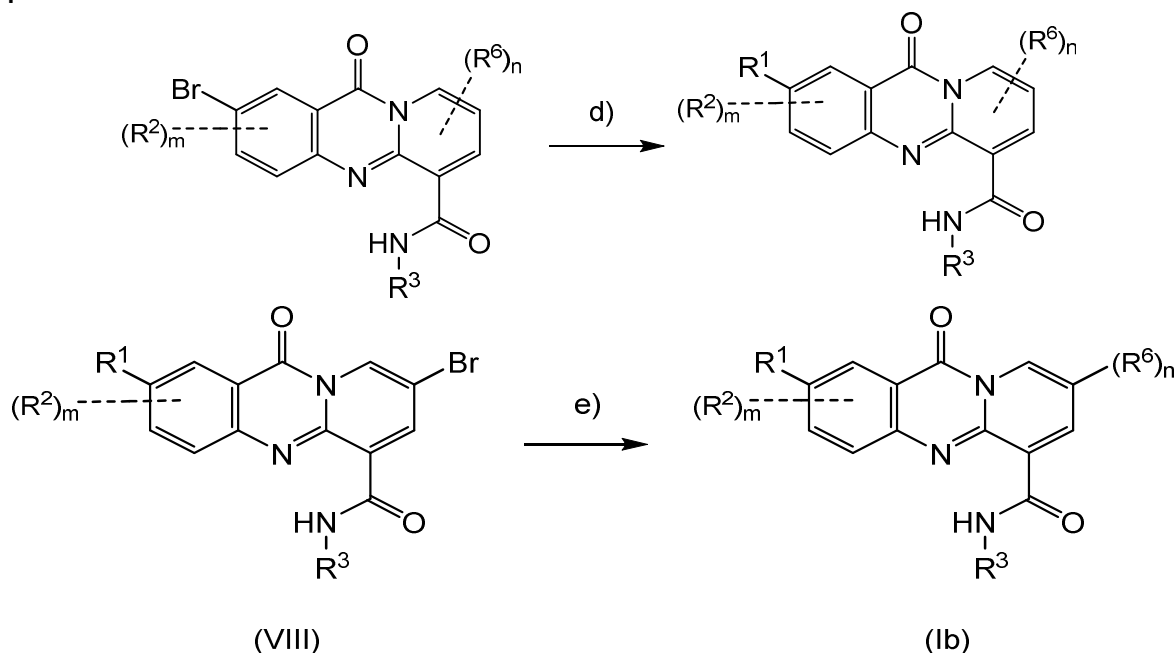
Etapas b) HCl, Isopropanol 24h, 100°C.

Etapas c) EDC, HOBt, EDIA, DMF, temperatura ambiente.

Los derivados de fórmula general (V) se preparan a partir de ácidos 2-aminobencílicos opcionalmente sustituidos disponibles comercialmente o 2-aminobenzoatos sustituidos opcionalmente con etilo o metilo o los correspondientes amino-heteroaril carboxilatos opcionalmente sustituidos (III) y ácido 2-cloronicotínico opcionalmente sustituido o ácidos cloroheteroarílicos opcionalmente sustituidos (IV), de acuerdo con el Esquema 1. En algunos casos, dicho reactivo (III) no está disponible, puede obtenerse, por ejemplo, mediante la sustitución del átomo de bromo de los correspondientes ácidos carboxílicos o derivados de carboxilato de fórmula (II). Los reactivos de partida (III) y (IV) se hacen reaccionar mediante una reacción de ciclación en condiciones ácidas en isopropanol, dioxano o xileno a temperaturas entre 80° y 110°C para proporcionar ácidos de fórmula (V). La reacción de estos ácidos con aminas (VI) en disolventes apróticos polares tales como DCM, THF, acetonitrilo o DMF en presencia de reactivo de acoplamiento tal como HATU, EDC, HOBt o T3P y temperaturas que oscilan entre 0°C y 80°C proporciona compuestos de fórmula (I), que son objeto de la presente invención.

Otra forma de obtener en ciertas posiciones los compuestos sustituidos de fórmula (I) se consigue, por ejemplo, mediante la sustitución nucleofílica de derivados bromados (VII) y (VIII) con aminas o a través de la reacción de acoplamiento de estos derivados, por ejemplo, con ácidos arilo o heteroarilo borónico en condiciones de Suzuki según el Esquema 2. Tales compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) son casos particulares de la presente invención.

Esquema 2



Reactivos y condiciones:

5 Etapa d) $R^1\text{-B(OH)}_2$, Cat-Pd.; o aminas

Etapa e) $R^6\text{-B(OH)}_2$, Cat-Pd.

En el esquema anterior, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de acuerdo con la presente invención en los que R^1 , R^2 , R^3 y R^6 son como se han definido anteriormente.

Actividad farmacológica

Ensayo funcional de proteínas quinasas

- 15 Los ensayos funcionales de las proteínas quinasas se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos usando un volumen final de 30 μl . La reacción comienza a través de la combinación entre la enzima quinasa y el sustrato péptico (indicado en la tabla donde el prefijo 5-FAM indica que el grupo amino terminal del péptido está unido a 5-carboxifluoresceína y CONH_2 indica que el grupo terminal ácido carboxílico está amidado) en una concentración de 1,5 μM en presencia de controles ATP y no ATP. La reacción se lee en un lector "Caliper EzReader LabChip 3000" (Caliper, Hopkinton, MA), basado en la movilidad electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado.

Los porcentajes de inhibición se calcularon por comparación entre las reacciones de control, para el 100% de inhibición y las reacciones con sólo DMSO para 0% de inhibición. Las condiciones de reacción fueron las siguientes:

Enzima	Sustrato	Tampón	Concentración de ATP	Incubación (min)
JAK1 (No. Producto: 08-144, Carna Biosciences)	5-FAM-KKSRGDYMTMQIG- CONH ₂ (5-FAM-SEQ ID NO: 1- CONH ₂)	100mM Hepes pH=7,2, 0,015% Brij-35, 4mM DTT, 2%DMSO, 10mM MgCl ₂ .	100 μM	150
JAK2 (No. Producto: 08-045, Carna Biosciences)	5-FAM-EEPLYWSFPAKKK- CONH ₂ (5-FAM-SEQ ID NO: 2- CONH ₂)	100mM Hepes pH=7,5, 4% DMSO, 0,003% Brij, 0,004% Tween 20, 10mM MgCl ₂ .	300 μM	30
JAK3 (No. Producto: 08-046, Carna Biosciences)	5-FAM-EEPLYWSFPAKKK- CONH ₂ (5-FAM-SEQ ID NO: 2- CONH ₂)	20m Hepes pH7,4, 0,01% BSA X-100, 0,005% Tween 20, 2% DMSO, 10mM MgCl ₂ .	8 μM	30

TYK2 (No. Producto: 08-147, Carna Biosciences)	5-FAM-KKSRGDYMTMQIG-CONH2 (5-FAM-SEQ ID NO: 1-CONH2)	100mM Hepes pH=7,2, 0,015% Brij-35, 4mM DTT, 2%DMSO, 10mM MgCl ₂ .	20 µM	45
---	--	---	-------	----

Ensayo de inhibición de actividad de ARK5

5 El ensayo de actividad se llevó a cabo usando el kit de Reaction Biology (CAT #: ARK5 / NUA1). El ensayo utiliza la enzima ARK5/NUAK1 humana y el sustrato es el péptido KKKVSRSGLYRSPSPENLNRP (SEQ ID NO: 1), 20 µM y ATP 10 µM. Otros reactivos son los siguientes: buffer base de reacción; 20 mM de Hepes (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 0,02% de Brij35, 0,02 mg / ml de BSA, 0,1 mM de Na₃VO₄, 2 mM de DTT, 1% de DMSO.

10 La reacción se llevó a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, los pares quinasa/sustrato se prepararon en tampón de reacción. Los compuestos se introdujeron en la reacción, seguido 20 minutos más tarde por adición de una mezcla de ATP (Sigma, St. Louis MO) y ³³P ATP (Perkin Elmer, Waltham MA) hasta una concentración final de 10 µM. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 120 minutos, seguido de manchado de las reacciones sobre papel de filtro de intercambio iónico P81 (Whatman Inc., Piscataway, NJ). El fosfato no unido se eliminó mediante lavado extensivo de filtros en ácido fosfórico al 0,75%. Después de la sustracción del fondo derivado de las reacciones de control que contenían la enzima inactiva, los datos de la actividad quinasa se expresaron como el porcentaje de actividad quinasa restante en las muestras de ensayo en comparación con las reacciones del vehículo (dimetilsulfóxido). Los valores de IC₅₀ y los ajustes de la curva se obtuvieron usando Prism (GraphPad Software).

20 Resultados

La Tabla 1 muestra cómo varían los compuestos de la presente invención en una clasificación de tres niveles según sus valores de actividad enzimática (CI50).

No. Ejemplo	Compuesto	ARK5	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
1	N-ciclohexil-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	A	C	C	A	A
2	N-ciclopentil-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	A	C	C	A	A
3	2-ciclopropil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	C
4	2-ciclopropil-11-oxo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	A
5	2-ciclopropil-N-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	A	A
6	2-ciclopropil-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	A	A
7	2-ciclopropil-N-((1R,4R)-4-hidroxyciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	A	B
8	2-ciclopropil-N-(2-hidroxyciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	A
9	2-ciclopropil-N-((1R,2R)-2-hidroxyciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	C
10	2-ciclopropil-N-((1S,2R)-2-hidroxyciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	A	A
11	2-ciclopropil-N-((1R,2S)-2-hidroxyciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	A	B
12	2-ciclopropil-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	B

14	2-ciclopropil-11-oxo-N-(tetrahidrofuran-3-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	A
15	2-ciclopropil-N-(4,4-difluorociclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	A	B
18	N-ciclopentil-2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	A
20	N-ciclohexil-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	A	-	-	A	A
24	N-ciclohexil-2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	B
25	2-bromo-N-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	A	A
26	2-bromo-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	B
27	2-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	B
28	N-ciclohexil-11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	B
29	N-ciclohexil-2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	A	C	C	B	C
31	2-ciano-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	A	C	C	A	A
32	N-ciclopentil-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	A
33	N-ciclohexil-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	A	C	C	A	A
34	N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	B	B
35	N-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	C	C	A	B
36	N-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	A	C	C	A	A
37	N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	-	-	-	B	A
38	N-ciclohexil-2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida	A	C	C	A	A

Rangos:

A un compuesto se le asigna la letra A cuando su IC₅₀ es inferior a 100 nM.

5

A un compuesto se le asigna la letra B cuando su IC₅₀ oscila entre 100 nM y menos de 1 µM.

A un compuesto se le asigna la letra C cuando su IC₅₀ es mayor que 1 µM.

- 10 Como puede verse a partir de los resultados descritos en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de al menos una quinasa seleccionada de ARK5, JAK3 y TYK2, que muestran buena selectividad frente a las enzimas JAK1 y JAK2.

- 15 Los derivados de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de al menos una enzima seleccionada de entre ARK5, JAK3 y TYK2, por administración de compuestos del primer aspecto o composiciones farmacéuticas del segundo o tercer aspecto descrito anteriormente, a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, las enfermedades son seleccionadas de entre enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer tales como cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica, entre otros.

Por consiguiente, los derivados de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y / o sales de los mismos, se pueden usar en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que requiere tal tratamiento una cantidad eficaz de derivados de 11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de 11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamida de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con otros agentes terapéuticos, un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y si se va a realizar una dilución adicional antes de la aplicación.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de los mismos se preparan en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables, que se mezclan con el compuesto activo o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención, son bien conocidos per se y los excipientes reales utilizados dependen, entre otros, del método de administración de las composiciones.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente para administración inyectable y per os. En este caso, las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de comprimidos, comprimidos retardados, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles de inhalación, soluciones de inhalación, inhalación de polvo seco, o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, todas conteniendo el compuesto de la invención; tales preparaciones pueden realizarse por métodos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes, que se pueden usar en la preparación de las composiciones, incluyen los diluyentes líquidos y sólidos, que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación con, por ejemplo, sacarosa para formar jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden o no ser liofilizadas y que pueden disolverse en medios acuosos libres de pirógenos u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

Las dosis efectivas están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. A continuación, se proporcionan a modo de ilustración y no limitan el alcance de la invención de ninguna manera. La síntesis de los compuestos de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos que incluyen la preparación de los intermedios, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

Abreviaturas

En la presente solicitud se utilizan las siguientes abreviaturas, con las definiciones correspondientes:

HCl: Ácido clorhídrico

HATU: N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanamio

EDC: N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol

T3P: 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano-2,4,6-trióxido

EDIA: diisopropiletilamina

DIPEA: N, N-Diisopropiletilamina

THF: tetrahidrofurano

DCM: diclorometano

DMF: dimetilformamida

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO: dimetilsulfóxido

Cat-Pd: Catalizador de paladio

Pd (AcO)₂: acetato de paladio (II)

R¹ -B(OH)₂: derivado de ácido borónico de R¹

5 MeOH: metanol

AcOH: ácido acético

Ejemplos

10 **General.** Los reactivos, disolventes y productos de partida se adquirieron de fuentes comerciales. El término "concentración" se refiere a la evaporación al vacío usando un rotavapor Büchi. Cuando sea indicado, los productos de reacción se purificaron por cromatografía "flash" sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema disolvente indicado. Los datos espectroscópicos se midieron en un espectrómetro Varian Mercury 400. Los puntos de fusión se midieron en un instrumento Büchi 535. La HPLC-MS se realizó en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un desgasificador de vacío Gilson 864, un módulo de inyección Gilson 189, un divisor Gilson de 1/1000, una bomba Gilson 307, un detector Gilson 170 y Thermoquest Fennigan detector aQa.

Intermedio 1: 2-amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo

20 Una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (800 mg, 4,18 mmol), ácido ciclopropilborónico (776 mg, 10,87 mmol), K₃PO₄ (2,44 g, 14,0 mmol), Pd (AcO)₂ (64 mg, 0,33 mmol) y P(Cy)₃ (176 mg, 0,79 mmol) fue suspendida en tolueno (15 ml) y agua (0,8 ml) en atmósfera de nitrógeno y se calentó durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando 0,65 g (rendimiento 81%).

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,60 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 1,81 (m, 3H), 0,86 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,656 min, m/z: 192,0 (MH⁺).

Intermedio 2: 4-amino- [1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

30 Una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (1000 mg, 4,35 mmol), ácido fenilborónico (1060 mg, 8,70 mmol), K₃PO₄ (2330 mg, 10,88 mmol), Pd AcO₂ (80 mg, 0,35 mmol) y P(Cy)₃ (220 mg, 0,80 mmol) fue suspendida en tolueno (20 ml) y agua (1,0 ml) en atmósfera de nitrógeno y se calentó durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando 931 mg (rendimiento 95%).

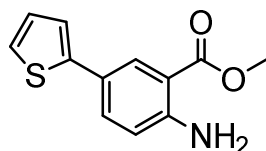
35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

40 HPLC-MS: Rt: 5,051 min, m/z: 228,1 (MH⁺).

Intermedio 3: 4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,06 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC-MS: Rt: 5,156 min, m/z: 246,0 (MH⁺).

Intermedio 4: 2-amino-5-(tiofen-2-il)benzoato de metilo



50 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,11 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

HPLC-MS: 4,752 min, m/z: 252,9 (MH⁺).

Intermedio 5: ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxílico

55 Se agita a 80°C una mezcla de 2-amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo (631 mg, 3,3 mmoles), ácido 2-cloronicotínico (521 mg, 3,3 mmoles) y ácido clorhídrico (0,54 ml, 17,8 mmol) en etanol (8 ml) durante 48 horas. Después de enfriar, la suspensión se filtró, se lavó con etanol frío y n-pentano y se secó. 0,5 g 54% de rendimiento.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,02 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,69 (dd, 2H), 7,25 (t, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 2,36 min, m/z: 281,1 (MH⁺).

- 5 Los siguientes intermedios 6 - 17 se sintetizaron usando los correspondientes derivados comerciales de 2-aminobenzoato de metilo y ácido 2-cloronicotínico.

Intermedio 6: ácido 2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxílico

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,04 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,30 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 1,35 min, m/z: 259,0 (MH⁺).

Intermedio 7: ácido 2-bromo-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 16,29 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,30 (t, 1H).

20 HPLC-MS: Rt: 1,74 min, m/z: 321,0 (MH⁺).

Intermedio 8: ácido 2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,01 (dd, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,43 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt: 5,27 min, m/z: 254,1 (MH⁺).

Intermedio 9: ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,03 (dd, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 3,94 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 1,731 min, m/z: 271,0 (MH⁺).

Intermedio 10: ácido 11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,05 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,33 (t, 1H).

40 HPLC-MS: Rt: 2,854 min, m/z: 325,0 (MH⁺).

Intermedio 11: ácido 2-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,03 (dd, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 2,50 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 1,27 min, m/z: 259,0 (MH⁺).

Intermedio 12: ácido 11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxílico

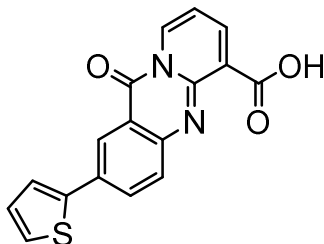
50 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,07 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,53 (t, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,29 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 3,068 min, m/z: 317,0 (MH⁺).

Intermedio 13: ácido 2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,09 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (t, 1H).

60 HPLC-MS: Rt: 3,157 min, m/z: 335,0 (MH⁺).

Intermedio 14: ácido 11-oxo-2-(tiofen-2-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,78 (s, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H).

5 HPLC-MS: Rt: 3,083 min, m/z: 323,0 (MH⁺).

Intermedio 15: ácido 2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

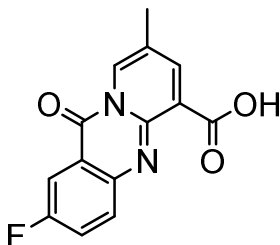
10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,85 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 2,917 min, m/z: 295,0 (MH⁺).

Intermedio 16: ácido 11-oxo-2-(trifluorometil)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,12 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,37 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 2,845 min, m/z: 309,0 (MH⁺).

Intermedio 17: ácido 2-fluoro-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,88 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 2,43 (s, 3H)

HPLC-MS: Rt: 2,431 min, m/z: 272,8 (MH⁺).

Ejemplos**Ejemplo 1: N-ciclohexil-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida**

30 Una mezcla de ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico (220 mg, 0,78 mmol), EDC (166 mg, 0,86 mmol) y HOBt (117 mg, 0,86 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió ciclohexanilamina (0,108 ml, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El producto se precipitó en agua fría, se filtró, se secó y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos: AcOEt 8: 2). 76% de rendimiento.

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,11 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 – 7,61 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,49 (d, 6H), 1,08 (d, 2H), 0,82 (d, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,55 min, m/z: 362,1 (MH⁺).

Ejemplo 2: N-ciclopentil-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,05 (d, 1H), 8,94 (dd, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,75 (m, 8H), 1,07 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,25 min, m/z: 348,1 (MH⁺).

Ejemplo 3: 2-ciclopropil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,05 (d, 1H), 8,97 (dq, 1H), 8,53 (dq, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,16 (td, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,07 (dt, 2H), 0,81 (dt, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,29 min, m/z: 377,1 (MH⁺).

Ejemplo 4: 2-ciclopropil-11-oxo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,12 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,90 (dt, 2H), 3,54 (ddd, 2H), 2,18 (tt, 1H), 1,97 (dd, 2H), 1,67 (dtd, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,81 (dt, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,73 min, m/z: 364,1 (MH⁺).

Ejemplo 5: 2-ciclopropil-N-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,25 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,16 (dt, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,99 (d, 3H), 0,81 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,991 min, m/z: 378,0 (MH⁺).

Ejemplo 6: 2-ciclopropil-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,10 (d, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,57 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,60 (6H), 1,22 (s, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,627 min, m/z: 392,1 (MH⁺).

Ejemplo 7: 2-ciclopropil-N-((1R,4R)-4-hidroxíciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,01 (d, 1H), 8,95 (dq, 1H), 8,54 (dq, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,15 (td, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,89 (dd, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,07 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,42 min, m/z: 378,1 (MH⁺).

Ejemplo 8: 2-ciclopropil-N-(2-hidroxíciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,47 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 5,02 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,68 (m, 5H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,874 min, m/z: 378,0 (MH⁺).

Ejemplo 9: 2-ciclopropil-N-((1R,2R)-2-hidroxíciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,11 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,17 (dt, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,315 (m, 5H), 1,07 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,891 min, m/z: 378,0 (MH⁺).

Ejemplo 10: 2-ciclopropil-N-((1S,2R)-2-hidroxíciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,47 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 5,02 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,68 (m, 5H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,819 min, m/z: 378,0 (MH⁺).

Ejemplo 11: 2-ciclopropil-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,47 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 5,02 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,68 (m, 5H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,818 min, m/z: 378,0 (MH⁺).

Ejemplo 12: 2-ciclopropil-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,11 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,17 (dt, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,315 (m, 5H), 1,07 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,855 min, m/z: 378,0 (MH⁺).

Ejemplo 13: N-((1R,4R)-(4-aminociclohexil)-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,02 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,13 (m, 5H), 1,53 (m, 4H), 1,07 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,01 min, m/z: 377,2 (MH⁺).

Ejemplo 14: 2-ciclopropil-11-oxo-N-(tetrahidrofuran-3-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,27 (d, 1H), 8,96 (dd, 1H), 8,54 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66 (dt, 2H), 7,16 (t, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,74 (dd, 1H), 2,31 (ddd, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (ddd, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,633 min, m/z: 350,0 (MH⁺).

Ejemplo 15: 2-ciclopropil-N-(4,4-difluorociclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

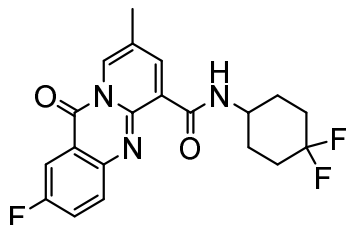
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,48 (d, 1H), 9,04 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,12 (m, 7H), 1,87 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,621 min, m/z: 398,1 (MH⁺).

Ejemplo 16: N-ciclohexil-2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,37 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,08 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,51 (m, 5H), 1,09 (m, 2H), 0,84 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 6,363 min, m/z: 375,47 (MH⁺).

Ejemplo 17: N-(4,4-difluorociclohexil)-2-fluoro-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

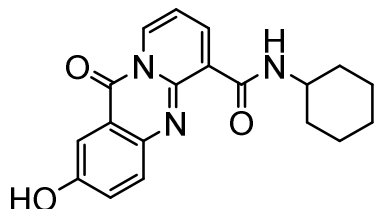
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,33 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,65 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,19 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,373 min, m/z: 389,9 (MH⁺).

Ejemplo 18: N-ciclopentil-2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,07 (d, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,32 (dt, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,67 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 4,223 min, m/z: 324,0 (MH⁺).

Ejemplo 19: N-ciclohexil-2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,10 (d, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 3,93 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 4,518 min, m/z: 337,9 (MH⁺).

Ejemplo 20: N-ciclohexil-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,28 (d, 1H), 9,04 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,54 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5,376 min, m/z: 352,1 (MH⁺).

Ejemplo 21: N-ciclohexil-11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,09 (d, 1H), 9,04 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 4,13 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,48 (m, 5H).

HPLC-MS: Rt: 5,998 min, m/z: 406,1 (MH⁺).

Ejemplo 22: N-ciclohexil-2-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,10 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 – 7,61 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,49 (d, 6H).

Ejemplo 23: N-ciclohexil-11-oxo-2-(trifluorometil)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,06 (d, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,57 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt 5,917 min, m/z: 389,8 (MH⁺).

Ejemplo 24: N-ciclohexil-2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,93 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 3,94 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,48 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5,03 min, m/z: 340,1 (MH⁺).

Ejemplo 25: 2-bromo-N-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,88 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,32 (dd, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 5,626 min, m/z: 385,9 (MH⁺).

Ejemplo 26: 2-bromo-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,08 (d, 1H), 9,03 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,53 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5,877 min, m/z: 399,9 (MH⁺).

Ejemplo 27: 2-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,35 (m, 1H), 9,04 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,83 (m, 6H), 1,56 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,757 min, m/z: 417,0 (MH⁺).

Ejemplo 28: N-ciclohexil-11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

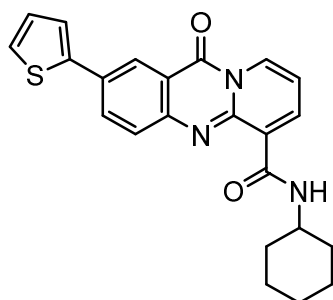
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,31 (d, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,47 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 6.304 min, m/z: 398.1 (MH⁺).

Ejemplo 29: N-ciclohexil-2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,29 (d, 1H), 9,07 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,51 (m, 5H).

HPLC-MS: Rt: 6.208 min, m/z: 416.1 (MH⁺).

Ejemplo 30: N-ciclohexil-11-oxo-2-(tiofen-2-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

HPLC-MS: Rt: 5,803 min, m/z: 404,1 (MH⁺).

Ejemplo 31: 2-ciano-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

Se añadió una mezcla de 70 mg (0,175 mmoles) de 2-bromo-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamida y 24 mg (0,263 mmol) de cianuro de cobre en NMP (0,8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 150°C durante 48 horas. El producto se precipitó en una solución saturada de NaHCO₃, se filtró y el sólido resultante se disolvió en AcOEt (10 ml), se lavó con una solución saturada de NH₄OH/NH₄Cl (3X), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos: AcOEt 4: 1) para producir 18 mg de producto puro en forma de un sólido amarillo (rendimiento del 30%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,94 (d, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,53 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5,080 min, m/z: 347,1 (MH⁺).

Ejemplo 32: N-ciclopentil-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

Una mezcla de ácido 2-bromo-N-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamida (50 mg, 0,13 mmol), ácido piridin-4-il borónico (22 mg, 0,18 mmol) Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0,0026 mmol) y 2N de Cs₂CO₃ (0,13 ml, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 20 horas. La suspensión resultante se filtró a través de gel de sílice, se lavó con NaOH 1N, NaHCO₃ solución saturada y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se aisló después de lavar con EtOH y pentano fríos. 45% de rendimiento.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,01 (d, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,62 (m, 2H), 8,39 (dd, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,34 (d, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,72 (m, 6H).

5 HPLC-MS: Rt: 4,714 min, m/z: 385,0 (MH⁺).

Ejemplo 33: N-ciclohexil-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,04 (d, 1H), 9,03 (dd, 1H), 8,67 (m, 4H), 8,41 (dd, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,24 (t, 1H), 3,97 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5,025 min, m/z: 399,1 (MH⁺).

15 **Ejemplo 34: N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,48 (d, 1H), 9,05 (dd, 1H), 8,69 (m, 4H), 8,44 (dd, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 5,08 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 1,72 (m, 6H), 1,36 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,083 min, m/z: 415,1 (MH⁺).

20 **Ejemplo 35: N-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida**

25 Una mezcla de 2-bromo-N-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido [2,1-b] quinazolina-6-carboxamida (50 mg, 0,13 mmol), 1-metilpiperazina (0,014 ml, 0,13 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,007 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol) y Cs₂CO₃ (51 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 20 horas. La suspensión resultante se repartió entre AcOEt y solución saturada de NaHCO₃, se extrajo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró seguido por filtración y purificación mediante cromatografía de columna rápida (DCM: MeOH 90:10). 49% de rendimiento.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,06 (d, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,67 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 4,631 min, m/z: 406,0 (MH⁺).

35 **Ejemplo 36: N-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,09 (d, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 6H).

40 HPLC-MS: Rt: 4,975 min, m/z: 420,2 (MH⁺).

Ejemplo 37: N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,46 (d, 1H), 8,94 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,01 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (m, 6H), 1,38 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,992 min, m/z: 436,2 (MH⁺).

50 **Ejemplo 38: N-ciclohexil-2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida**

55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,09 (d, 1H), 8,93 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 5,134 min, m/z: 407,1 (MH⁺).

LISTADO DE SECUENCIAS

60 <110> ONCOSTELLAE, S.L.

<120> INHIBIDORES DE PROTEINA QUINASA

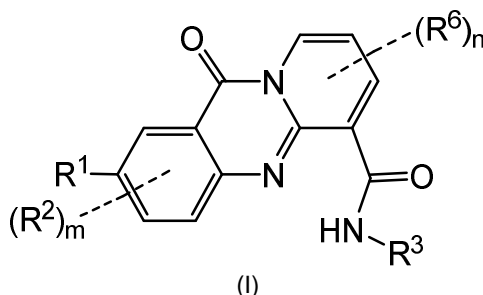
<130> P14756PC00

65

<150> ES P201730759
 <151> 2017-06-01
 <160> 3
 5 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 13
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Peptido
 15 <400> 1
 Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly
 1 5 10
 20
 <210> 2
 <211> 13
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Peptido
 30 <400> 2
 Glu Glu Pro Leu Tyr Trp Ser Phe Pro Ala Lys Lys Lys
 1 5 10
 35
 <210> 3
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Peptido
 <400> 3
 45 Lys Lys Lys Val Ser Arg Ser Gly Leu Tyr Arg Ser Pro Ser Met Pro Glu Asn Leu Asn Arg Pro Arg
 1 5 10 15 20

REIVINDICACIONES

1- Compuesto de fórmula (I):



Donde:

-R¹ representa un grupo seleccionado de entre:

- a) cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
- b) fenil opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno o alquil C₁-C₆ lineal o ramificado,
- c) anillo heterocíclico C₄-C₆ que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el cual está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
- d) átomo de flúor o bromo,
- e) grupo ciano,
- f) alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno,
- g) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno,
- h) -OH,

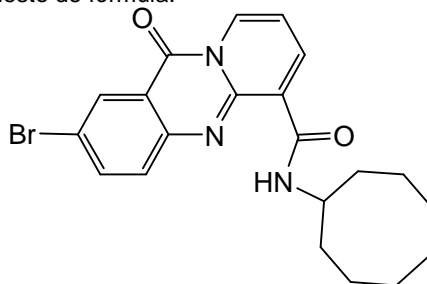
- R² y R⁶ representan independientemente un grupo seleccionado de entre:

- a) átomo de halógeno,
- b) alquil C₁-C₆ lineal o ramificado,
- c) haloalquil C₁-C₆ lineal o ramificado,
- d) cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,

- m y n son números enteros independientemente seleccionados entre 0 y 1,

- R³ representa un ciclo saturado de 5 a 10 miembros que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N y O, y que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre átomos de halógenos, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OH y -NR⁴R⁵,

- R⁴ y R⁵ representan independientemente un grupo seleccionado de entre átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₄ y alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, con la condición de que el compuesto de fórmula:



está excluido,

y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

2- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R¹ representa un grupo seleccionado de entre:

- cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
- anillo heterocíclico C₅-C₆ que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
- alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado.

3- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde R¹ representa un grupo seleccionado de entre:

- cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,

- anillo heterocíclico de seis miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
- grupo metoxi,

5 4- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 donde R¹ representa un grupo ciclopropil opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado.

10 5- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde m y n tienen un valor de 0.

6- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R³ representa un ciclo saturado de 5 a 10 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

15 7- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 donde R³ representa un grupo seleccionado entre un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

20 8- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R¹ representa un grupo seleccionado entre grupo metoxi, grupo ciclopropil opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, y anillo heterocíclico de seis miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, m y n tienen un valor de 0, R³ representa un grupo seleccionado entre ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

25 9- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa un grupo seleccionado de anillo heterocíclico de seis miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, m y n tienen un valor de 0 y R³ representa un grupo seleccionado entre un grupo ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

30 10- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₂ lineal o ramificado, m y n tienen un valor de cero y R³ representa un grupo ciclohexilo Opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y -OH.

35 11- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es uno de:

40 N-ciclohexil-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-ciclopentil-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

45 2-ciclopropil-11-oxo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

50 2-ciclopropil-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-(2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

55 2-ciclopropil-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

2-ciclopropil-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

60 2-ciclopropil-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

N-((1R,4R)-4-aminociclohexil)-2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

65 2-ciclopropil-11-oxo-N-(tetrahydrofuran-3-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida

- 2-ciclopropil-N-(4,4-difluorociclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 5 N-ciclohexil-2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-(4,4-difluorociclohexil)-2-fluoro-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclopentil-2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 10 N-ciclohexil-2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclohexil-2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 15 N-ciclohexil-11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclohexil-2-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclohexil-11-oxo-2-(trifluorometil)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 20 N-ciclohexil-2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 2-bromo-N-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 2-bromo-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 25 2-bromo-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclohexil-11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 30 N-ciclohexil-2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclohexil-11-oxo-2-(tiofen-2-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 2-ciano-N-ciclohexil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 35 N-ciclopentil-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclohexil-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 40 N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclopentil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclohexil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- 45 N-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida
- N-ciclohexil-2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamida.
- 50 12- Compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico que puede mejorar mediante la inhibición de al menos una enzima quinasa seleccionada del grupo que consiste en ARK5, JAK3 y TYK2, donde la enfermedad es seleccionada de entre enfermedades autoinmunes seleccionada de psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, seleccionada de colitis ulcerativa y enfermedad
- 55 de Crohn, cáncer seleccionado de cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades seleccionada de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica.
- 60 13- Composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 14- Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 13 que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado de un agente útil para el tratamiento de una
- 65 enfermedad seleccionada de enfermedades autoinmunes seleccionada de psoriasis, dermatitis atópica, artritis

5 reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, seleccionada de colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer seleccionado de cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades seleccionada de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica.

10 15- Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y al menos un agente terapéutico seleccionado de un agente útil para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades autoinmunes seleccionada de psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, lupus, enfermedades inflamatorias del intestino, seleccionada de colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer seleccionado de cáncer de la sangre, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer colorectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama y otros tumores sólidos, y otras enfermedades seleccionada de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojo secos y conjuntivitis alérgica.