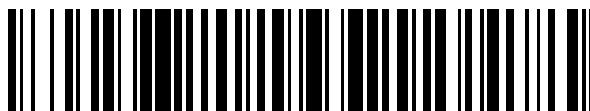


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 956**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2016** **PCT/US2016/038862**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016** **WO16210037**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2016** **E 16734832 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2020** **EP 3313844**

54 Título: **Compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo**

30 Prioridad:

24.06.2015 IN 1880DE15

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

05.05.2021

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

DUNCIA, JOHN V.;
GARDNER, DANIEL S.;
HYNES, JOHN;
MACOR, JOHN E.;
SANTELLA, JOSEPH B.;
WU, HONG;
NAIR, SATHEESH KESAVAN;
PAIDI, VENKATRAM REDDY;
SARKUNAM, KANDHASAMY;
SISTLA, RAMESH KUMAR y
POLIMERA, SUBBA RAO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 822 956 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

Compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo

- 5 La presente invención se refiere, en general, a compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. En el presente documento, se proporcionan compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo, composiciones que comprenden dichos compuestos y su uso. La invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de cinasa y métodos de inhibición de la actividad de las cinasas, incluyendo IRAK-4 en un mamífero.

15 Los miembros de la familia de receptores Toll/IL-1 son importantes reguladores de la inflamación y de la resistencia del hospedador. La familia del receptor de tipo Toll (TLR en inglés) reconoce los patrones moleculares derivados de organismos infecciosos, incluyendo bacterias, hongos, parásitos y virus (revisado en Kawai, T y col., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). El ligando que se une al receptor induce la dimerización y el reclutamiento de moléculas adaptadoras a un motivo citoplasmático en el receptor llamado el dominio del receptor de Toll/IL-1 (TIR en inglés). Con la excepción de TLR3, todos los TLR reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia del receptor de IL-1 también contiene un motivo TIR citoplasmático y recluta MyD88 tras la unión del ligando (revisado en Sims, J.E. y col., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

20 Los miembros de la familia IRAK de serina/treonina cinasas se reclutan para el receptor a través de interacciones con MyD88. La familia consiste en cuatro miembros. Varias líneas de evidencias indican que IRAK4 desempeña un papel importante y no redundante en el inicio de la señalización a través de los TLR dependientes de MyD88 y los miembros de la familia de IL-1R. Los datos estructurales confirman que IRAK4 interactúa directamente con MyD88 y, posteriormente, recluta bien IRAK1 o IRAK2 al complejo receptor para facilitar la señalización aguas abajo (Lin, S. y col., *Nature*, 465:885-890 (2010)). IRAK4 fosforila directamente IRAK1 para facilitar la señalización aguas abajo hacia la ubiquitina ligasa E3 TRAF6, dando como resultado la activación de la serina/treonina cinasa TAK1 con la posterior activación de la vía de NFkB y la cascada de MAPK (Flannery, S. y col., *Biochem. Pharmacol.*, 80:1981-1991 (2010)). Se identificó un subconjunto de pacientes humanos que carecía de la expresión de IRAK4 (Picard, C. y col., *Science*, 299:2076-2079 (2003)). Las células de estos pacientes fallan al responder a todos los agonistas de TLR, con la excepción de TLR3, así como con todos los miembros de la familia de IL-1, incluyendo IL-1 β e IL-18 (Ku, C. y col., *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007)). La delección de IRAK4 en ratones da como resultado un bloqueo grave de las respuestas dependientes de IL-1, IL-18 y todos los TLR, con la excepción de TLR3 (Suzuki, N. y col., *Nature*, 416:750-754 (2002)). Por el contrario, la delección de cualquier IRAK1 (Thomas, J.A. y col., *J. Immunol.*, 163:978-984 (1999); Swantek, J.L. y col., *J. Immunol.*, 164:4301-4306 (2000) o IRAK2 (Wan, Y. y col., *J. Biol. Chem.*, 284:10367-10375 (2009)) da como resultado una pérdida parcial de la señalización. Adicionalmente, IRAK4 es el único miembro de la familia IRAK cuya actividad cinasa ha demostrado ser requerida para la iniciación de la señalización. La sustitución de IRAK4 de tipo silvestre en el genoma de ratón con un mutante inactivo de cinasa (KDKI) altera la señalización a través de todos los receptores dependientes de MyD88, incluyendo IL-1, IL-18 y todos los TLR, con la excepción de TLR3 (Koziczak-Holbro, M. y col., *J. Biol. Chem.*, 282:13552-13560 (2007); Kawagoe, T. y col., *J. Exp. Med.*, 204:1013-1024 (2007); y Fraczek, J. y col., *J. Biol. Chem.*, 283:31697-31705 (2008)).

45 En comparación con los animales de tipo silvestre, los ratones con IRAK4 KDKI presentan una gravedad de la enfermedad bastante reducida en modelos de ratón de esclerosis múltiple (Staschke, K.A. y col., *J. Immunol.*, 183:568-577 (2009)), artritis reumatoide (Koziczak-Holbro, M. y col., *Arthritis Rheum.*, 60:1661-1671 (2009)), aterosclerosis (Kim, T.W. y col., *J. Immunol.*, 186:2871-2880 (2011) y Rekhter, M. y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 367:642-648 (2008)) e infarto de miocardio (Maekawa, Y. y col., *Circulation*, 120:1401-1414 (2009)). Tal como se describe, los inhibidores de IRAK4 bloquearán toda la señalización dependiente de MyD88. Se ha demostrado que los TLR dependientes de MyD88 contribuyen a la patogénesis de la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, síndrome séptico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, uveítis autoinmunitaria, asma, alergia, diabetes de tipo I y rechazo de aloinjerto (Keogh, B. y col., *Trends Pharmacol. Sci.*, 32:435-442 (2011); Mann, D.L., *Circ. Res.*, 108:1133-1145 (2011); Horton, C.G. y col., *Mediators Inflamm.*, ID del artículo 498980 (2010), doi:10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R. y col., *J. Heart Lung Transplant.*, 24:1721-1729 (2005); y Cario, E., *Inflamm. Bowel Dis.*, 16:1583-1597 (2010)). Se han identificado las mutaciones de MyD88 oncogénicamente activas en linfomas difusos de células B grandes que son sensibles a la inhibición de IRAK4 (Ngo, V.N. y col., *Nature*, 470:115-121 (2011)). La secuenciación del genoma completo también identificó mutaciones en MyD88 asociadas a la leucemia linfática crónica, lo que sugiere que los inhibidores de IRAK4 también pueden tener utilidad en el tratamiento de leucemia (Puente, X.S. y col., *Nature*, 475:101-105 (2011)).

60 Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores de IRAK4 también bloquearán la señalización por los miembros de la familia de IL-1. La neutralización de IL-1 ha demostrado ser eficaz en múltiples enfermedades, incluyendo gota; artritis gotosa; diabetes de tipo 2; enfermedades autoinflamatorias, incluyendo síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS en inglés), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS en inglés), poliserositis familiar recurrente (FMF en inglés), enfermedad de Still del adulto; artritis idiopática juvenil de inicio sistémico; ictus; enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH); mieloma múltiple asintomático; pericarditis

recurrente; osteoartritis; enfisema (Dinarello, C.A., Eur. J. Immunol., 41:1203-1217 (2011) y Couillin, I. y col., J. Immunol., 183:8195-8202 (2009)). En un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor de IL-1 mejoró los defectos cognitivos, atenuó la patología de tau y redujo las formas oligoméricas de amiloide- β (Kitazawa, M. y col., J. Immunol., 187:6539-6549 (2011)). También se ha demostrado que IL-1 es un enlace importante con la inmunidad adaptativa, que lleva a la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectoros TH17 (Chung, Y. y col., Immunity, 30:576-587 (2009)). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de IRAK4 tienen eficacia en las enfermedades asociadas a TH17, incluyendo esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades inflamatorias intestinales, uveítis autoinmunitaria y artritis reumatoide (Wilke, C.M. y col., Trends Immunol., 32:603-661 (2011)).

- 10 Los documentos WO2013/106612, WO2013/106614, WO2013/106641, WO2014/074657 y WO2014/074675 desvelan compuestos de piridilo sustituidos útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK4.

En vista de las afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de las citocinas y/o de las proteína cinasas, es inmediatamente evidente que nuevos compuestos capaces de modular las proteínas cinasas tales como IRAK-4 y métodos de uso de estos compuestos pudiesen proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes.

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo descubiertos por ser inhibidores eficaces de proteína cinasas, incluyendo IRAK-4. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad deseable, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de IRAK-4 y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias, o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en.

La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunitarias e inflamatorias.

Una realización se refiere a enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias en donde el tratamiento de las enfermedades inflamatorias es aún más preferente. En particular, las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), polisierositis familiar recurrente (FMF), enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

Una realización se refiere a gota y artritis gotosa.

Una realización preferida alternativa se refiere a enfermedades metabólicas, que incluyen las diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.

Una realización proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.

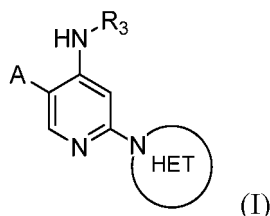
60 En el presente documento, se desvela el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma desarrollada conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada

5 El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de Fórmula (I):



o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado de imidazo[1,2-b]piridazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de Fórmula (I) mediante un átomo del anillo de carbono en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b;

A es pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con cero o 1 R_a;

R₃ es:

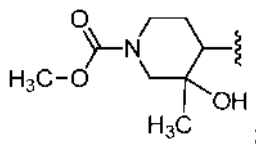
- (i) -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo; o
- (ii) pirazolilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo;

R_a es:

- (i) F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆; o
- (ii) cicloalquilo C₃₋₆, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -CN, -OH, -NR_yR_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH(fenilo)₂, -O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃) y -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃);

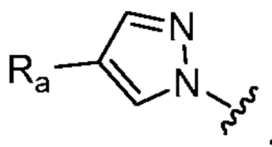
cada R_b se selecciona independientemente de F, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -OCH₃ y ciclopropilo; y cada R_y es independientemente H o alquilo C₁₋₃.

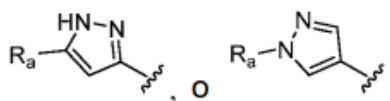
Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es un heteroarilo seleccionado de imidazo[1,2-b]piridazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de Fórmula (I) mediante un átomo del anillo de carbono en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 1 R_b; A es pirazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con cero o 1 R_a; R₃ es -CH(CH₃)₂, ciclopropilo o 2,2-difluoroetil pirazolilo; R_a es -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, tetrahidropiranilo, acetilazetidino, o



y R_b es Cl o -CN.

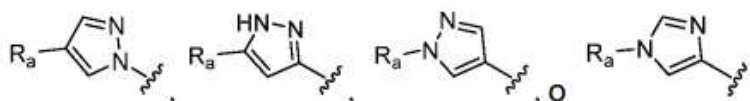
45 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es pirazolilo sustituido con cero o 1 R_a; y HET, R_a y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que A es





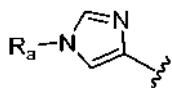
En esta realización, también se incluyen compuestos en los que R_a es $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o tetrahidropirano.

- 5 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es pirazolilo o imidazolilo sustituido con cero o 1 R_a ; y HET, R_a y R_3 se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que A es



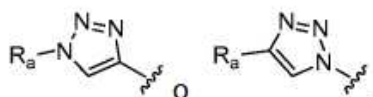
En esta realización, también se incluyen compuestos en los que R_a es $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o tetrahidropirano.

- 15 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es imidazolilo sustituido con cero o 1 R_a ; y HET, R_a y R_3 se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que A es o

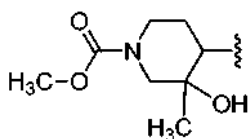


En esta realización, también se incluyen compuestos en los que R_a es $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o tetrahidropirano.

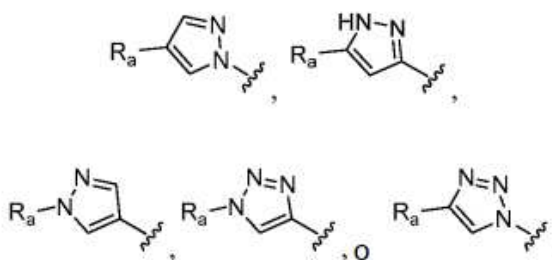
Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es triazolilo; y HET, R_a y R_3 se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que A es



En esta realización, también se incluyen compuestos en los que R_a es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, tetrahidropiranylo, acetilazetidinylo o

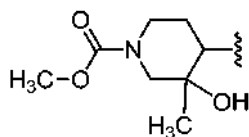


Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es pirazolilo o triazolilo; y HET, R_a y R_3 se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que A es

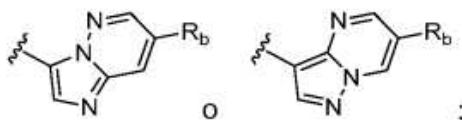


En esta realización, también se incluyen compuestos en los que R_a es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ o tetrahidropirano.

$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, tetrahidropiraniolo, acetilazetidino o

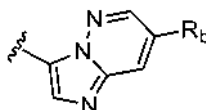


- 5 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es



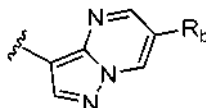
- 10 y A, R_b y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que R_b es Cl o -CN. También se incluyen compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂, ciclopropilo o 2,2-difluoroetil pirazolilo.

- 15 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es imidazo[1,2-b]piridazinilo, en donde dicho imidazo[1,2-b]piridazinilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de Fórmula (I) mediante un átomo del anillo de carbono en dicho imidazo[1,2-b]piridazinilo y en donde dicho imidazo[1,2-b]piridazinilo está sustituido con de cero a 2 R_b; y A, R_b y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es



- 20 También se incluyen compuestos en los que R_b es Cl o -CN.

- 25 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, en donde dicho pirazolo[1,5-a]pirimidinilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de Fórmula (I) mediante un átomo del anillo de carbono en dicho pirazolo[1,5-a]pirimidinilo y en donde dicho pirazolo[1,5-a]pirimidinilo está sustituido con de cero a 2 R_b; y A, R_b y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que HET es



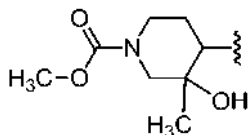
- 30 También se incluyen compuestos en los que R_b es Cl o -CN.

- 35 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₃ es -CH(CH₃)₂, ciclopropilo o 2,2-difluoroetil pirazolilo; y HET y A se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂ o ciclopropilo. También se incluyen compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂.

- 40 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_a es F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆; y HET, A y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que R_a es alquilo C₂₋₄, fluoroalquilo C₂₋₄, cianoalquilo C₁₋₃ o hidroxialquilo C₂₋₆. En esta realización, también se incluyen compuestos en los que R_a es -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH o -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH.

- 45 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R_a es cicloalquilo C₃₋₆, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -CN, -OH, -NR_yR_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH(fenilo)₂, -O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃) y -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃); y HET, A y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que R_a es azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -CN, -OH, -

NR_yR_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, -O(alquilo C₁₋₂), -C(O)(alquilo C₁₋₂), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₂), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_yR_y, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₂) y -OS(O)₂(alquilo C₁₋₂). En esta realización, también se incluyen compuestos en los que R_a es tetrahidropirano, acetilazetidino, o



Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde cada R_b se selecciona independientemente de F, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃ y ciclopropilo; y HET, A y R₃ se definen en el primer aspecto. En esta realización, se incluyen compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente de F, Cl, -CN, -NH₂ y -CH₃. También se incluyen compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente de Cl y -CN.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona de: 3-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (1); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-amina (2); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (3); 1-(4-(6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (4); 3-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (5); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (6); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (7); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (8); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (9); 3-(4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (10); 2-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (11); 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (12); 4-(1-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (13); 4-(1-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (14); 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (15); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (16); 3-(5-(1-(1-acetilazetidil-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (17); 3-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (18); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-ciclopropil-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (19); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (20); (3R)-metil-4-(4-(6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato (21); 3-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (22); 4-(1-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (23); 3-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (24); 3-(4-(((1S,3S)-3-fluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (25); 3-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(oxetan-3-ilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (26); 3-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (27); 3-(4-(isopropilamino)-5-(5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (28); y 3-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (29).

Una realización proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores de Cl₅₀ de IRAK4 de ≤ 0,6 μM.

Una realización proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores de Cl₅₀ de IRAK4 de ≤ 0,1 μM.

Una realización proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores de Cl₅₀ de IRAK4 de ≤ 0,05 μM.

Una realización proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores de Cl₅₀ de IRAK4 de ≤ 0,025 μM.

Una realización proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores de Cl₅₀ de IRAK4 de ≤ 0,015 μM.

Una realización proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores de Cl₅₀ de IRAK4 de ≤ 0,01 μM.

Definiciones

Los expertos en la técnica entenderán más fácilmente las características y ventajas de la invención tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen anteriormente y, a continuación, en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para

formar una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, se pueden combinar también para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

5 A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno o a uno o más.

10 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto de Fórmula (I) y dos o más compuestos de Fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

15 Las definiciones expuestas en el presente documento tienen prioridad con respecto a las definiciones expuestas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada a modo de referencia en el presente documento.

20 A continuación, se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en el campo puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

25 De acuerdo con una convención usada en la técnica,



30 se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

35 El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "oxo" se refiere al grupo =O.

40 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con mayor especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con de uno a seis átomos de carbono.

50 El término "fluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, el término "fluoroalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃ y -CH₂CF₃.

El término "cianoalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, el término "cianoalquilo" incluye -CH₂CN, -CH₂CH₂CN y cianoalquilo C₁₋₄.

55 El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, el término "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁₋₄.

60 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo, monocíclico o policíclico, no aromático, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con mayor especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₆" representa grupos cicloalquilo con de tres a seis átomos de carbono.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden proporcionarse en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de Fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

Debe entenderse también que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Además, los compuestos de Fórmula (I), posteriormente a su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 99 % de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula tal como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de Fórmula (I) también están contemplados como parte de la presente invención.

Las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para actuar como inhibidor de IRAK4; o eficaz para tratar o prevenir estados de una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, tal como esclerosis múltiple o artritis reumatoide; o eficaz para tratar el cáncer.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología, pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado, en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también incluye grupos metilo deuterados, tales como $-\text{CD}_3$.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. Otros tipos de actividad cinasa que se puede modular mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la familia Pelle/IRAK y mutantes de la misma.

Por consiguiente, los compuestos de la Fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas a la modulación de la actividad cinasa y, en particular, la inhibición selectiva de la actividad de IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras cinasas de la familia Pelle. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1, en las que los niveles de citocina se modulan como consecuencia de la señalización intracelular. Además, los compuestos de la Fórmula (I) tienen selectividad ventajosa por la actividad de IRAK-4, preferentemente desde al menos 20 veces a más de 1.000 veces más selectiva.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) la prevención o el retraso de la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología, pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) la inhibición de la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o de la patología, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas.

A la vista de su actividad como inhibidores selectivos de IRAK-4, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias, tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias que incluyen CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen diabetes de tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructores, tales como enfermedad de resorción ósea, artrosis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos, tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos, tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas, tales como septicemia, choque séptico y sigelosis; enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas, tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más en particular, las afecciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a una infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, síndrome séptico, choque séptico y sigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas, incluyendo la infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia maligna, y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por ictus, hipoxia de órgano, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de lesión de isquemia reperfusión, incluyendo lesión por isquemia cerebral y reperfusión debida a ictus y lesión por isquemia cardíaca y reperfusión debida a infarto de miocardio. Otro método de tratamiento preferido es uno en el que la afección es mieloma múltiple.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar cáncer, incluyendo macroglobulinemia de Waldenstrom (WM en inglés), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL en inglés), linfoma cutáneo difuso de células B grandes y linfoma primario del SNC.

Además, los inhibidores de cinasa de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles, tales como la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), también citada como ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. Por consiguiente, las afecciones adicionales asociadas a IRAK-4 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor de artritis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitación, el virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de inmunodeficiencia de felinos, el virus de inmunodeficiencia de bovinos y el virus de inmunodeficiencia de caninos.

Cuando se usan en el presente documento expresiones como "afección asociada a IRAK-4" o "enfermedad o trastorno asociado a IRAK-4", cada una de ellas pretende abarcar todas las afecciones anteriormente identificadas como si se repitiera en longitud, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad cinasa de IRAK-4.

La presente invención, por lo tanto, proporciona al menos un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de tales afecciones. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades.

Los métodos de tratamiento de las afecciones asociadas a la cinasa de IRAK-4 pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o en combinaciones entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales afecciones. Por consiguiente, también se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir IRAK-4 y/o para tratar enfermedades asociadas a IRAK-4.

Como ejemplos de dichos agentes terapéuticos distintos se incluyen corticoesteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (FAISC), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no corticoesteroides (AINE), tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; corticoides, tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); antipalúdicos, tales como hidroxyclorequina; fármacos citotóxicos, tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α , tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o contra el receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o tal como se determina de otro modo por un experto en la técnica. En los métodos de la presente invención, dichos uno o más agentes terapéuticos distintos pueden administrarse antes, a la vez o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a la cinasa IRAK-4, incluyendo enfermedades mediadas por TLR y el receptor de la familia de IL-1, tal como se describen anteriormente.

Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones de la invención pueden contener agentes terapéuticos distintos y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas, tales como las que se conocen bien en el campo de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye, además, composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores que están dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del principio activo que se va a formular; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que va dirigida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos excipientes pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes, además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de excipientes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y de los factores implicados en su selección se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a edición (1985), que se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de compuesto de Fórmula (I) a administrar.

También se incluye dentro de la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (denominados de forma colectiva en el presente documento como materiales "transportadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosal o parenteral, incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, por vía intramuscular y por vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales, tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, y un agente disgregante, tal como crospovidona. La mezcla transportadora puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse en forma de un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una cápsula líquida, una suspensión o un líquido. Preferentemente, la composición farmacéutica se fabrica en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, puede proporcionarse la composición farmacéutica en forma de un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad

- 5 de principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1.000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otros mamíferos puede variar dependiendo de la afección del paciente y otros factores, pero puede determinarse usando métodos rutinarios.
- 10 Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Los ejemplos de preparaciones orales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente sabrosas, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

- 20 Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y acacia; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar sin recubrimiento o recubierto por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tubo gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante más tiempo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y celulosa acetato butirato.

- Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio y caolín.

- 35 Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un vehículo soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

- 40 Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes a modo de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido alginico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saporífero; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

- 55 Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión oleosa aceptable, al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente saporífero puede añadirse a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener, además, al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

- 65 Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son tal como se

han descrito anteriormente. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede proporcionarse por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizante o los estabilizantes constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular a través de cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección en forma de una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se usan aceites no volátiles estériles de manera convencional en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un disolvente o medio de suspensión aceptable no tóxico, estéril, tal como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS en inglés), tales como succinato de D-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica, tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado, tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices de

administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias

5 basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden utilizar, ventajosamente, ciclodextrinas, tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

10 Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes,

15 estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras también pueden prepararse con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

20 Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o las composiciones de la presente invención dependen de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la ruta y la frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando procedimientos estándar. Una dosis diaria de

25 aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y más preferentemente entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

30 Para fines terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención normalmente se combinan con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y, a continuación, se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos

35 pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado de cualquier transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente

40 aceptable. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) descrita en el presente documento o un profármaco del mismo y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, un

45 artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis.

50 En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (tal como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. El artículo de fabricación puede comprender, además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el respectivo recipiente mantiene el artículo dentro de sus límites.

55

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenaje, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente

60 usado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar

65 fijado físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como

alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador u otra hoja escrita que indica información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información indicada normalmente se determinará por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo fabricado (por ejemplo, la oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con respaldo adhesivo) sobre el que se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

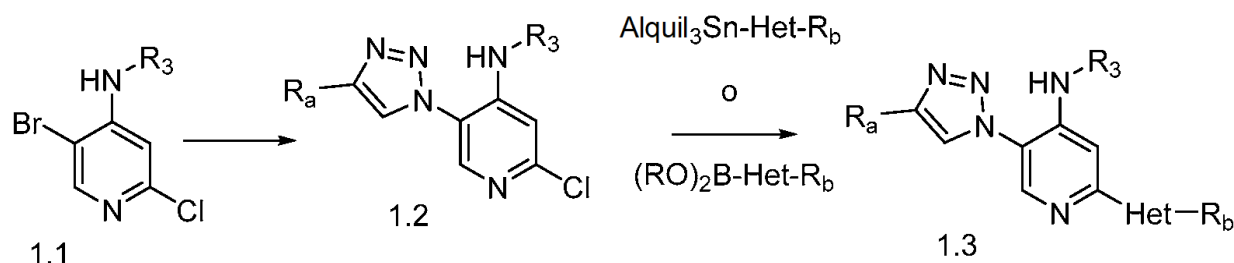
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas bien conocidas para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en el presente documento por la presente se incorporan en su totalidad en el presente documento a modo de referencia.

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se llevan a cabo en disolventes apropiados para los materiales y reactivos empleados y son adecuadas para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, deben usarse métodos alternativos. Esto requerirá, en ocasiones, una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una cuenta con autoridad que describe las muchas alternativas al médico entrenado es Greene y col. (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley y Sons (1999)).

El compuesto de la Fórmula I general se puede preparar de acuerdo con los métodos indicados en los siguientes Esquemas. Por ejemplo, en el Esquema 1, el bromuro 1.1 se puede hacer reaccionar con XXX para formar el clorotriazol 1.2. La reacción posterior con diversos reactivos de acoplamiento cruzado heterocíclicos, tales como estannanos heterocíclicos o derivados de ácido borónico, en presencia de un catalizador de metal puede proporcionar compuestos, tales como 1.3.

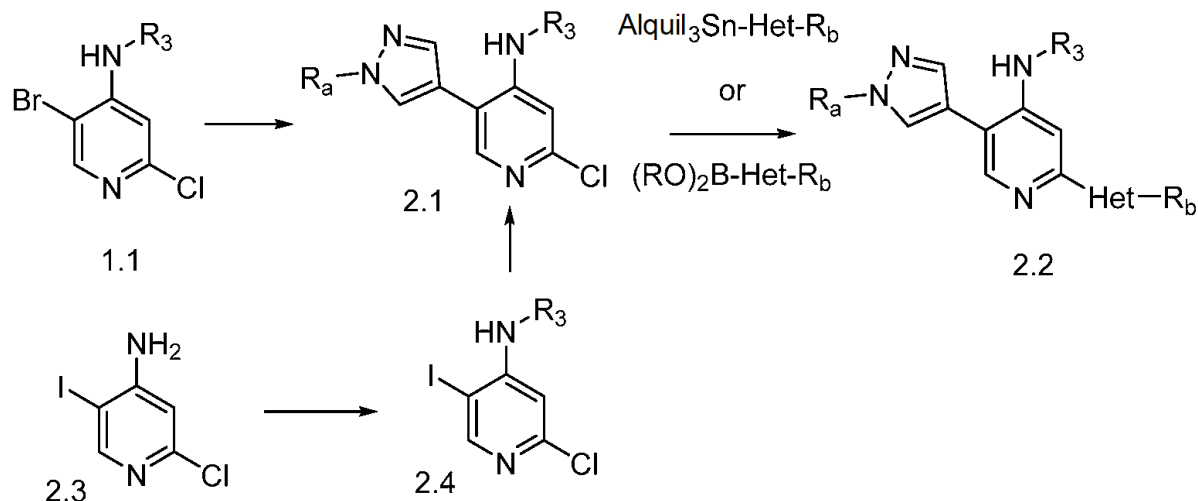
ESQUEMA 1



El Esquema 2 demuestra una secuencia alternativa de las etapas para obtener compuestos de la Fórmula general. Partiendo de bromuro 1.1, se pueden acoplar heterociclos alternativos, tales como pirazoles, usando métodos de acoplamiento cruzado convencionales. Estos métodos pueden utilizar ácidos borónicos o estannanos heterocíclicos, entre otros, para proporcionar productos intermedios de la Fórmula 2.1. El acoplamiento posterior con heterociclos funcionalizados adicionales puede conducir a compuestos, tales como la Fórmula 2.2 general. Otros heterociclos funcionalizados se pueden sustituir en la primera etapa. Por ejemplo, un imidazol adecuadamente sustituido puede reemplazar el pirazol en el Esquema 2. Una secuencia alternativa a los compuestos, tales como 2.2, puede partir del

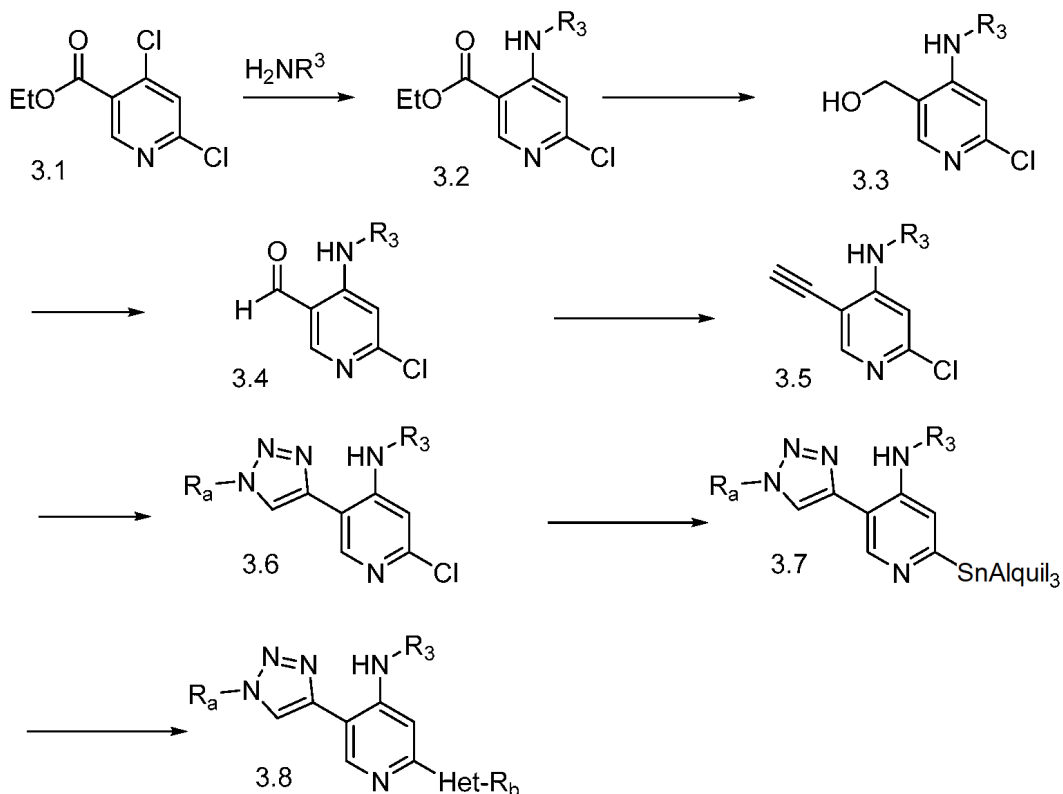
yoduro 2.3. La alquilación de la amina C4 puede proporcionar compuestos de la Fórmula 2.4, que, tras la reacción con diversos reactivos de acoplamiento cruzado heterocíclicos, pueden formar compuestos, tales como 2.1. Los productos intermedios 2.1 se pueden procesar en 2.2, tal como se ha descrito anteriormente.

ESQUEMA 2



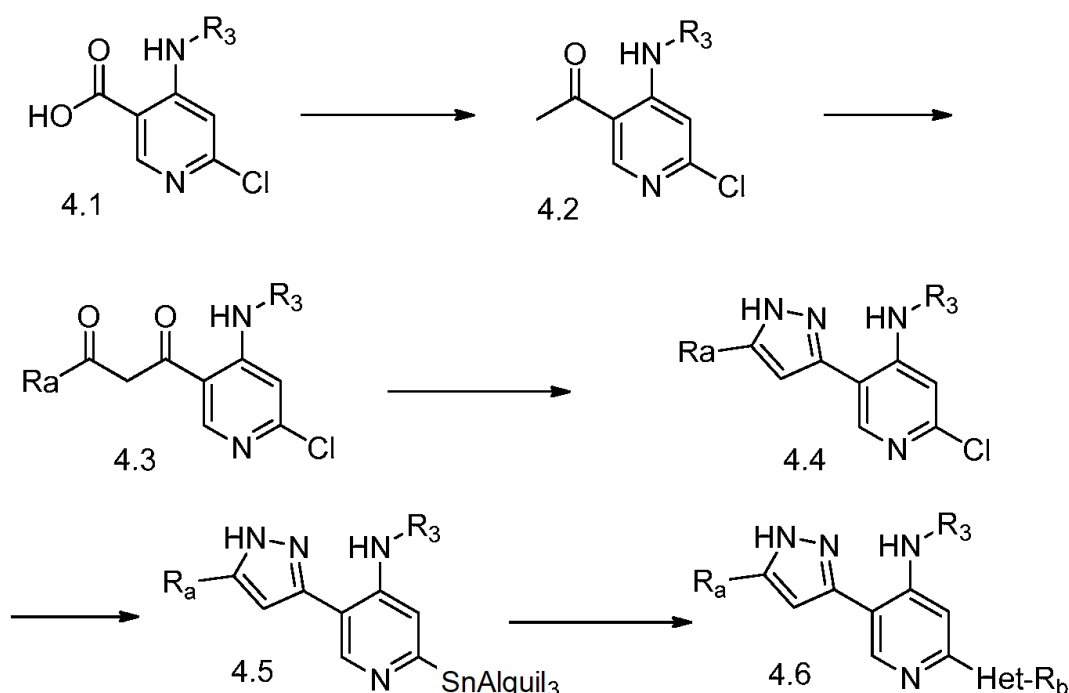
Otra variación de la síntesis de estas moléculas se muestra en el Esquema 3. La reacción de la amina 3.1 con una amina adecuada, tal como isopropil amina, puede proporcionar el compuesto 3.2. El tratamiento de 3.2 con un reactivo de reducción, tal como LAH, puede proporcionar el alcohol 3.3, que se puede convertir en el aldehído 3.4 con un reactivo de oxidación adecuado. El aldehído 3.4 se puede convertir en el alquino usando una base y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo en un disolvente, tal como metanol. El tratamiento de 3.5 con una alquil azida en presencia de un metal, tal como cobre, puede proporcionar triazolo piridinas, tales como 3.6. El cloruro de 3.6 se puede convertir en estannano de alquilo con hexametilditina y un catalizador de paladio para proporcionar 3.7. La reacción de 3.7 con diversos haluros heterocíclicos puede proporcionar compuestos de la Fórmula 3.8.

ESQUEMA 3



Una variación adicional en la preparación de estos compuestos se muestra en el Esquema 4. El ácido 4.1, usando transformaciones convencionales conocidas por parte de un experto en la materia, se puede transformar en la cetona 4.2. La reacción de la cetona con un grupo que contiene carbonilo, tal como un anhídrido, puede dar la di-cetona 4.3. La reacción de 4.3 con un reactivo, tal como hidrazina, puede formar el anillo de pirazol mostrado en el compuesto 4.4. Un pirazol adecuadamente sustituido (R_a equivale a un grupo funcional reactivo, tal como un éster) se puede transformar adicionalmente usando manipulaciones químicas convencionales. La conversión del cloruro en el compuesto 4.4 en un estannano, tal como 4.5, u otro grupo funcional, tal como un derivado de boro, proporcionaría compuestos útiles para permitir la conversión en 4.6. Los compuestos 4.6 se pueden preparar usando diversos protocolos de acoplamiento cruzado, tales como un acoplamiento de Stille, en presencia de un catalizador, tal como paladio.

ESQUEMA 4



Ejemplos

Los compuestos de la presente invención y los productos intermedios usados en la preparación de compuestos de la presente invención pueden prepararse usando procedimientos mostrados en los siguientes Ejemplos y procedimientos analizados. Los métodos y las condiciones usados en estos Ejemplos y los compuestos reales preparados en estos Ejemplos no pretenden ser limitantes, sino que pretenden demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y los reactivos usados en estos Ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, en general, están disponibles en el mercado o se informan en la bibliografía química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía química. La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y de los Ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención y, sin apartarse del espíritu y el alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos expuestos a continuación en el presente documento, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

En los Ejemplos dados, la expresión "se secó y se concentró" se refiere, en general, a un secado de una solución en un disolvente orgánico bien sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de filtración y retirada del disolvente del filtrado (siendo normalmente a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material).

Se realizó una cromatografía en columna con cartuchos de gel de sílice preempaquetados usando un aparato de cromatografía de presión media de Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. Se realizó una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC en inglés) preparativa usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similar) de un

tamaño apropiado a la cantidad de material que se está separando, en general, eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que contiene también ácido trifluoroacético al 0,05 % o 0,1 % o acetato de amonio 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que debe lograrse. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft).

5 Se usan las siguientes abreviaturas:

ac.	acuoso/a
BISPIN	bis(pinacolato)diboro
salmuera	cloruro de sodio acuoso saturado
DCM	diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DPPF	1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
g	gramo o gramos
h	hora u horas
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
KOAc	acetato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
MeCN	acetonitrilo
MeMgBr	bromuro de metil magnesio
MeOH	metanol
MPLC	cromatografía líquida de presión media
MTBE	metil <i>t</i> -butil éter
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NH ₄ OAc	acetato de amonio
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
Pd ₂ (dba) ₃	tris-(dibencilidenacetona)dipaladio
éter de pet.	éter de petróleo
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

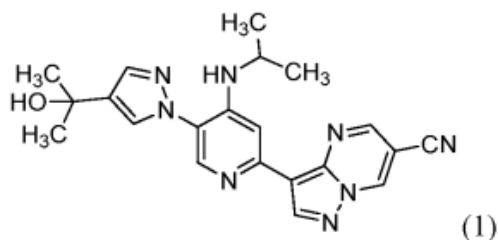
Condiciones de HPLC:

- 10 A. Sunfire C18 (3X150 mm), 3,5 micrómetros, fase móvil A: 95:5 de agua/MeCN, TFA al 0,05 %; fase móvil B: 95:5 de MeCN/agua, TFA al 0,05 %; 1 ml/min, 12 min de gradiente.
 B. Xbridge Fenil (3X150 mm), 3,5 micrómetros, fase móvil A: 95:5 de agua/MeCN, TFA al 0,05 %; fase móvil B: 95:5 de MeCN/agua, TFA al 0,05 %; 1 ml/min, 12 min de gradiente.
 C. Columna Acquity UPLC BEH C18 de Waters (2,1 x 50 mm), fase móvil A: 5:95 de MeCN /acetato de amonio ac. 10 mM; fase móvil B: 95:5 de acetato de amonio ac. 10 mM/MeCN; gradiente al 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; 50 °C de temperatura de columna.
- 15 D. Columna Acquity UPLC BEH C18 de Waters (2,1 x 50 mm), fase móvil A: 5:95 de MeCN /TFA al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de TFA al 0,1 %/MeCN; gradiente al 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; 50 °C de temperatura de columna.
- 20 E. Ascentis Express C18 (2,1X50 mm), 2,7 micrómetros, fase móvil A: 98:2 de agua/MeCN, NH₄OAc 10 mM; fase móvil B: 2:98 de agua/MeCN, NH₄OAc 10 mM; 1,1 ml/min, 3 min de gradiente.
 F. Ascentis Express C18 (2,1X50 mm), 2,7 micrómetros, fase móvil A: 95:5 de agua/MeCN, TFA al 0,01 %; fase móvil B: 5:95 de agua/MeCN, TFA al 0,01 %; 1,1 ml/min, 3 min de gradiente.
- 25 G. Xbridge Fenil (4,6X150 mm), 3,5 micrómetros, fase móvil A: 95:5 de agua/MeCN, TFA al 0,05 %; fase móvil B: 95:5 de MeCN/agua, TFA al 0,05 %; 1 ml/min, 18 min de gradiente.

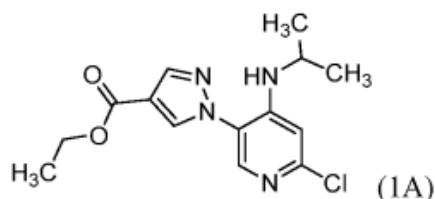
EJEMPLO 1

3-(5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

30



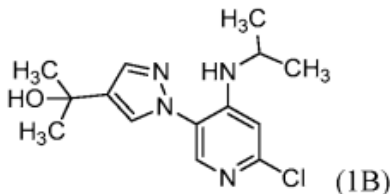
Producto intermedio 1A: 1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



5

A una solución en agitación de 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina (400 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (189 mg, 1,35 mmol), CuI (51 mg, 0,27 mmol), K₂CO₃ (373 mg, 2,7 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (115 mg, 0,81 mmol). La mezcla se selló y calentó a 110 °C durante 14 horas. Los disolventes se retiraron y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 15 %/éter de pet.) para proporcionar 1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, rendimiento del 72 %). LCMS 309,4 (M+H).

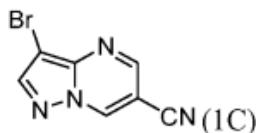
15 Producto intermedio 1B: 2-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)propan-2-ol



A una solución en agitación de 1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (220 mg, 0,72 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió MeMgBr (0,71 ml, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. Los disolventes se retiraron y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 15 %/éter de pet.) para proporcionar 2-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)propan-2-ol (45 mg, rendimiento del 30 %). LCMS 295,4 (M+H).

25

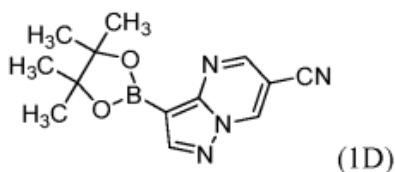
Producto intermedio 1C: 3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



A una solución en agitación de pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (0,7 g, 4,86 mmol) en MeCN (20 ml) se le añadió NBS (0,86 g, 4,86 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (EA al 33 %/H) para proporcionar 3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (0,94 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H); LCMS 221,1 (M+H).

35

Producto intermedio 1D: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo



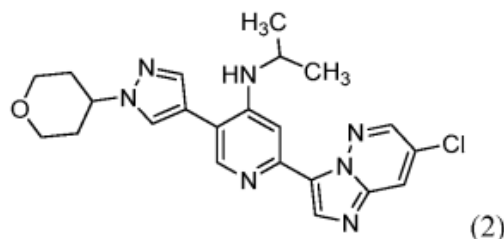
- 5 A una solución en agitación de 3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (250 mg, 1,121 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió KOAc (220 mg, 2,242 mmol) y BISPIN (1.139 mg, 4,48 mmol) y se desgasificó durante 20 min con nitrógeno y, a continuación, se le añadió bis(trifenilfosfina)Pd(II)Cl₂ (39,3 mg, 0,056 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite y se lavó con pentano.
- 10 El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un compuesto gomoso. El residuo se trituró con pentano y los sólidos obtenidos se lavaron con pentano para proporcionar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (150 mg, rendimiento del 50 %).

Ejemplo 1:

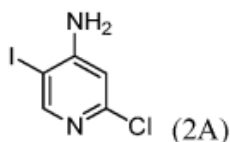
- 15 A una solución en agitación de 2-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (40 mg, 0,14 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (73 mg, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió KOAc (40 mg, 0,407 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min y, a continuación, se le añadió tetraquitrifenilfosfina Pd(0) (31 mg, 0,027 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min y, a continuación, se calentó a 120 °C durante 1 hora en irradiación de microondas. La mezcla se enfrió
- 20 se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 5 %/DCM) para proporcionar 3-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (8 mg, rendimiento del 14 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9,70 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); LCMS 403,5 (M+H); HPLC tr de 12,9 min, condiciones G.

EJEMPLO 2

2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-amina



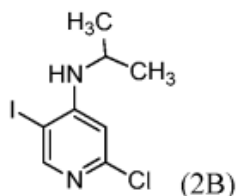
Producto intermedio 2A: 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina



- 35 A una solución en agitación de 2-cloropiridin-4-amina (5 g, 39 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NIS (8,75 g, 39 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y la DMF se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10 %/éter de pet.) para proporcionar 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (4 g, rendimiento del 39 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,50 (s a, 2H); LC/MS: 254,8 (M⁺). La elución adicional con EtOAc al 12 %/éter de pet. proporcionó 2-cloro-3-yodopiridin-4-amina (4 g, rendimiento del 39 %).
- 40

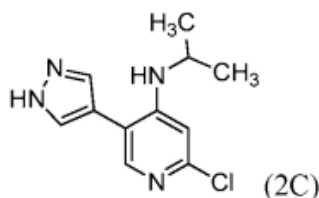
Producto intermedio 2B: 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina

45



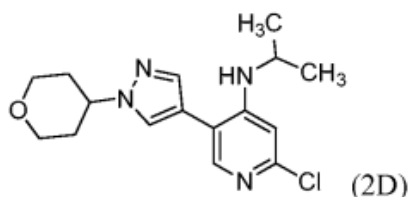
A una solución en agitación de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (4 g, 15,7 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió NaH (2,26 g, 47,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y, a continuación, se calentó a 80 °C. Se le añadió 2-yodopropano (3,14 ml, 31,4 mmol) en 4 ml de DMF gota a gota y se continuó el calentamiento durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con hielo triturado. El producto se extrajo con DCM (2x20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (EA al 10 %/éter de pet.) proporcionó 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina (2,8 g, rendimiento del 60 %) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); LC/MS: 296,6 (M⁺).

Producto intermedio 2C: 2-cloro-N-isopropil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina



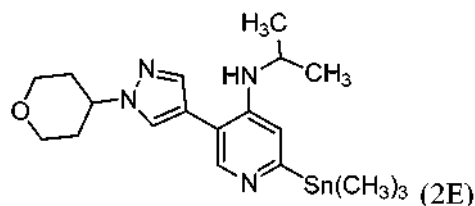
A una solución en agitación de 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina (500 mg, 1,7 mmol) en DMF (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (496 mg, 1,7 mmol) y K₂CO₃ (700 mg, 5,06 mmol). La mezcla se desgasificó mediante burbujeo con nitrógeno durante 2 min y se le añadió el precatalizador Xphos de 2^a generación (133 mg, 0,169 mmol) y se continuó la desgasificación durante otros 2 min. La mezcla se selló y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Se le añadió EtOAc (150 ml) y la capa orgánica se lavó con agua fría helada (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/éter de pet.) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (250 mg, rendimiento del 63 %). LC/MS: 236,9 (M⁺).

Producto intermedio 2D: 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina



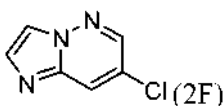
A una solución en agitación de 2-cloro-N-isopropil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (200 mg, 0,845 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (413 mg, 1,27 mmol) y 4-bromotetrahydro-2H-pirano (167 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante 2,5 h en irradiación de microondas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró hasta sequedad y, a continuación, se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua helada (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó de nuevo con agua fría. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/éter de pet.) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (80 mg, rendimiento del 30 %). LCMS 321,1 (M+H).

Producto intermedio 2E: N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(trimetilestannil)piridin-4-amina



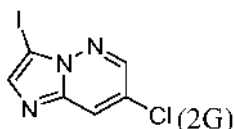
A una solución en agitación de 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (70 mg, 0,218 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió hexametilditina (0,090 ml, 0,436 mmol). Se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butil-fosfina)ferroceno paladio (7,1 mg, 10,9 μ mol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 3 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con 20 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró para obtener N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(trimetilestannil)piridin-4-amina (90 mg, rendimiento del 92 %) que se usó sin una purificación adicional.

Producto intermedio 2F: 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina



Una solución en agitación de 5-cloropiridazin-3-amina (14,4 g, 111 mmol) y cloroacetaldehído (81 ml, 556 mmol) en 2-propanol (150 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se le añadió agua (400 ml) y se lavó con EtOAc (3x500 ml). La capa acuosa se llevó hasta pH ~8 con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 40 %/PE) para obtener 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (10,2, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color marrón. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,78 (s, 1H); LCMS 154,3 (M+H).

Producto intermedio 2G: 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina



A una solución en agitación de 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (250 mg, 1,63 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NIS (733 mg, 3,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y, a continuación, se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua helada (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó de nuevo con agua helada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20 %/éter de pet.) para proporcionar 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (390 mg, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,90 (s, 1H); LCMS 279,9 (M⁺).

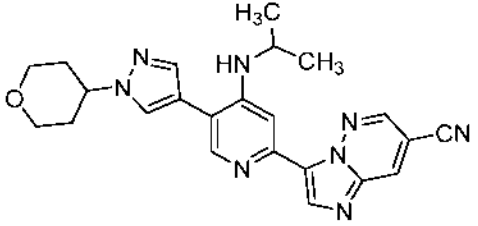
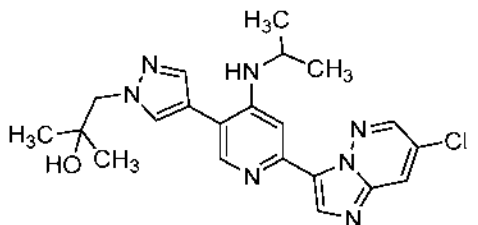
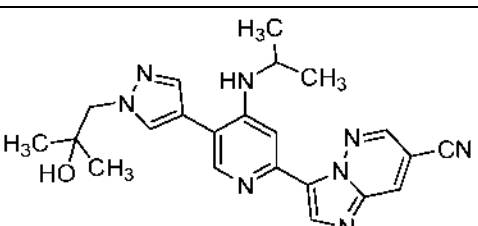
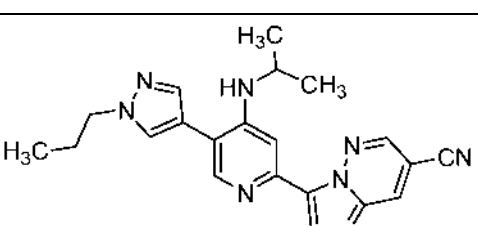
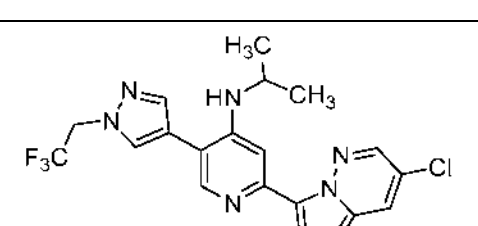
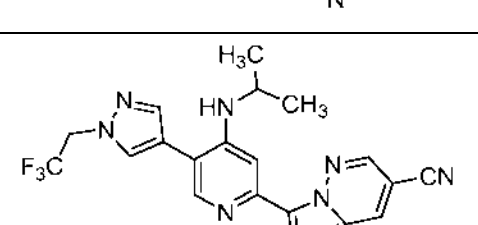
Ejemplo 2:

A una solución en agitación de N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(trimetilestannil)piridin-4-amina (45 mg, 0,100 mmol) y 7-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (28,0 mg, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió CuI (1,91 mg, 10 μ mol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min y, a continuación, se le añadió tetraquitrifenilfosfina Pd(0) (12 mg, 0,00 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min y, a continuación, se calentó a 110 °C durante 15 horas en un tubo sellado. La mezcla se enfrió, se filtró a través de celite y se enjuagó. Los filtrados se concentraron y se repartieron entre DCM y HCl 1,5 N. La capa acuosa se lavó con DCM y, a continuación, se trató con NaHCO₃. El producto se extrajo en EtOAc y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (7 mg, rendimiento del 17 %). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,21 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,48 (s a., 1H), 4,00 (d, J=11,5 Hz, 2H), 3,79 (s a, 1H), 3,57-3,43 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,5 Hz, 6H); LCMS 438,3 (M+H), HPLC tr de 1,61 min, condiciones E.

Los Ejemplos en la Tabla 1 se prepararon usando los métodos generales indicados en el Ejemplo 2 que usan el

material de partida adecuado.

Tabla 1

N.º de Ej.	Estructura	tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC.	LCMS
3		1,46	E	429,3
4		1,51	E	426,3
5		1,36	E	417,3
6		1,64	E	387,3
7		1,71	E	436,2
8		1,54	E	427,2

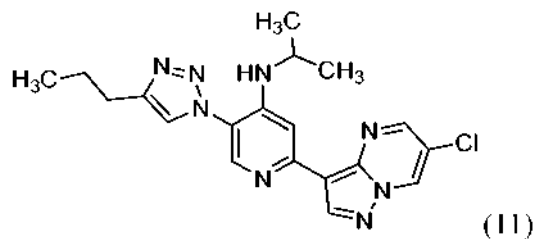
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC.	LCMS
9		1,73	E	484,1
10		1,65	E	475,2

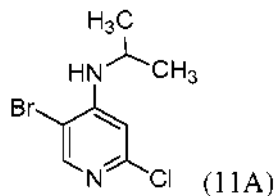
EJEMPLO 11

2-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina

5



Producto intermedio 11A: 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina

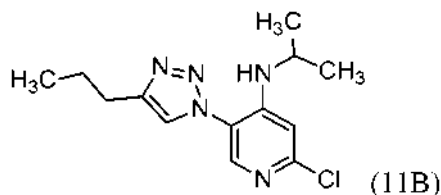


10

Una solución en agitación de 5-bromo-2,4-dicloropiridina (3,0 g, 13,22 mmol), isopropilamina (1,7 ml, 19,83 mmol) y base de Hunig (11,6 ml, 66,1 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se calentó, a continuación, a 120 °C detrás de un escudo de seguridad durante 4 horas, punto en el que se valoró que se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10 % (3x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina (1,29 g, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* 249,0 (M+H).

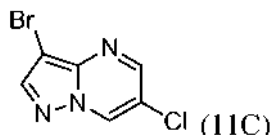
15

20 Producto intermedio 11B: 2-cloro-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina



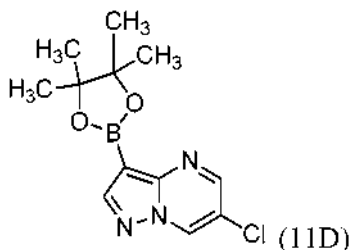
Una suspensión en agitación de 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina (100 mg, 0,401 mmol), azida de sodio (52,1 mg, 0,801 mmol), ascorbato de sodio (7,94 mg, 0,040 mmol), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (10,60 mg, 0,120 mmol) en etanol (1,4 ml) y H₂O (0,600 ml) a temperatura ambiente se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se le añadieron yoduro de cobre(I) (15,26 mg, 0,080 mmol) y pent-1-ino (136 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió hasta 25 °C y se le añadió otro conjunto de reactivos tal como los anteriores. El calentamiento se continuó durante 16 horas, punto en el que se valoró que se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó mediante MPLC (hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (46 mg, rendimiento del 37 %). LCMS 252,2 (M-N₂)⁺.

Producto intermedio 11C: 3-bromo-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina



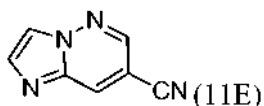
A una solución en agitación de 6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,3 g, 1,954 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió NBS (0,348 g, 1,954 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a la misma temperatura. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin una purificación adicional. LCMS m/z 231,8 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H).

Producto intermedio 11D: 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo [1,5-a]pirimidina



A una solución de 3-bromo-6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (2,0 g, 8,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,46 g, 21,5 mmol), seguido de acetato de potasio (2,53 g, 25,8 mmol) y la solución se desgasificó durante 5 min con nitrógeno. A esta mezcla de reacción se le añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (0,35 g, 0,43 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 15 min. El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con 3;2 de EtOAc/éter de pet.. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se usó tal como es 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,2 g, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 1,31 (s, 13H); LCMS m/z 198,0 (M+H).

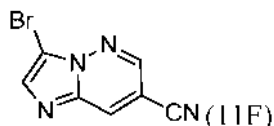
Producto intermedio 11E: imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo



Una mezcla de 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (21 g, 137 mmol) y DMA (420 ml) en una botella de 1 l se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadieron cianuro de cinc (24,08 g, 205 mmol) y cinc (1,788 g, 27,3 mmol) y la botella se purgó con

N₂ durante 5 min. Se añadieron DPPF (15,16 g, 27,3 mmol) y Pd₂(dba)₃ (12,52 g, 13,67 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. Los disolventes se retiraron y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. Se añadió MTBE (250 ml) y los sólidos resultantes se agitaron bien y se filtraron para proporcionar 21 g de un sólido de color marrón que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 60-70 %/éter de pet.) para proporcionar imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (12,8 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color marrón claro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); LCMS *m/z* 145,0 (M+H).

10 Producto intermedio 11F: 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo



15 Una solución de imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (25 g, 173 mmol) en MeCN (500 ml) se prepare en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l. El contenido se enfrió hasta 0-5 °C y se le añadió una solución de NBS (32,4 g, 182 mmol) en MeCN (250 ml) gota a gota durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se llevó lentamente hasta 25-30 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 50-55 °C y al residuo en bruto se le añadió agua (250 ml) y se agitó durante 10 min. Los sólidos resultantes se recogieron y se enjuagaron con agua. El sólido se suspendió en MTBE (150 ml), se agitó durante aproximadamente 10 min y se lavó con MTBE (100 ml) nuevo y se secó en el filtro. El material se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30-50 % en éter de pet.) para proporcionar, después de la suspensión de nuevo en MTBE (100 ml), 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (18 g, rendimiento del 46 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (m, 2H), 8,25 (s, 1H); LCMS *m/z* 225,0 (M+2H).

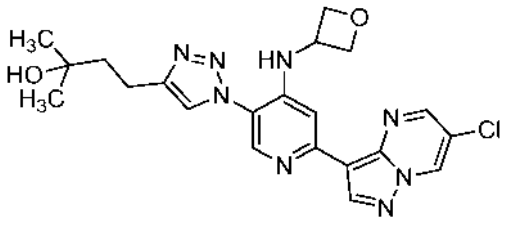
25 Ejemplo 11:

Se disolvió 2-cloro-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (30 mg, 0,107 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y DMA (0,5 ml) y, a continuación, se añadieron 0,2 ml de agua, 6-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (59,9 mg, 0,214 mmol) y KOAc (31,6 mg, 0,322 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y, a continuación, se añadió tetraquitrifenilfosfina Pd(0) (25 mg, 0,021 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el filtrado se concentró a alto vacío. El residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (9,7 mg, rendimiento del 18 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (s a, 1H), 3,97 (d, J=6,5 Hz, 0,5H), 3,58 (s a, 0,5H), 2,73 (t, J=7,6 Hz, 2H), 1,72 (sxt, J=7,4 Hz, 2H), 1,27 (d, J=6,3 Hz, 6H), 0,99 (t, J=7,3 Hz, 3H).

Tabla 2

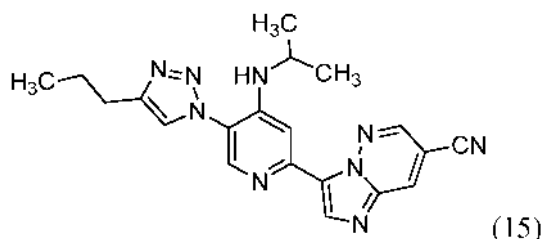
N.º de Ej.	Estructura	tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
12		1,70	C	388,3
13		1,64	C	441,3

(continuación)

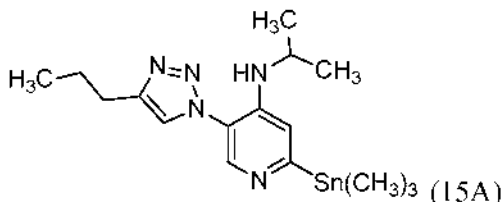
N.º de Ej.	Estructura	tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
14		1,26	C	455,1

EJEMPLO 15

3-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo



Producto intermedio 15A: N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(trimetilestannil)piridin-4-amina



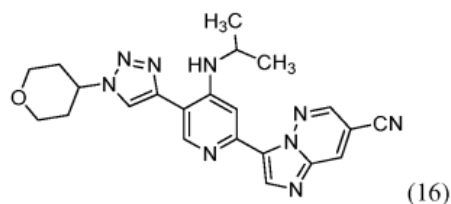
En un vial adecuado para el calentamiento, se desgasificó una solución en agitación de 2-cloro-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (70 mg, 0,250 mmol), hexametilditina (0,062 ml, 0,300 mmol) en tolueno (4 ml) con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (11,73 mg, 0,018 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos adicionales. El tubo de presión se cerró y se calentó hasta 110 °C durante 3 h detrás de un escudo de seguridad. La mezcla se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron dos veces con tolueno (2 ml) y los enjuagues y el filtrado combinados se concentraron al vacío para producir un aceite de color marrón 150 mg, rendimiento del 73 %) que se usó tal cual inmediatamente en la siguiente etapa. LCMS 409,1 (M+H).

Ejemplo 15:

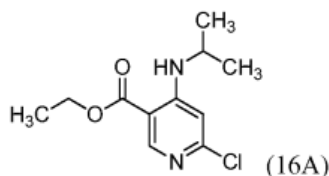
En un tubo de microondas de 5 ml, se desgasificó una mezcla de N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(trimetilestannil)piridin-4-amina (100 mg, 0,184 mmol), 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (41 mg, 0,184 mmol) y CuI (3,50 mg, 0,018 mmol) en dioxano (3 ml) con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0) (42,5 mg, 0,037 mmol), se desgasificó durante otros 5 minutos y, a continuación, se selló el vial. La mezcla de reacción se calentó mediante un reactor de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a alto vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (3,4 mg, rendimiento del 5 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J=7,2 Hz, 2H), 8,71 (s a, 1H), 8,52-8,32 (m, 2H), 8,12 (s a, 1H), 6,57 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,94-3,74 (m, 1H), 2,72 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,2 Hz, 6H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H); LCMS 388,3 (M+H); HPLC tr de 1,65 min, condiciones C.

EJEMPLO 16

3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo

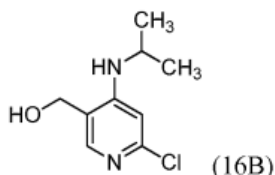


Producto intermedio 16A: 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo



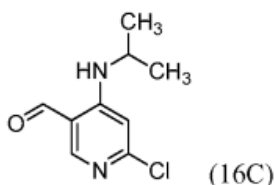
En un matraz de paredes pesadas equipado con un tapón de rosca de teflón, se agitó una mezcla de 4,6-dicloronicotinato de etilo (12,3 g, 55,9 mmol) e isopropilamina (14,37 ml, 168 mmol) en etanol (100 ml) a 80 °C durante 18 horas, punto en el que se valoró que se había completado la reacción mediante LCMS. La mezcla se concentró hasta sequedad y el material en bruto se cromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 330 g eluyendo con acetato de etilo al 0-10 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron al vacío para producir 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (12,3 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,69 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,36 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,71 (dc, J=13,3, 6,5 Hz, 1H), 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,31 (d, J=6,4 Hz, 6H); LCMS 243,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 16B: (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol



Una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (1,42 g, 5,85 mmol) se enfrió hasta -78 °C y se trató gota a gota con LAH 1 M en THF (18,14 ml, 18,14 mmol) durante 10 minutos. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 60 minutos y, a continuación, se dejó calentar hasta 0 °C. El recipiente se colocó en un baño de hielo/agua y la reacción se inactivó con cuidado con agua (0,7 ml), seguido de NaOH 1 M (2,8 ml). Después de la agitación durante 1 hora, el polvo insoluble resultante se retiró mediante filtración, se enjuagó a fondo con THF y los enjuagues y el filtrado combinados se concentraron al vacío para producir (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol (1,14 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS 201,2 (M+H)⁺.

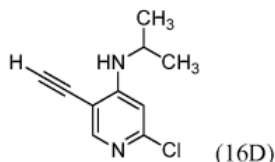
Producto intermedio 16C: 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído



Una solución en agitación de (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol (1,14 g, 5,68 mmol) se trató con dióxido de manganeso (2,469 g, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas (fin de semana), punto en el que se valoró que se había completado mediante LCMS. La mezcla se filtró, los sólidos se enjuagaron dos veces con THF y una vez con cloruro de metileno y los enjuagues y el filtrado combinados se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con acetato de etilo al 15-50 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y concentraron al vacío para producir 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (967 mg, rendimiento del

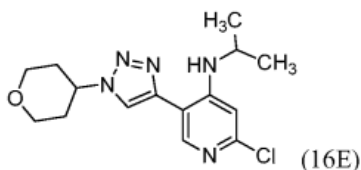
86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,84 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,4$ Hz, 6H); LCMS 199,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 16D: 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina



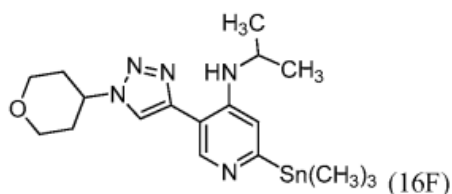
Una mezcla en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (3,16 g, 15,91 mmol) y carbonato de potasio (5,50 g, 39,8 mmol) en metanol anhidro (30 ml) se enfrió hasta 5 °C y se trató con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (7,64 ml, 31,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La LCMS mostró que la reacción estaba incompleta. La mezcla se trató con carbonato de potasio (1,646 g, 11,93 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,5 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, punto en el que se valoró que se había completado mediante LCMS. La mayor parte del metanol se evaporó con una corriente de nitrógeno y la mezcla restante se vertió en acetato de etilo (75 ml). La solución turbia se lavó una vez con agua, 2 x con bicarbonato de sodio saturado y una vez con salmuera, a continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo a 60 ml/min con un gradiente de acetato de etilo a entre el 15 % y el 50 %/hexanos sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y concentraron al vacío para producir 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina (2,26 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color morado. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,13 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,70 (dc, $J=13,5$, 6,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 1,30 (d, $J=6,4$ Hz, 6H); LCMS 194,9 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 16E: 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina



En un vial sellado, se agitó una mezcla de 4-azidotetrahydro-2H-pirano (111 mg, 0,873 mmol), 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina (85 mg, 0,437 mmol), ascorbato de sodio (17,30 mg, 0,087 mmol) y sulfato de Cu(II) (6,97 mg, 0,044 mmol) a 50 °C durante 2 horas y, a continuación, a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y la solución turbia se lavó 3 X con agua y una vez con salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de metanol a entre el 0,5 % y el 10 %/cloruro de metileno sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se agruparon y concentraron al vacío para producir 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (125 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido incoloro. LCMS 322,1 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,30-8,14 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,87-4,68 (m, 1H), 4,20 (dt, $J=11,9$, 3,4 Hz, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,70-3,49 (m, 2H), 2,33-2,15 (m, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,4$ Hz, 6H).

Producto intermedio 16F: N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trimetilestannil)piridin-4-amina



En un vial de microondas de 5 ml, se desgasificó una mezcla de 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (55 mg, 0,171 mmol) y hexametilditina (0,043 ml, 0,205 mmol) en tolueno (2 ml) con burbujeo con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (11,1 mg, 0,017 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos y, a continuación, se selló el vial. La mezcla

de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con tolueno (1 ml) y los enjuagues y el filtrado combinados se concentraron al vacío para producir un aceite de color marrón oscuro que se usó tal cual en la siguiente etapa.

5 Ejemplo 16:

En un tubo de microondas de 5 ml, se desgasificó una mezcla de N-isopropil-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(trimetilestannil)piridin-4-amina (77 mg, 0,17 mmol), 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (45,5 mg, 0,204 mmol) y CuI (3,24 mg, 0,017 mmol) en dioxano (1 ml) con burbujeo con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0) (39,3 mg, 0,034 mmol), se desgasificó durante otros 5 minutos y, a continuación, se selló el vial. La mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 150 °C. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en DMSO (2 ml). La solución se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar

3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (6 mg, rendimiento del 8 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,01 (d, J=12,8 Hz, 2H), 2,19-2,01 (m, 4H), 1,33 (d, J=6,2 Hz, 6H).

Tabla 3

N.º de Ej.	Estructura	tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
17		1,21	C	443,3
18		1,20	F	386,3
19		1,24	F	395,2
20		1,83	C	397,2
21		1,65	C	524,2

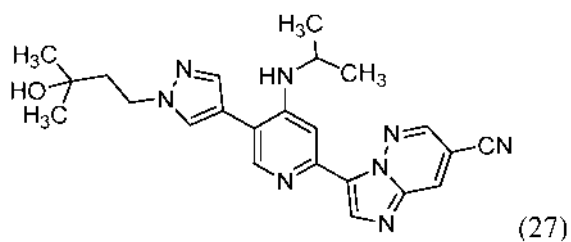
(continuación)

N.º de Ej.	Estructura	tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
22		1,68	E	432,2
23		1,54	E	483,2
24		1,47	E	480,3
25		1,69	E	476,1
26		1,32	E	466,1

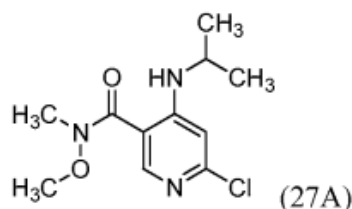
EJEMPLO 27

3-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo

5



Producto intermedio 27A: 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo

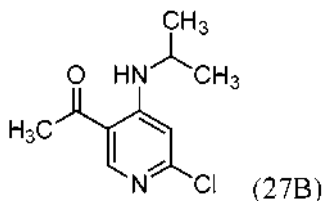


5

A una solución de ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (3 g, 14 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron, sucesivamente, HATU (5,31 g, 14 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,36 g, 14 mmol) y DIPEA (7,32 ml, 41,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y, a continuación, se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 0-15 %/éter de pet. para proporcionar el compuesto 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-metoxi-N-metilnicotinamida (3,2 g, rendimiento del 89 %) en forma de jarabe incoloro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,31 (m, 6H); LCMS 258,2 (M+H)⁺.

15

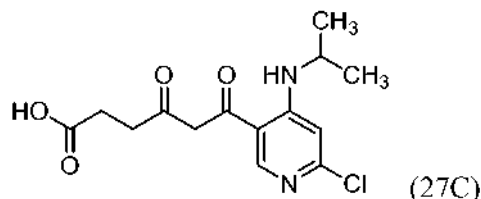
Producto intermedio 27B: 1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)etanona



20 A una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)-N-metoxi-N-metilnicotinamida (3,2 g, 12,42 mmol) en THF (45 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (12,42 ml, 37,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 h. La mezcla de reacción, a continuación, se dejó enfriar hasta -20 °C y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl (ac.). La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)etanona (2,5 g, 11,75 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de jarabe de color amarillo pálido, que se usó sin una purificación adicional. LCMS 213,1 (M+H)⁺.

30

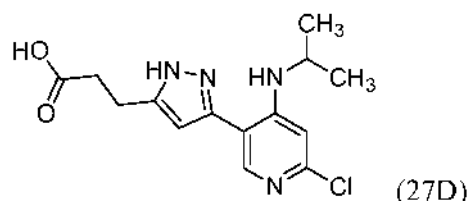
Producto intermedio 27C: ácido 6-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,6-dioxohexanoico



35 A una solución de 1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)etanona (1,0 g, 4,7 mmol) y dihidrofuran-2,5-diona (0,471 g, 4,7 mmol) [anhídrido succínico] en THF se le añadió terc-butoxido de potasio (14,11 ml, 14,11 mmol, 1,0 M en THF) a temperatura ambiente. La solución de color rojizo resultante se agitó durante una noche. Se le añadieron 7 ml adicionales de terc-butoxido de potasio y se continuó la agitación durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 6-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,6-dioxohexanoico (800 mg, rendimiento del 84 %), que se usó sin una purificación adicional.

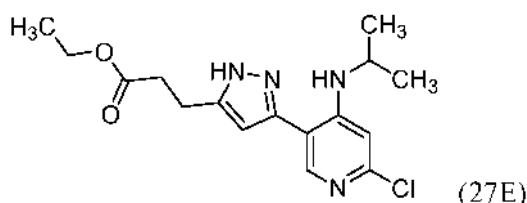
40

Producto intermedio 27D: ácido 3-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)propanoico



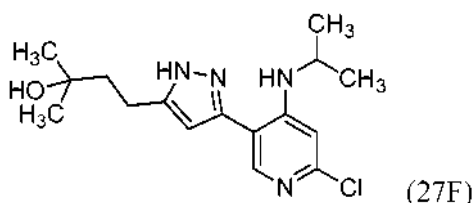
A una solución en agitación de ácido 6-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,6-dioxohexanoico (800 mg, 2,56 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidrazina (0,080 ml, 2,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se suspendió en agua. La mezcla se neutralizó con solución de HCl 1,5 N y los sólidos resultantes se filtraron y se secaron para proporcionar ácido 3-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)propanoico (680 mg, rendimiento del 86 %) en forma de sólido de color marrón.

Producto intermedio 27E: 3-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)propanoato de etilo



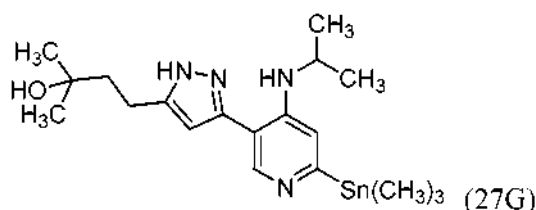
A una solución en agitación de ácido 3-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)propanoico (680 mg, 2,2 mmol) en etanol (0,129 ml, 2,2 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,85 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el jarabe de color rojo resultante se trató con solución de NaHCO₃ al 10 %. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar 3-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)propanoato de etilo (550 mg, 1,633 mmol, rendimiento del 74,1 %) en forma de un sólido de color rojo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (s, 1H), 8,53-8,42 (m, 1H), 8,36-8,26 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 2H), 4,18-3,94 (m, 2H), 3,87-3,71 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,77-2,63 (m, 2H), 1,31-1,08 (m, 9H); LCMS m/z 337,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27F: 4-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol



A una solución en agitación de 3-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)propanoato de etilo (550 mg, 1,63 mmol) en THF (20 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (2,72 ml, 8,16 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió durante 2 h a 0 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa de NH₄Cl. El producto se extrajo con acetato de etilo (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando metanol al 0-5 %/DCM para proporcionar 4-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol (400 mg, rendimiento del 76 %) en forma de sólido de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98-12,81 (m, 1H), 8,59-8,42 (m, 1H), 8,39-8,22 (m, 1H), 6,72-6,54 (m, 2H), 4,39-4,28 (s a, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,34-0,94 (m, 12H); LCMS m/z 323,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 27G: 4-(3-(4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol

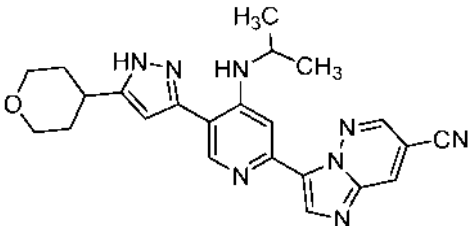
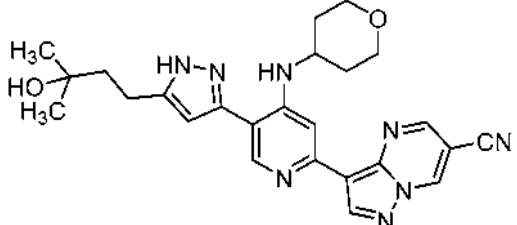


Una solución en agitación de 4-(3-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol (210 mg, 0,650 mmol) y hexametilditina (0,162 ml, 0,781 mmol) en tolueno (10 ml) se desgasificó durante 10 minutos mediante el burbujeo con gas de Ar a través de la mezcla de reacción. Se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno paladio (42,4 mg, 0,065 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. El tubo de presión se cerró y se calentó hasta 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 4-(3-(4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol (250 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un jarabe de color negro, que se usó sin una purificación adicional.

Ejemplo 27:

A una solución en agitación de 4-(3-(4-(isopropilamino)-6-(trimetilestannil)piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol (121 mg, 0,269 mmol) en dioxano (4 ml) [en un tubo de presión] se le añadió 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (50 mg, 0,224 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió Pd(Ph₃P)₄ (52 mg, 0,045 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. El tubo de presión se cerró y calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro analítico, se lavó a fondo con acetato de etilo y se concentró para dar el compuesto en bruto. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (13,2 mg, rendimiento del 13,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,21 (s, 1H), 9,21-9,19 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,38 (d, J= 6,4 Hz, 6H), 1,15 (s, 6H).

Tabla 4

N.º de Ej.	Estructura	tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
28		1,68	E	429,2
29		1,53	E	473,2

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se pueden confirmar mediante una serie de ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ejemplificados, que se exponen a continuación, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

Ensayo de inhibición de IRAK4

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparados a partir de adiciones de 15 µl de enzima y de sustratos (péptido fluorescinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, Brij 35 al 0,015 % y DTT 4 mM). Se inició la reacción mediante la combinación de IRAK4 con sustratos y compuestos de ensayo. La mezcla de la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min y se terminaron añadiendo 45 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el calibre LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Se calcularon los datos de la inhibición mediante comparación de las reacciones del control sin enzimas para una inhibición del 100 % y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. Las concentraciones finales de los reactivos en los ensayos son ATP, 500 µM; péptido FL-IPTSPITTTTFFFKKK 1,5 µM; IRAK4, 0,6 nM; y DMSO, 1,6 %.

Protocolo de ensayo de permeabilidad de Caco-2

De trece a 27 días antes al ensayo, las células Caco-2 se sembraron en membranas de filtro de policarbonato revestido

con colágeno en placas transpocillo de 24 pocillos a una densidad de $1,45 \times 10^5$ células/cm², aproximadamente $4,8 \times 10^4$ células por pocillo. Las células se cultivaron en un medio de cultivo que consiste en DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, HEPES 10 mM, aminoácidos no esenciales al 1 %, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina-G y 100 µg/ml de estreptomycin. El medio de cultivo se reemplazó cada 3 días y las células se mantuvieron a 37 °C en una humedad relativa del 95 % y una atmósfera de CO₂ al 5 %. Se evaluó la formación de uniones ocluyentes en las células justo antes del ensayo. El compuesto de ensayo se solubilizó a 10 mM en DMSO al 100 % y se diluyó a 3 µM en tampón de ensayo. Los estudios de permeabilidad se iniciaron añadiendo 200 µl de tampón de ensayo más/menos compuesto al compartimento apical de transpocillo y 600 µl de tampón de ensayo más/menos compuesto al compartimento basolateral de la placa transpocillo de 24 pocillos de baja unión. Para la permeabilidad apical a basolateral (A a B) (dirección absorbente), se colocó tampón que contiene el compuesto en el compartimento apical (pocillos donadores), mientras que solo se colocó tampón en los correspondientes compartimentos basolaterales (pocillos receptores). Para la permeabilidad basolateral a apical (B a A) (dirección secretora), se colocó tampón que contiene el compuesto en el compartimento basolateral (pocillos donadores), mientras que solo se colocó tampón en los correspondientes compartimentos apicales (pocillos receptores). Después se incubaron los transpocillos durante 2 horas a 37 °C en una humedad relativa del 95 % y a una atmósfera con CO₂ al 5 % con agitación suave. Después de la incubación, se extrajeron 100 µl de cada compartimento apical y basolateral y se transfirieron a placas de 96 pocillos de baja unión que se habían cargado previamente con 100 µl/pocillo de acetonitrilo que contiene propanolol 250 nM, diclofenaco 250 nM y tolbutamida 500 nM como patrones internos. Las muestras se analizaron posteriormente mediante LC-MS/MS para determinar las concentraciones del compuesto.

Ensayo de IRAK4 en sangre completa

La sangre humana completa que contenía el anticoagulante ACD-A se colocó en una placa de 384 pocillos (25 µl/pocillo) y se incubó con compuestos durante 60 minutos a 37 °C en un incubador con CO₂ al 5 %. La sangre se estimuló con un agonista de TLR2, 10 µg/ml de concentración final de ácido lipoteicoico (Invivogen, San Diego, CA) en 25 µl de RPMI (Gibco) durante 5 horas en un incubador con CO₂ al 5 %. Al final de la incubación, las placas se centrifugaron a 2.300 rpm durante 5 minutos. Se recolectaron los sobrenadantes y se analizaron los niveles de IL-6 mediante ensayo de citometría de flujo con perlas (BD Biosciences, San José, CA).

Ensayo en PBMC de IL-6 inducida por TLR2.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC en inglés) se aislaron de sangre humana que contiene el anticoagulante EDTA (2,5 mM) mediante centrifugación sobre un gradiente Ficoll. Las células de PBMC (250.000 células/pocillo) se cultivaron en medio de ensayo (RPMI con FCS inactivado por calor al 10 %) con compuestos durante 30 minutos a 37 °C en un incubador con CO₂ al 5 %. Tras el pretratamiento con los compuestos, las células se estimularon durante 5 horas con 10 µg/ml de ácido lipoteicoico (Invivogen, San Diego, CA), un agonista de TLR2. Al final del cultivo, las placas se centrifugaron a 1.800 rpm durante 10 minutos para sedimentar las células. Se recolectaron los sobrenadantes y se analizaron los niveles de IL-6 mediante ELISA (BD Biosciences, San José, CA).

La Tabla a continuación enumera los valores de CI₅₀ de IRAK4, los valores de CE₅₀ de sangre completa y los valores de permeabilidad de Caco-2 para los siguientes Ejemplos de la presente invención medidos en el ensayo de inhibición de IRAK4, el ensayo de IRAK4 en sangre completa y el ensayo de permeabilidad de Caco-2. Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifican por los siguientes Ejemplos, mostraron valores de CI₅₀ de inhibición de IRAK de menos de 0,6 µM.

Tabla 4

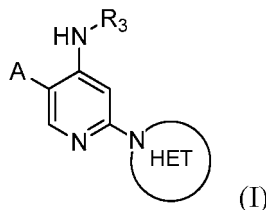
N.º de Ejemplo	CI ₅₀ de IRAK4 (µM)	CE ₅₀ de sangre completa (µM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
1	0,578	-	-
2	0,063	-	-
3	0,014	1,03	-
4	0,396	-	-
5	0,174	-	-
6	0,018	4,41	-
7	0,053	-	-
8	0,043	-	-
9	0,029	-	-
10	0,020	-	-

(continuación)

N.º de Ejemplo	Cl ₅₀ de IRAK4 (µM)	CE ₅₀ de sangre completa (µM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
11	0,008	-	179
12	0,009	-	347
13	0,003	0,95	-
14	0,009	0,82	-
15	0,006	1,78	225
16	0,002	-	-
17	0,002	-	-
18	0,002	0,18	225
19	0,003	2,32	-
20	0,012	-	-
21	0,014	2,87	-
22	0,004	0,78	295
23	0,009	0,99	-
24	0,014	0,78	-
25	0,005	0,25	134
26	0,010	0,16	-
27	0,003	0,62	136
28	0,005	0,59	-
29	0,002	0,51	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado de imidazo[1,2-b]piridazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de Fórmula (I) mediante un átomo del anillo de carbono en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b;

A es pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con cero o 1 R_a;

R₃ es:

(i) -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CH₂OH, oxetanilo, tetrahidropiranilo o cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con de cero a 2 F;

(ii) pirazolilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo;

R_a es:

(i) F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆; o

(ii) cicloalquilo C₃₋₆, azetidino, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -CN, -OH, -NR_yR_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH(fenilo)₂, -O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃) y -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃);

cada R_b se selecciona independientemente de F, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -OCH₃ y ciclopropilo; y cada R_y es independientemente H o alquilo C₁₋₃.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado de imidazo[1,2-b]piridazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de Fórmula (I) mediante un átomo del anillo de carbono en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b;

A es pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero o 1 R_a;

R₃ es:

(i) -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo; o

(ii) pirazolilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo;

R_a es:

(i) F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆; o

(ii) cicloalquilo C₃₋₆, azetidino, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -CN, -OH, -NR_yR_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH(fenilo)₂, -O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃) y -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃);

cada R_b se selecciona independientemente de F, Cl, -CN, -NH₂, -CH₃, -OCH₃ y ciclopropilo; y cada R_y es independientemente H o alquilo C₁₋₃.

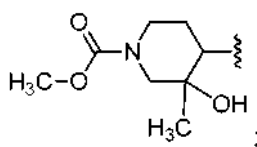
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado de imidazo[1,2-b]piridazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de Fórmula (I) mediante un átomo del anillo de carbono en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 1 R_b;

A es pirazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero o 1 R_a;

R₃ es -CH(CH₃)₂, ciclopropilo, difluorociclobutilo, fluorociclopentilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo o 2,2-difluoroetil pirazolilo;

R_a es -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, tetrahidropiranilo, acetilazetidínilo o



y R_b es Cl o -CN.

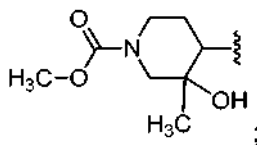
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal del mismo, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado de imidazo[1,2-b]piridazinilo y pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de Fórmula (I) mediante un átomo del anillo de carbono en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 1 R_b

A es pirazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con de cero o 1 R_a;

R₃ es -CH(CH₃)₂, ciclopropilo o 2,2-difluoroetil pirazolilo;

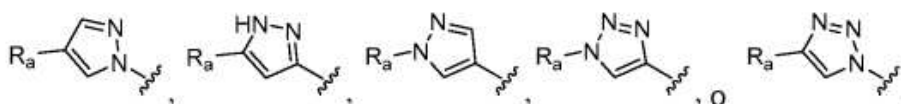
R_a es -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, tetrahidropiranilo, acetilazetidínilo o



y R_b es Cl o -CN.

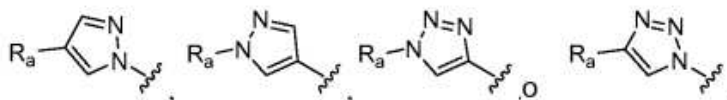
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

A es

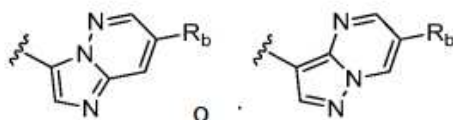


6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

A es

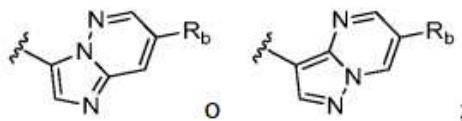


7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde HET es:



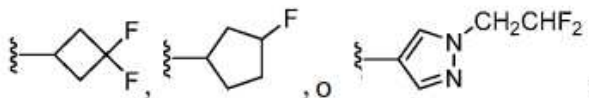
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

HET es



5

R₃ es -CH(CH₃)₂, ciclopropilo,



10

y
R_b es Cl o -CN.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde A es pirazolilo.

15 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde A es triazolilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona de: 3-(5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (1); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-amina (2); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (3); 1-(4-(6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (4); 3-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (5); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (6); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (7); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (8); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (9); 3-(4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (10); 2-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (11); 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (12); 4-(1-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (13); 4-(1-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (14); 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (15); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (16); 3-(5-(1-(1-acetilazetidín-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (17); 3-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (18); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (19); 2-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-isopropil-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (20); (3R)-metil 4-(4-(6-(7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-4-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato (21); 3-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (22); 4-(1-(6-(6-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (23); 3-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (24); 3-(4-(((1S,3S)-3-fluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (25); 3-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(oxetan-3-ilamino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (26); 3-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (27); 3-(4-(isopropilamino)-5-(5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-carbonitrilo (28); y 3-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (29).

50 12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en terapia.

55

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer.

- 5 15. El compuesto o la sal del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, poliserositis familiar recurrente, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.