

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 705 623**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2015 PCT/EP2015/070665**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16038120**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2015 E 15760461 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3191476**

(54) Título: **Derivados de tetrahidroquinolina como inhibidores del bromodomio**

(30) Prioridad:

12.09.2014 US 201462049449 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2019

(73) Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS, GB**

(72) Inventor/es:

**ATKINSON, STEPHEN JOHN;
HIRST, DAVID JONATHAN;
HUMPHREYS, PHILIP G.;
LINDON, MATTHEW J.;
PRESTON, ALEXANDER G.;
SEAL, JONATHAN THOMAS y
WELLAWAY, CHRISTOPHER ROLAND**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 705 623 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidroquinolina como inhibidores del bromodomino

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

Los genomas de organismos eucarióticos están altamente organizados en el núcleo de la célula. Las largas hebras de ADN dúplex están envueltas alrededor de un octámero de proteínas de histona (lo más habitualmente que comprenden dos copias de histonas H2A, H2B, H3 y H4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica después se comprime adicionalmente por la agregación y el plegamiento de nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Son posibles una amplia gama de diferentes estados de condensación, y la compresión de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña una función crítica en la regulación de la transcripción génica, que no puede producirse de forma eficaz a partir de cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales a proteínas histona, notablemente H3 y H4, y lo más comúnmente, en las colas histona que se extienden más allá de la estructura de nucleosoma nuclear. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, SUMOIlación. Estas marcas epigenéticas se escriben y se borran por enzimas específicas, que colocan las marcas en residuos específicos en la cola de histona, formando de este modo un código epigenético, que a continuación se interpreta por la célula para permitir la regulación específica de genes de la estructura de cromatina y, de este modo, la transcripción.

La acetilación de histona se asocia más habitualmente a la activación de la transcripción génica, puesto que la modificación reduce la interacción del ADN y el octámero de histona cambiando la electrostática. Además de este cambio físico, proteínas específicas reconocen y se unen a restos de lisina acetilados en histonas para leer el código epigenético. Los bromodomios son pequeños dominios característicos (~110 aminoácidos) en las proteínas que se unen a residuos de lisina acetilados comúnmente, aunque no de forma exclusiva, en el contexto de histonas. Existe una familia de aproximadamente 50 proteínas conocidas por contener bromodomios y estas tienen diversas funciones en la célula.

La familia BET de bromodomino que contiene proteínas comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodomios en tandem capaces de unirse a dos restos lisina acetilados muy próximos, aumentando la especificidad de la interacción. Numerando desde el extremo N-terminal de cada proteína BET los bromodomios en tandem son de forma típica Dominio de Unión 1 (BD1, por sus siglas en inglés) y Dominio de Unión 2 (BD2, por sus siglas en inglés) marcados (Chung y col, J Med. Chem., 2011, 54, 3827-3838).

Funabashi y col describen 1,2,3,4,-tetrahidroquinolinas y realizan el análisis de configuración y conformación (Funabashi y col, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1969, 42, 2885-2894).

Las solicitudes de patente WO2011/054841, WO2011/054848, WO2012/143413, WO2012/143415, WO2012/150234 y PCT/EP2014/054795 (publicada como WO2014/140076) describen series de derivados de tetrahidroquinolina como inhibidores del bromodomino.

Se ha descubierto que derivados adicionales de tetrahidroquinolina inhiben la unión de bromodomios con sus proteínas acetiladas análogas, más en particular, compuestos que inhiben la unión de los bromodomios de la familia BET a restos de lisina acetilados (en lo sucesivo denominados "inhibidores del bromodomino") y que se cree que tienen una o más propiedades que puede hacerlos particularmente adecuados para el desarrollo como un producto farmacéutico.

Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida; 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida; 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;

1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-*N*-((*R*)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida; 1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-*N*-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 5 1-acetil-*N*-etil-4-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida; 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida; 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-*N*-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida; y
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-*N*-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal de los mismos, más particularmente, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto de la invención y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un tercero aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto de la invención para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de 15 enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto de la invención.

20 En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del primer aspecto de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un 25 compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI)

1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)- <i>N</i> -etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (I))	
1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (II))	
1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (III))	
1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (IV))	
1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (V))	

(continuación)

1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)- <i>N</i> -etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (VI))	
1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (VII))	
1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (VIII))	
1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)- <i>N</i> -((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (IX))	
1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)- <i>N</i> -((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (X))	
1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (XI))	
1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)- <i>N</i> -etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (XII))	
1-acetil-4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (XIII)) ;	
1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (XIV))	

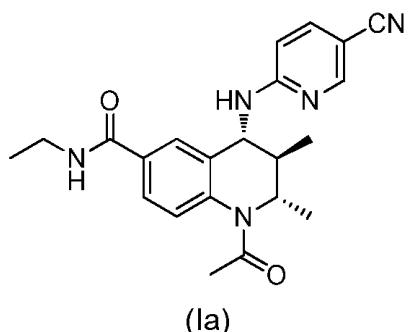
(continuación)

1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (XV))	<p>(XV)</p>
1-acetil-4-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida (compuesto de fórmula (XVI))	<p>(XVI)</p>

Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) contienen al menos 2 átomos quirales de tal manera que pueden formarse isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros. En consecuencia, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) ya sean isómeros individuales tales como los que están sustancialmente exentos de otros isómeros (es decir, puros) o como mezclas (por ejemplo, racematos o mezclas racémicas).

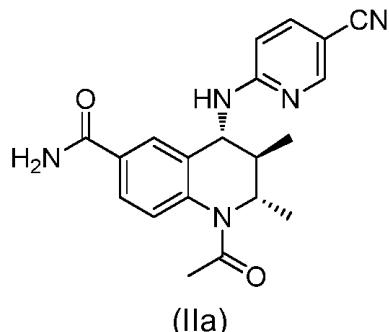
5 Un isómero individual aislado de tal manera que esté sustancialmente exento de otros isómeros (es decir, puro) puede aislarse de tal manera que esté presente menos de un 10 %, en particular, menos de aproximadamente un 1 %, por ejemplo menos de aproximadamente un 0,1 % de los isómeros distintos. La separación de isómeros puede conseguirse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, 10 por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía en columna ultrarrápida o HPLC.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia) que es (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



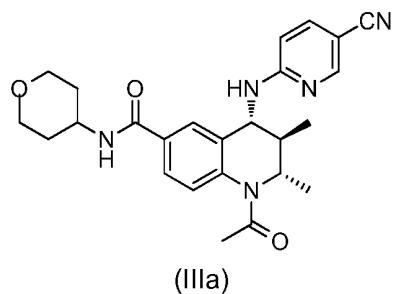
o una sal del mismo.

15 En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIa) que es (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



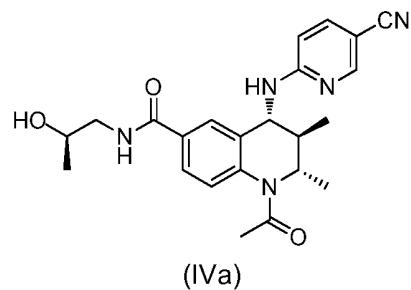
o una sal del mismo.

20 En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIIa) que es (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



o una sal del mismo.

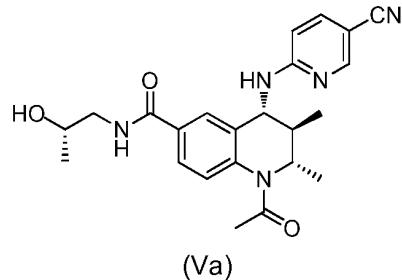
En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVa) que es (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-*N*-((*R*)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



5

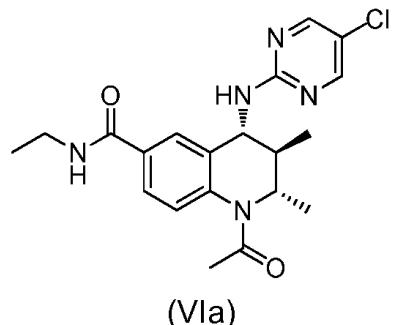
o una sal del mismo.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Va) que es (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-*N*-((*S*)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



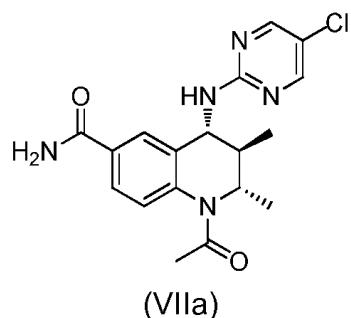
10 o una sal del mismo.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Via) que es (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-*N*-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



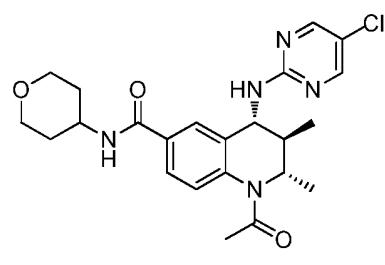
o una sal del mismo.

15 En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vila) que es (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



o una sal del mismo.

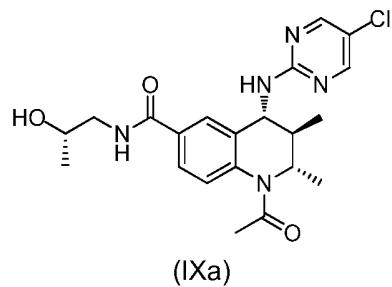
En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIIa) que es $(2S,3R,4R)$ -1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



5

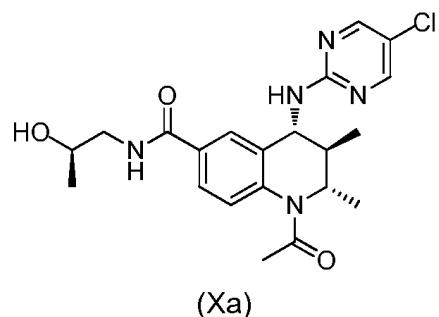
o una sal del mismo.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IXa) que es $(2S,3R,4R)$ -1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-*N*-((*S*)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



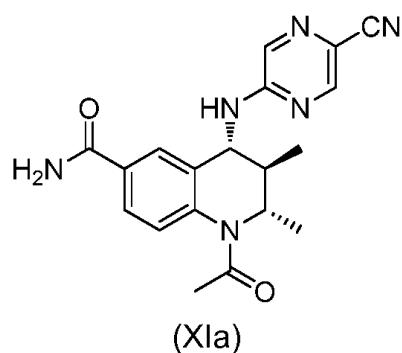
10 o una sal del mismo.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Xa) que es $(2S,3R,4R)$ -1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-*N*-((*R*)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



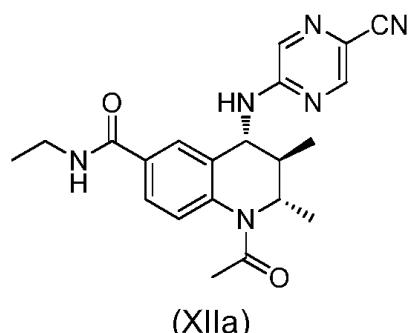
o una sal del mismo.

15 En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XIa) que es $(2S,3R,4R)$ -1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



o una sal del mismo.

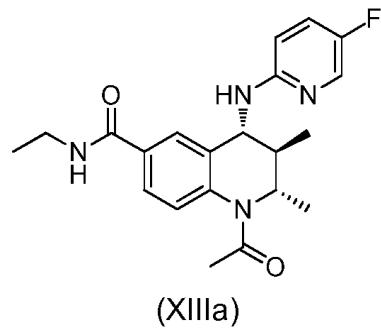
En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XIIa) que es (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-*N*-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



5

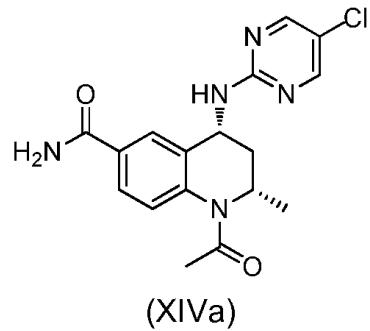
o una sal del mismo.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XIIIa) que es (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetil-*N*-etil-4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



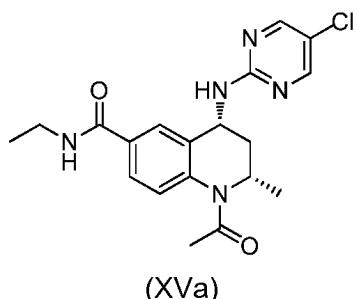
10 o una sal del mismo.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XIVa) que es (2*S*,4*R*)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



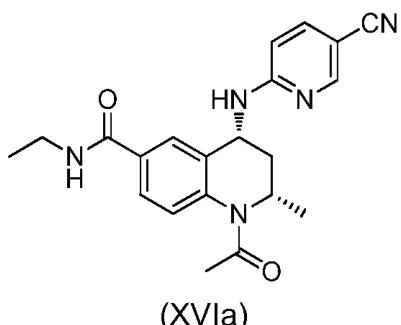
o una sal del mismo.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XVa) que es (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



o una sal del mismo.

- 5 En una realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XVIa) que es (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



o una sal del mismo.

- 10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico fiable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación excesivas, u otro problema o complicación, que se corresponde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Cuando se usan en el presente documento, las expresiones tales como "un compuesto de fórmulas (I) - (XVI)" y "compuestos de fórmulas (I) - (XVI)" pretenden hacer referencia a cada uno y a todos los compuestos definidos anteriormente, es decir, los compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) y también los compuestos de fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (XIIIa), (XIVa), (XVa) y (XVIa).

20 Se apreciará que la presente invención abarca compuestos de fórmulas (I) - (XVI) como la base libre y como las sales de los mismos, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmulas (I) - (XVI) en la forma de una base libre. En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmulas (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Debido a su posible uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) son de forma deseable farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos. Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977). De forma típica, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente usando un ácido o base deseados de acuerdo con sea lo apropiado. La sal resultante puede precipitar en solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

30 Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de fórmulas (I) - (XVI) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, naftalensulfónico tal como 2-naftalensulfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración o por evaporación seguida de trituración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmulas (I) - (XVI) puede comprender o ser por ejemplo, una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o

hexanoato.

Pueden usarse otras sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo, formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) y están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

5 La invención incluye en su ámbito todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de las fórmulas (I) - (XVI).

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que estos se hacen reaccionar o a partir de los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua es conocido como "hidrato". Pueden usarse para formar solvatos disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar uniones hidrógeno tales como agua, xileno, *N*-metil pirrolidinona, metanol y etanol. Los procedimientos de identificación de solvatos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) están dentro del ámbito de la invención.

10 15 La invención incluye en su ámbito todas la posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de los solvatos de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI).

20 Se desvelan en el presente documento también los profármacos, de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que una vez administrada al receptor pueden proporcionar (directa o indirectamente) los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un metabolito o resto activo de los mismos. Tales derivados son reconocibles por los expertos en la materia, sin experimentación innecesaria. No obstante, se hace referencia a la descripción de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5^a Edición, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora en el presente documento por referencia en el grado en que se describen tales derivados.

25 30 Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) pueden estar en forma cristalina o amorfía. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) pueden existir como polimorfos, que están incluidos en el ámbito de la presente invención. Tales formas polimórficas pueden caracterizarse y diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales que incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, patrones de difracción de polvo de rayos X (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMNES).

35 40 Se apreciará a partir de lo anterior que, dentro del ámbito de la invención, se incluyen solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) y sales de los mismos.

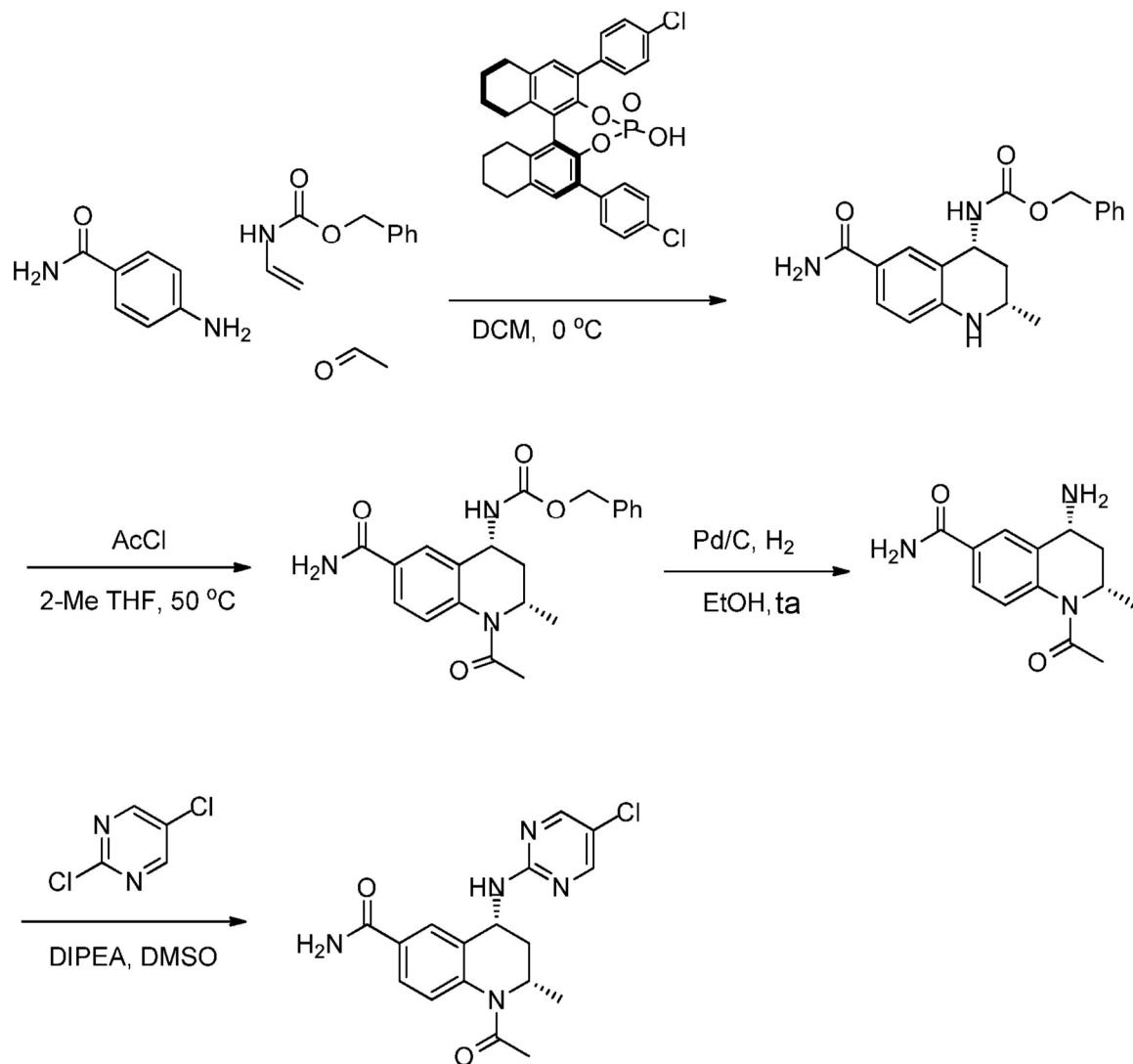
Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) o sales de los mismos pueden prepararse por diversos procedimientos, en particular los descritos en el presente documento.

45 50 Se apreciará por los expertos en la materia que durante dichas síntesis puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos anteriormente. Los ejemplos de grupos protectores y los medios para su retirada pueden encontrarse en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (4^a edición, J. Wiley y Sons, 2006). Grupos protectores adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que puede retirarse por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido como ácido clorhídrico en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por ejemplo, hidrogenolisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o retirada reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) de acuerdo con sea apropiado. Otros grupos protectores de amino adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que puede retirarse por hidrólisis catalizada por bases.

55 60 Se apreciará que el orden preciso de las etapas de síntesis por medio de las cuales se introducen los diversos grupos y restos en la molécula puede variar. Está dentro de la experiencia del experto en la técnica con el fin de garantizar que los grupos o restos introducidos en una etapa del proceso no se verán afectados por posteriores transformaciones y reacciones seleccionar el orden de las etapas de síntesis en consecuencia.

El compuesto (2S,4R)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida puede prepararse también por un procedimiento descrito a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden mostrar un perfil mejorado sobre inhibidores BET conocidos porque estos poseen, por ejemplo, una o más de las siguientes propiedades:

- 5 (i) potente actividad inhibidora de BET;
 (ii) selectividad sobre otras proteínas que contienen bromodomios conocidas fuera de la familia de proteínas BET; o
 (iii) un perfil de desarrollo adecuado (por ejemplo, solubilidad en agua, perfil de interacción fármaco-fármaco, perfil de toxicología *in vitro* y farmacocinética/farmacodinámica adecuados).
- 10 Determinados compuestos desvelados en el presente documento pueden poseer una combinación de las propiedades anteriores que los hace particularmente adecuados para la administración oral en humanos. Por ejemplo, se ha encontrado que el compuesto de fórmula (XIVa) no muestra inhibición dependiente del metabolismo del citocromo P450 3A4, no posee propensión a hERG y puede tener un perfil que soporte dosis orales una vez al día o intermitentes en seres humanos.
- 15 Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se cree que tienen una posible utilidad en el tratamiento de una serie de enfermedades y afecciones. Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son inhibidores de bromodominio y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 20 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.

- 5 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 10 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 15 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 20 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 25 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 30 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 35 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 40 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 45 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 50 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,3R,4R)-1-acetil-N-etil-4-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio.
- 55 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de

bromodomio.

En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodomio.

5 En una realización la presente invención proporciona un compuesto (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodomio.

10 En una realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas.

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas.

15 En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de infecciones víricas.

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer.

20 También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodomio.

En una realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o

25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de infecciones víricas. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

30 También se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodomio en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización el sujeto es un ser humano.

35 En una realización se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos,

40 parásitos o sus toxinas en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de infecciones víricas en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una realización particular se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer en un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (XIVa), es decir (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Se cree que los inhibidores de bromodomio son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones relacionadas con inflación sistémica o tisular, respuestas inflamatorias a la infección o hipoxia, activación y proliferación celular, metabolismo de lípidos, fibrosis y en la prevención y tratamiento de enfermedades víricas.

55 Los inhibidores de bromodomio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias agudas o crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis

ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, pneumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica), alopecia, vitílico, enfermedades vesiculares de la piel, nefritis, vasculitis, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de Sjögren, sialoadenitis, oclusión de la vena central de la retina, oclusión de la rama venosa de la retina, síndrome de Irvine-Gass (después de cataratas y después de cirugía), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidiopatía en perdigonada, membrana epirretiniana, edema macular quístico, telangiectasia parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de la retina, neurorretinitis, edema macular idiopático, retinitis, ojo seco (queratoconjuntivitis Sicca), queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, uveítis (tal como uveítis anterior, panuveítis, uveítis posterior, uveítis-edema macular asociado), escleritis, retinopatía diabética, edema macular diabético, distrofia macular relacionada con la edad, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes tipo I, diabetes tipo II, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis lúpica, vasculitis con implicación de un órgano tal como glomerulonefritis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, Poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, pioderma gangrenosa, vasculitis con implicación de un órgano y rechazo agudo de órganos trasplantados.

En una realización la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno del metabolismo de los lípidos a través de la regulación de APO-A1 tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

En otra realización la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias.

20 En otra realización la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno inflamatorio sistémico tal como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa). En una realización particular la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es artritis reumatoide, en particular artritis reumatoide refractaria (resistente al tratamiento).

25 En otra realización la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es esclerosis múltiple.

En una realización adicional la afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es diabetes tipo I.

30 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como septicemia, septicemia aguda, síndrome septicémico, choque septicémico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome del choque tóxico, lesión pulmonar aguda, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria en el adulto), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes posquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociado con infecciones víricas tales como gripe, herpes zoster, herpes simplex y coronavirus. En una realización la enfermedad o la afección que implica una respuesta inflamatoria a una infección por bacterias, un virus, hongos, un parásito o sus toxinas es septicemia aguda.

35 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperfusión tal como infarto de miocardio, isquemia cerebro-vascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, lesión por reperfusión renal, trasplante de órgano, injerto con desviación de la arteria coronaria, procedimientos de desviación cardio-pulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastro-intestinal o de los miembros periféricos.

40 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como enfermedades de arterias coronarias (por ejemplo, angina e infarto de miocardio), isquemia cerebro-vascular (apoplejía), insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial pulmonar (PAH), cardiopatía hipertensora, cardiopatía reumática, cardiomiopatía, fibrilación auricular, cardiopatía congénita, endocarditis, aneurismas aórticos y enfermedad arterial periférica.

45 En una realización la enfermedad o la afección para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio es hipertensión arterial pulmonar (PAH).

50 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis posoperatoria, formación de cicatriz queloide, esclerodermia (incluyendo morfea) y fibrosis cardíaca. En una realización la enfermedad o la afección para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio es esclerodermia (esclerosis sistémica).

55 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones tales como infecciones y reactivaciones por herpes simplex, úlceras bucales, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, paperas, virus del papiloma humano (VPH), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer cervical, infecciones por adenovirus, incluyendo enfermedad respiratoria aguda, infecciones por el virus de la viruela tales como la viruela bovina y la viruela y el virus de la fiebre porcina africana. En una realización la infección vírica es una infección por el VPH de la piel o epitelio cervical. En otra realización la infección vírica es una infección por VIH latente.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos óseos tales como osteoporosis y osteopenia.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo cáncer hematológico (tal como leucemia, linfoma y mieloma múltiple), epitelial incluyendo carcinomas de pulmón, mama y colon, carcinomas de la línea media, tumores mesenquimatosos, hepáticos, renales y neurológicos.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más cánceres seleccionados de cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células escamosas, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, cáncer de tiroides, leucemia linfocítica linfoblástica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfocítica linfoblástica, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia de linaje mixto, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma linfocítico linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulval, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de la glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal), carcinoma NUT-línea media y cáncer testicular.

En una realización el cáncer es una leucemia, por ejemplo una leucemia seleccionada de leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto (MLL). En otra realización, el cáncer es carcinoma NUT-línea media. En otra realización el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización el cáncer es un cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón microcítico (SCLC). En otra realización el cáncer es un neuroblastoma. En otra realización el cáncer es linfoma de Burkitt. En otra realización el cáncer es cáncer cervical. En otra realización el cáncer es cáncer esofágico. En otra realización el cáncer es cáncer de ovario. En otra realización el cáncer es cáncer de mama. En otra realización el cáncer es cáncer colorrectal.

En una realización la enfermedad o la afección para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio está seleccionada de enfermedades asociadas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como septicemia, quemaduras, pancreatitis, traumatismo mayor, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de SIRS, el inicio del choque, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye el inicio de lesión pulmonar aguda, ARDS, lesión renal aguda, hepática, cardíaca o gastrointestinal y mortalidad. En otra realización el inhibidor de bromodominio se administraría antes de procedimientos quirúrgicos o de otro tipo asociados con el riesgo de septicemia, hemorragia, lesión tisular extensa, SIRS o MODS (síndrome de disfunción multiorgánica). En una realización particular la enfermedad o la afección para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio es septicemia, síndrome septicémico, choque septicémico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de pancreatitis aguda o crónica. En otra realización el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

Tal como se usa en el presente documento, la referencia a "tratamiento" de una enfermedad o la afección particular incluye la prevención o profilaxis de dicha enfermedad o la afección.

La expresión "enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor de bromodominio", pretende incluir cada una de, o todas las anteriores enfermedades o afecciones.

Cuando sea posible que para su uso en terapia, un compuesto de fórmula (I) - (XVI) así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueda administrarse como compuesto químico en bruto, es habitual presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,3R,4R)-1-acetil-N-etil-4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- En una realización la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes o excipiente o excipientes debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de que sea compatible con el resto de ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I) - (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede usarse en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

Puesto que los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) están destinados al uso en composiciones farmacéuticas se comprenderá fácilmente que estos se proporcionan cada uno preferiblemente en forma pura, por ejemplo, al menos 85 % de pureza, especialmente al menos un 98 % de pureza (% en una base de peso a peso).

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitarias. Composiciones dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Tales dosis unitarias se administran por tanto más de una vez al día.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar adaptadas para administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por las vías, oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), ocular (incluyendo tópica, intraocular, subconjuntival, episcleral, sub-Tenon), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, asociando el principio activo con el vehículo o vehículos o excipiente o excipientes.

En una realización la composición farmacéutica está adaptada para administración parenteral, en particular administración intravenosa.

En una realización la composición farmacéutica está adaptada para administración oral.

En una realización la composición farmacéutica está adaptada para administración tópica.

Composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la composición isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado seco por congelación (liofilizado) que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente ingrediente activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Polvos adecuados para incorporación en comprimidos o cápsulas pueden prepararse reduciendo el compuesto a un tamaño fino adecuado (por ejemplo, por micronización) y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas pueden prepararse mediante la preparación de una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando las envolturas de gelatina formadas. Se pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, esteárate de magnesio, esteárate de calcio o polietilen glicol sólido a la mezcla de polvo antes de la función de llenado. También se puede añadir un agente disgregador o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en la mezcla, ligandos adecuados, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromas, agentes disgregadores y agentes colorantes. Los ligandos adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en esta forma de dosificación incluyen oleato de sodio, esteárate de sodio, esteárate de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregadores incluyen almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, mediante la preparación de una mezcla en polvo, granulación o formación de lingotes, adición de un lubricante y disgregador y comprimiendo para formar comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara

mezclando el compuesto, de manera adecuada, desmenuzado de manera adecuada con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular mediante la humectación con un ligando tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede llevar a cabo mediante la máquina de comprimidos y el resultado es lingotes formados imperfectamente y rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se pegue al troquel de conformación de los comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada después se comprime en comprimidos. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin ir a las etapas de granulación o formación de lingotes. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una cubierta de sellado de goma laca, un recubrimiento de materiales de azúcar y poliméricos y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir materias colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar mediante disolución del compuesto en una solución acuosa aromatizada de manera adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones mediante la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholos isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxi etilen sorbitol, conservantes, aditivos de aroma tales como aceite de pipermín o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proporcionar un perfil de liberación modificada de manera que sostenga o de otra manera controle la liberación del agente terapéuticamente activo.

Cuando sea apropiado, las composiciones de dosis unitarias para administración oral pueden estar microencapsuladas. La composición puede prepararse para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo mediante recubrimiento o incrustación de material en partículas en polímeros, cera o similares.

Las composiciones también se pueden administrar en la forma de sistemas de distribución de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular en forma de pomadas, cremas, suspensiones, emulsiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir aditivos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco, disolventes comunes, emolientes, propulsores, agentes de modificación de la viscosidad (agentes gelificantes), tensioactivos y vehículos. En una realización se proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración tópica que comprende de 0,01 - 10 %, o de 0,01 - 1 % de un compuesto de fórmula (I) - (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la composición.

Para los tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las composiciones se aplican preferiblemente en forma de una pomada tópica, crema, gel, pulverización o espuma. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse bien con una base parafínica o de pomada miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas al ojo incluyen gotas de ojos en los que se disuelve o suspende el ingrediente activo en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las composiciones a administrar al ojo tendrán pH y osmolaridad oftálmicamente compatible. Uno o más agentes de ajuste de pH y/o agentes de tamponación oftálmicamente aceptables se pueden incluir en una composición de la invención, incluyendo ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, y lactato de sodio; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases, y tampones se pueden incluir en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo oftálmicamente aceptables. Se pueden incluir una o más sales oftálmicamente aceptables en la composición en una cantidad suficiente para llevar la osmolaridad de la composición a un intervalo oftálmicamente aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito.

El dispositivo de administración ocular puede diseñarse para la liberación controlada de uno o más agentes terapéuticos con velocidades de liberación múltiples definidas y cinética y permeabilidad de dosis sostenida. Puede obtenerse una liberación controlada mediante el diseño de matrices poliméricas que incorporan diferentes

elecciones y propiedades de polímeros biodegradables/bioerosionables (por ejemplo, poli(etileno - acetato de vinilo) (EVA), PVA superhidrolizado), hidroxialquil celulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), policaprolactona, polí(ácido glicólico), polí(ácido láctico), polianhídrido, de pesos moleculares poliméricos, cristalinidad polimérica, relaciones copoliméricas, condiciones de procesamiento, acabado superficial, geometría, 5 adición de excipientes y recubrimientos poliméricos que potenciarán la difusión, erosión, disolución y ósmosis del fármaco.

Las composiciones farmacéuticas para administración ocular también incluyen composición acuosa que puede gelificar *in situ*. Dicha composición comprende un agente gelificante en una concentración eficaz para promover la gelificación en contacto con el ojo o con el fluido lagrimal. Los agentes gelificantes adecuados incluyen pero no se limitan a polímeros termoestables. El término "que puede gelificar *in situ*" tal como se usa en el presente documento incluye no solamente líquidos de baja viscosidad que forman geles con el ojo o con el fluido, sino que también incluye líquidos más viscosos tales como geles semifluidos y tixotrópicos que muestran sustancialmente una viscosidad aumentada o rigidez del gel tras la administración al ojo. Véase, por ejemplo, Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3; 57: 1595-639, incorporado en el presente documento por referencia para propósitos de su enseñanza 10 de los ejemplos de polímeros para su uso en la administración ocular del fármaco.

Las formas de dosificación para administración nasal o inhalada pueden formularse de manera conveniente en forma de aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, se prefiere que un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, esté en una forma de tamaño de partícula reducida por ejemplo, obtenida por micronización. El tamaño de partícula preferido del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) definido por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo como se mide usando difracción por láser).

Las formulaciones de aerosol, por ejemplo, para administración inhalada pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa, en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de aerosol se pueden presentar en cantidades individuales o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede adoptar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo de atomización o inhalador. De manera alternativa el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitario tal como un inhalador nasal de mododosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula de medición (inhalador de dosis medida) que se pretende desechar una vez se ha agotado el contenido del recipiente.

Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, preferentemente contiene un propelador adecuado bajo presión tales como aire comprimido, dióxido de carbono o un propelador orgánico tal como un hidrofluorocarburo (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tener la forma de un atomizador de bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la 25 incorporación de excipientes adicionales por ejemplo, disolventes comunes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución requieren la adición de disolventes comunes tales como etanol.

Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición de polvo seco inhalable. Dicha composición puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (preferiblemente en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada), y opcionalmente un modificador de comportamiento tales como L-leucina u otro aminoácido y/o sal de metal de ácido esteárico tal como estearato de magnesio o de calcio. Preferiblemente, la 35 composición de polvo seco inhalable comprende una mezcla de polvo seco de lactosa por ejemplo, monohidrato de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Tales composiciones se pueden administrar al paciente usando un dispositivo adecuado tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline que está descrito, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A.

Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como una formulación fluida para la administración de un dispensador de fluido, por ejemplo un dispensador de fluido que tiene una boquilla de dispensación u orificio de dispensación a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación de fluido tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluido se proporcionan en general con un depósito de dosis medidas múltiples de la formulación del fluido, siendo las dosis dispensables tras las actuaciones de la bomba secuenciales. La boquilla u orificio de dispensación puede estar configurada para inserción en los orificios nasales 50 del usuario para dispensación por pulverización de la formulación de fluido en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo anteriormente mencionado se describe e ilustra en el documento WO-A-2005/044354.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del sujeto, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y por

último estará a la discreción del médico o veterinario encargado. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación oral o administración parenteral preferiblemente contiene de 0,01 a 3000 mg, más preferiblemente de 0,5 a 1000 mg, de un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Cada unidad de dosificación para administración nasal o inhalada preferiblemente contiene de 5 0,001 a 50 mg, más preferiblemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de la fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmulas (I) - (XVI) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg al día, 0,5 a 1000 mg al día o 100 mg a 2500 mg al día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg al día o 0,01 a 5 mg al día, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre. Esta cantidad se puede proporcionar en una dosis individual al día o más usualmente en un número (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis al día de manera que la dosis diaria es la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz o una sal de la misma como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) - (XVI) *per se*.

15 Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención de este modo comprende la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. Los compuesto(s) de fórmulas (I) - (XVI) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el otro u otros 20 agentes terapéuticamente activos pueden administrarse conjuntamente en una composición farmacéutica individual o de manera separada y, cuando se administran de manera separada esto puede ocurrir simultáneamente o separadamente en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de fórmulas(I) - (XVI) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el otro u otros agentes terapéuticamente activos y los momentos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

25 De este modo en otro aspecto, se proporciona un producto de combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y las 30 composiciones farmacéuticas que comprende el mismo pueden usarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo seleccionados de antibióticos, antivíricos, glucocorticosteroides, antagonistas muscarínicos, agonistas beta-2 y análogos de la Vitamina D3. En otra realización un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en combinación con otro agente terapéutico que es adecuado para el tratamiento de cáncer. Ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales se describen en Cancer Principles and Practice of Oncology de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6^a edición (2001), 35 Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Los expertos en la materia serán capaces de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes terapéuticos adicionales a usar en combinación con el compuesto de fórmula (I)- (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero sin quedar limitados a, agentes antimicrotúbulos (tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca); complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes (tales como 40 mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos); agentes antibióticos (tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas); inhibidores de la topoisomerasa II (tales como epipodofilotoxinas); antimetabolitos (tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato); inhibidores de la topoisomerasa I (tales como cantotecinas; hormonas y análogos hormonales); inhibidores de la ruta de transducción de señales (tales como inhibidores del receptor de tirosina); inhibidores de la angiogénesis de la tirosina cinasa no 45 receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; moduladores epigenéticos o de transcripción (tales como inhibidores de la histona desacetilasa), inhibidores de señalización del ciclo celular e inhibidores de receptores nucleares de hormonas.

Se apreciará que cuando un compuesto de fórmula (I) - (XVI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con otros agentes terapéuticos normalmente administrados por la vía inhalada, intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por las mismas vías. De 50 manera alternativa los componentes individuales de la composición pueden administrarse por vías diferentes.

Una realización de la invención abarca las combinaciones que comprenden uno o dos agentes terapéuticos diferentes.

Será evidente para los expertos en la materia que, cuando sea apropiado, los otros ingrediente o ingredientes 55 terapéuticos pueden usarse en la forma de sales, por ejemplo como sales de metal alcalino o de amina o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden prepararse de manera conveniente para su uso en la forma de una composición farmacéutica y de este modo las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

- 5 Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse mediante los procedimientos descritos más adelante o mediante procedimientos similares. De este modo los siguientes Intermedios y Ejemplos sirven para ilustrar su preparación pero no deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención de ninguna forma.

Detalles Generales Experimentales

- 10 Todas las temperaturas mencionadas están en °C.

Los nombres de los siguientes compuestos se han obtenido usando el programa de asignación de nombres de compuestos ChemDraw Ultra 12.0 o "ACD Name Pro 6.02".

Abreviaturas

15	AccI	cloruro de acetilo
	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
20	Et ₂ O	dietil éter
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
	h	hora u horas
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
25	HCl	ácido clorhídrico
	i-pent PEPPSI	dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II)
	CLEM	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
	LiOH	hidróxido de litio
30	M	molar (concentración)
	MeOH	metanol
	MDAP	masa dirigida autoprep
	min	minuto o minutos
	N ₂	nitrógeno
	NEt ₃	triétilamina
35	Pd/C	paladio sobre carbón
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio
	QPhos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno
	Tr	tiempo de retención
	ta	temperatura ambiente
40	s	segundo o segundos
	THF	tetrahidrofurano
	UPLC	cromatografía de líquidos de ultrarresolución

Metodología CLEM

Procedimiento fórmico

- 45 Condiciones de la CL

El análisis de UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua

50 B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	1	97	3

1,5	1	0	100
1,9	1	0	100
2,0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada desde la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de la EM

EM	:	Waters ZQ
Modo de ionización	:	Electropulverización positiva y negativa con exploración alterna
Intervalo de exploración	:	100 a 1000 AMU
Tiempo de exploración	:	0,27 sec
Retardo entre exploraciones	:	0,10 sec

5 Procedimiento de pH alto

Condiciones de la CL

El análisis de UPLC se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2,1 mm, d.i. 1,7 µm de diámetro de relleno) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

- 10 A = hidrógeno carbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH10 con solución de amoníaco
B = acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% A	% B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

La detección UV fue una señal sumada desde la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

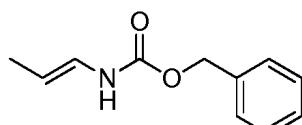
15 Condiciones de la EM

EM	:	Waters ZQ
Modo de ionización	:	Electropulverización positiva y negativa con exploración alterna
Intervalo de exploración	:	100 a 1000 AMU
Tiempo de exploración	:	0,27 sec
Retardo entre exploraciones	:	0,10 sec

RMN

Los espectros se registraron en un aparato de RMN a 400 MHz a 302 K o para el espectro VT a 392-393 K.

Intermedio 1: (*E*)-Prop-1-en-1-ilcarbamato de bencilo

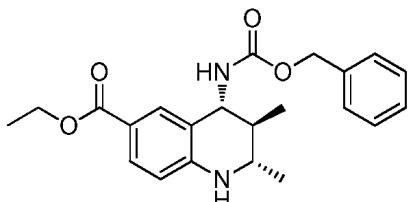


20

Se añadió gota a gota azodicarbonilato de diisopropilo (4,05 ml, 20,85 mmol) durante 5 min a una solución de trifenilfosfina (5,47 g, 20,85 mmol) en THF (125 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante min y luego se añadió ácido (2S,3R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxibutanoico (4,8 g, 18,95 mmol) en THF (50 ml) gota a gota durante 10

min todavía a -78 °C. La solución se agitó durante 1 h a -78 °C y se dejó calentar hasta ta y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó entonces a vacío y el residuo se cargó en un cartucho de 100 g de sílice y se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 0-30 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones deseadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el producto como un sólido blanco (3,06 g). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,99 min, [MH]⁺ no observado.

5 Intermedio 2: (2S,3S,4R)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo



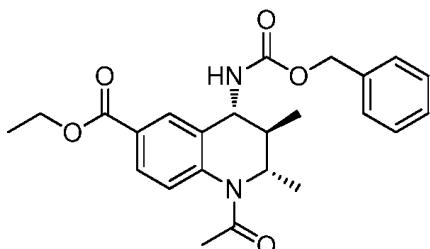
10 Se recogieron 4-aminobenzoato de etilo (15,6 g, 94 mmol) y acetaldehído (8,00 ml, 142 mmol) en DCM (300 ml) y se dejó agitar a ta durante 1 hora. La reacción se enfrió entonces hasta 0 °C y se trató con (*E*)-prop-1-en-1-ilcarbamato de bencílo (para una preparación véase el Intermedio 1, 19,86 g, 104 mmol) y 4-óxido de (11b*S*)-2,6-bis(4-clorofenil)-4-hidroxi-8,9,10,11,12,13,14,15-octahidrodinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfina (para una preparación véase JACS, 2011, 133, 14804, 0,545 g, 0,944 mmol) la reacción se dejó agitar a 0 °C durante 3 h, a continuación se añadió la mezcla de reacción a un embudo de separación. La mezcla se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (600 ml), dando una emulsión densa, de la que se separó la fase orgánica después de media hora de espera. La emulsión acuosa que quedó se extrajo con DCM (200 ml), luego se diluyó con salmuera saturada (300 ml) y se extrajo de nuevo con DCM (200 ml). Esta mezcla se dejó en reposo durante una noche. Los orgánicos reunidos se secaron y evaporaron a vacío dando un sólido incoloro. El sólido se suspendió en EtOAc (300 ml) y se calentó a refljo dando una solución incolora transparente. Esta se diluyó con ciclohexano hasta que la mezcla se volvió turbia, luego se volvió a calentar para disolver todos los sólidos y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró a vacío y el producto sólido se secó en el horno de vacío dando el producto como un sólido incoloro (23,3 g).

15 El análisis por HPLC quiral se llevó a cabo usando una columna Chiralcel IC de 250 x 4,6 mm eluyendo con 15 % de etanol en heptano a un caudal de 1 ml/min. Pico 1/enantiómero minoritario (0,2 % por UV) eluído a 10,6 min, y Pico 2/ enantiómero mayoritario (99,8 % por UV) eluído a 15,4 min. Esto indicó que el producto tenía un ee de 99,6 %. CLEM (2 min pH alto): Tr = 1,20 min, [MH]⁺ = 383.

20

25

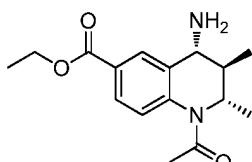
Intermedio 3: (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo



30 Una solución de (2S,3S,4R)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 2, 29,5 g, 77 mmol) y piridina (18,72 ml, 231 mmol) en DCM anhidro (800 ml) se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno, luego se hizo reaccionar con cloruro de acetilo (6,58 ml, 93 mmol) añadido gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con HCl 1 M (500 ml), H₂O (500 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml), se secó y se evaporó a vacío dando el producto (33,5 g). CLEM (2 min pH alto): Tr = 1,13 min, [MH]⁺ = 425

35

Intermedio 4: (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-amino-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo

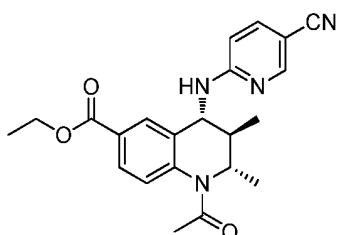


40 Una solución de (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 3, 7,5 g, 17,67 mmol) en etanol (75 ml) se añadió a Pd/C al 5 %

(húmedo) (1,43 g, 0,672 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4,5 h. Se añadió más Pd/C al 5 % (húmedo) (1,43 g, 0,672 mmol) y la reacción se agitó bajo hidrógeno durante otras 16 h. Se añadió más Pd/C al 5 % (húmedo) (1,43 g, 0,672 mmol) y la reacción se agitó bajo hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de 10 g de Celite® lavando minuciosamente con más EtOH.

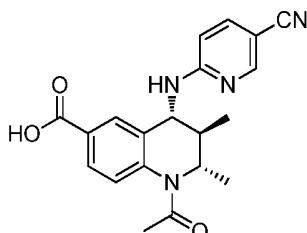
- 5 El filtrado se concentró a vacío y se secó bajo vacío durante una noche dejando el producto como un aceite viscoso (4,5 g). CLEM (2 min fórmico): $T_r = 0,49$ min, $[M]^+ = 274$ (pérdida de NH_2^-).

Intermedio 5: (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo



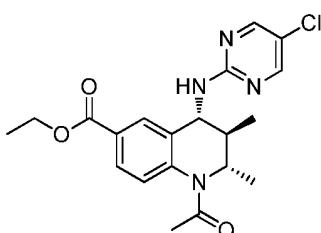
- 10 Se añadió DIPEA (2,83 ml, 16,22 mmol) en una única porción a una solución agitada de (2S,3R,4R)-1-acetil-4-amino-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el intermedio 4, 1,57 g, 5,41 mmol) y 6-fluoronicotinonitrilo (1,320 g, 10,81 mmol) en DMSO (10 ml) a ta. El vial se selló y luego se calentó en un microondas Biotage Initiator usando un ajuste de la absorción inicial alto en 160 °C durante 45 min. Tras enfriar hasta ta, se añadieron EtOAc (40 ml) y H₂O (40 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando un aceite marrón. El aceite se cargó en DCM y purificó por cromatografía en columna (100 g de sílice) usando un gradiente de 0-60 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el producto como una espuma blanca (1,95 g). CLEM (2 min fórmico): $T_r = 1,06$ min, $[MH]^+ = 393$.

20 **Intermedio 6: ácido (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico**



- 25 Se añadió hidróxido de litio (14,91 ml, 1 M en H₂O, 10,98 mmol) en una única porción a una solución agitada de (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 5, 1,95 g, 4,97 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) a ta. La solución resultante se agitó a ta durante 30 min y luego se dejó reposar a ta durante 72 h. Se añadió HCl 2 M (7,5 ml), seguido de H₂O (20 ml) y EtOAc (40 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando el producto como una espuma amarillo pálido (1,75 g). CLEM (2 min fórmico): $T_r = 0,85$ min, $[MH]^+ = 365$.

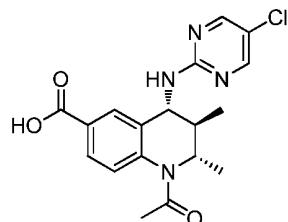
30 **Intermedio 7: (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo**



- 35 Se añadió DIPEA (2,91 ml, 16,63 mmol) en una única porción a una solución agitada de (2S,3R,4R)-1-acetil-4-amino-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 4, 1,61 g, 5,54 mmol) y 2,5-dicloropirimidina (1,652 g, 11,09 mmol) en DMSO (10 ml) a ta. El vial se selló y luego se calentó en un microondas Biotage Initiator usando un ajuste de la absorción inicial alto en 160 °C durante 90 min. Tras enfriar hasta ta, se añadieron EtOAc (40 ml) y H₂O (40 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando un

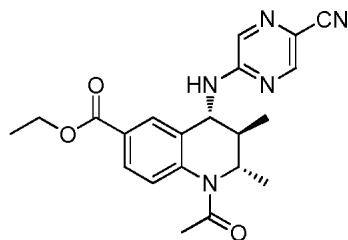
aceite marrón. La muestra se cargó en DCM y purificó por cromatografía en columna (100 g de sílice) usando un gradiente de 0-50 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el producto como una espuma amarillo pálido (1,475 g). CLEM (2 min fórmico): Tr = 1,15 min, [MH]⁺ = 403.

5 **Intermedio 8: ácido (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico**



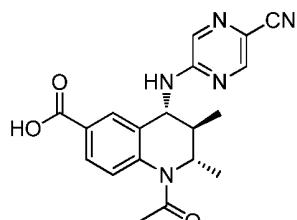
10 Se añadió hidróxido de litio (10,98 ml, 1 M en H₂O, 10,98 mmol) en una única porción a una solución agitada de (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 7, 1,475 g, 3,66 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) a ta. La solución resultante se agitó a ta durante 30 min y luego se dejó reposar a ta durante 72 h. Se añadió HCl 2 M (5,5 ml). Se añadieron H₂O (20 ml) y EtOAc (40 ml), la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando el producto como una espuma amarillo pálido (1,36 g). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,92 min, [MH]⁺ = 375.

15 **Intermedio 9: (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo**



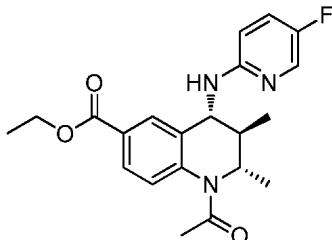
20 A un vial de microondas se añadió (2S,3R,4R)-1-acetil-4-amino-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 4, 200 mg, 0,689 mmol) y 5-cloropirazin-2-carbonitrilo (192 mg, 1,378 mmol). Se añadió DMSO (1 ml), seguido de DIPEA (0,361 ml, 2,066 mmol) y el vial de microondas se selló y calentó hasta 160 °C durante 30 min en un reactor de microondas. Se añadió H₂O (20 ml), seguido de Et₂O (20 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo seguidamente con Et₂O (2 x 20 ml) y las fases orgánicas reunidas se volvieron a extraer con salmuera (2 x 20 ml). Los orgánicos reunidos se secaron entonces (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío proporcionando un aceite marrón. Este se cargó en DCM y se purificó por cromatografía en columna (25 g de sílice) usando un gradiente de 0-60 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a vacío proporcionando el producto como un aceite marrón (268 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 1,01 min, [MH]⁺ = 394.

25 **Intermedio 10: ácido (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico**



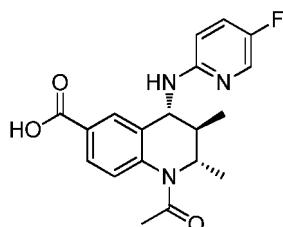
30 35 Se recogió (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 9, 268 mg, 0,681 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (1 ml). Se añadió hidróxido de litio (48,9 mg, 2,044 mmol) y la reacción se agitó durante 19 h a ta. Se añadió HCl acuoso 2 M (1,022 ml, 2,044 mmol) y la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo en MeOH al 10 % / DCM (3 x 20 ml). Los orgánicos reunidos se recogieron y concentraron a vacío proporcionando el producto como un sólido amarillo (72 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,80 min, [MH]⁺ = 366.

Intermedio 11: (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-

carboxilato de etilo

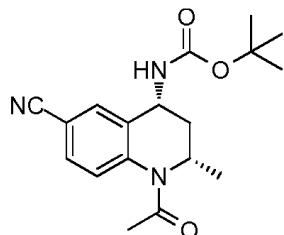
A un matraz se añadió (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-amino-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 4, 150 mg, 0,517 mmol) y 2-bromo-5-fluoropiridina (182 mg, 1,033 mmol).

- 5 Se añadió 1,4-dioxano (3,25 ml), seguido de carbonato de cesio (370 mg, 1,137 mmol) y se hizo burbujeante N₂ a través del mismo (5 min). Se añadieron Pd₂(dba)₃ (47,3 mg, 0,052 mmol) y QPhos (36,8 mg, 0,052 mmol) y se hizo burbujeante de nuevo N₂ a través del mismo. La reacción se calentó hasta 90 °C y se dejó agitar durante 3 h. Se añadieron más Pd₂(dba)₃ (47,3 mg, 0,052 mmol) y QPhos (36,8 mg, 0,052 mmol) y la reacción se dejó agitar a 90 °C durante una noche. Se añadió más 2-bromo-5-fluoropiridina (91 mg) y la reacción se calentó a 110 °C durante ~3 h.
- 10 La mezcla de reacción se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró. Los residuos se lavaron con más EtOAc (20 ml) y el filtrado se concentró seguidamente a vacío proporcionando un aceite marrón. Este se cargó en DCM y se purificó por cromatografía en columna (25 g de sílice) usando un gradiente de 0-60 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a vacío proporcionando el producto como una espuma naranja (37 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 1,02 min, [MH]⁺ = 386.
- 15 **Intermedio 12:** ácido (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico



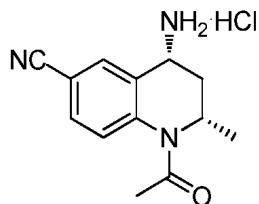
Se recogió (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 11, 37 mg, 0,096 mmol) en THF (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml). Se añadió hidróxido de litio (9,20 mg, 0,384 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a ta. Se añadió otra porción de LiOH (4 mg) y la reacción se dejó agitar durante 16 h a ta. Se añadió HCl acuoso 2 M (0,288 ml, 0,576 mmol) y la mezcla de reacción se repartió entre MeOH al 10 % /DCM (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se lavó con más MeOH al 10 % /DCM (2 x 20 ml) y a continuación los orgánicos reunidos se secaron y concentraron a vacío proporcionando el producto como un aceite amarillo (30 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,66 min, [MH]⁺ = 358.

- 25 **Intermedio 13:** ((2*S*,4*R*)-1-acetyl-6-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo



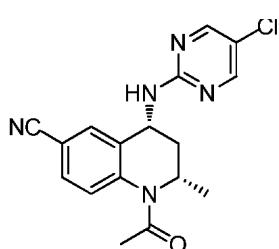
Una mezcla de ((2*S*,4*R*)-1-acetyl-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 29 en el documento WO2012/143415A1, 2,0 g, 5,22 mmol) y cianuro de cinc (766 mg, 6,52 mmol) en DMF seco y desgasificado (20 ml) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (301 mg, 5 mol %). La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El disolvente se evaporó del filtrado. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 25-50 % de EtOAc / ciclohexano dando el producto (1,36 g) como un sólido incoloro. CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,98 min, [MH]⁺ = 330.

- 35 **Intermedio 14:** clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonitrilo



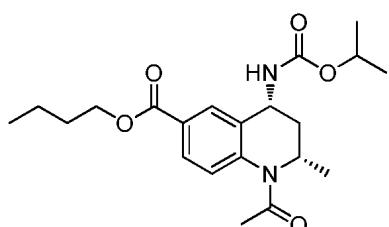
Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) a una solución agitada de ((2S,4R)-1-acetyl-6-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato de terc-butilo (para una preparación véase el Intermedio 13, 1,35 g, 4,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. Se añadió Et₂O (50 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. El disolvente se decantó. El residuo se trituró con Et₂O dando el producto como un sólido incoloro (0,98 g). CLEM (2 min pH alto): Tr = 0,65 min, [M]⁺ = 213 (pérdida de NH₂⁻).

5 **Intermedio 15: (2S,4R)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonitrilo**



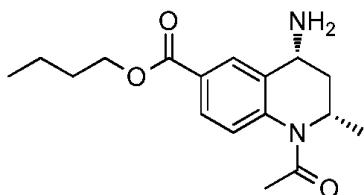
10 Se añadió DIPEA (0,493 ml, 2,82 mmol) en una única porción a una solución agitada de clorhidrato de (2S,4R)-1-acetyl-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonitrilo, (para una preparación véase el Intermedio 14, 250 mg, 0,941 mmol) y 2,5-dicloropirimidina (280 mg, 1,882 mmol) en DMSO (2 ml) a ta. El vial se selló y luego se calentó en un microondas Biotage Initiator usando un ajuste de la absorción inicial alto en 160 °C durante 30 min. Tras enfriar hasta ta, el vial se volvió a calentar en un microondas Biotage Initiator usando un ajuste de la absorción inicial alto en 160 °C durante 30 min. Tras enfriar hasta ta, se añadieron EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando un aceite marrón. El aceite se cargó en DCM y purificó por cromatografía en columna (25 g de sílice) usando un gradiente de 0-50 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el producto como un aceite amarillo pálido (248 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,94 min, [MH]⁺ = 342.

15 **Intermedio 16: (2S,4R)-1-acetyl-4-((isopropoxycarbonil)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo**



20 Se recogió ((2S,4R)-1-acetyl-6-bromo-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato de isopropilo (para una preparación véase el documento WO2012/143415A1, 5,7 g, 15,44 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) bajo N₂. Se añadieron butan-1-ol (17,16 g, 232 mmol), DMAP (3,77 g, 30,9 mmol), DIPEA (5,50 ml, 31,5 mmol), *trans*-Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (0,724 g, 0,772 mmol) y molibdenohexacarbonilo (2,038 g, 7,72 mmol) y la mezcla se calentó hasta 120 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con H₂O (100 ml) y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (100 ml). Los orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se cargó en DCM y purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 5-50 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío dando el producto como un sólido blanco (3,7282 g). CLEM (2 min pH alto): Tr = 1,20 min, [MH]⁺ = 391.

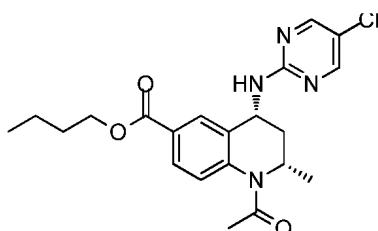
Intermedio 17: (2S,4R)-1-acetyl-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo



Se suspendió AlCl₃ (3,82 g, 28,7 mmol) en DCM (100 ml) bajo N₂ y se enfrió en un baño de hielo y se agitó. Se añadió (2S,4R)-1-acetyl-4-((isopropoxycarbonil)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo (para una preparación véase el Intermedio 16, 2,9448 g, 7,54 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min produciendo una

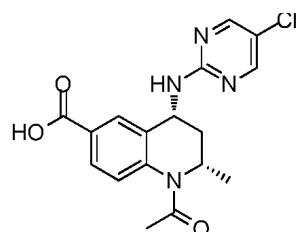
- 5 solución transparente. Se añadió lentamente NEt₃ (12,61 ml, 90 mmol) en MeOH (13,33 ml) produciendo un precipitado blanco espeso. La reacción se filtró y se dejó calentar hasta ta durante una noche. Se añadió más AlCl₃ (1,91 g) y se continuó agitando durante otras 3 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió otra porción de NEt₃ (6,3 ml) en MeOH (6,5 ml). Después de agitar durante otras 4 h, se añadieron DCM (100 ml) y NaHCO₃ saturado (100 ml) a la mezcla de reacción seguido de sal de Rochelle (20 g) y se llevó a cabo la agitación durante 30 min. Se añadió H₂O (100 ml) y se continuó agitando durante 30 min. Se añadieron DCM y H₂O (100 ml) y luego se separó. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 200 ml) y los orgánicos reunidos se filtraron a través de Celite®, se eluyó a través de una frita hidrófoba y se concentró a vacío dando un aceite transparente. El aceite se cargó en DCM y se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 5-50 % de (EtOAc / EtOH 3:1) / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío dando el producto como un aceite amarillo (2,0818 g). CLEM (2 min pH alto): Tr = 0,98 min, [MH]⁺ = 329.

Intermedio 18: (2S,4R)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo



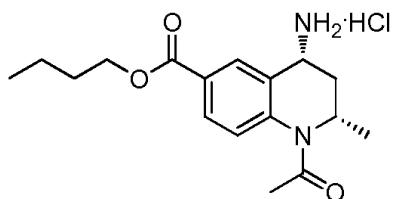
- 20 Se añadió DIPEA (0,344 ml, 1,971 mmol) en una única porción a una solución agitada de (2S,4R)-1-acetyl-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo (para una preparación véase el Intermedio 17, 200 mg, 0,657 mmol) y 2,5-dicloropirimidina (196 mg, 1,314 mmol) en DMSO (2 ml) a ta. El vial se selló y luego se calentó en un microondas Biotage Initiator usando un ajuste de la absorción inicial alto en 160 °C durante 40 min. Tras enfriar hasta ta, se añadieron EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando un aceite marrón. La muestra se cargó en DCM y purificó por cromatografía en columna (25 g, sílice) usando un gradiente de 0-40 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el producto como un aceite amarillo pálido (265 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 1,23 min, [MH]⁺ = 417.

Intermedio 19: ácido (2S,4R)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico



- 30 Se añadió hidróxido de litio (1,91 ml, 1 M en H₂O, 1,91 mmol) en una única porción a una solución agitada de (2S,4R)-1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-yl)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo (para una preparación véase el Intermedio 18, 265 mg, 0,636 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) a ta. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h y luego se añadió HCl 2 M (1 ml). Se añadieron H₂O (20 ml) y EtOAc (20 ml), la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando el producto como un aceite amarillo (212 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,83 min, [MH]⁺ = 361.

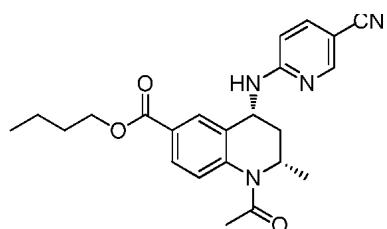
Intermedio 20: clorhidrato de (2S,4R)-1-acetyl-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo



Se trató una solución de (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo (para una preparación véase el Intermedio 17, 1,95 g, 6,41 mmol) en Et₂O (20 ml) con HCl 1,0 M en Et₂O (3,0 ml). El disolvente se evaporó dando el producto como un sólido amarillo pálido (1,8 g). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,64 min, [M]⁺ = 288 (pérdida de NH₂⁻).

5

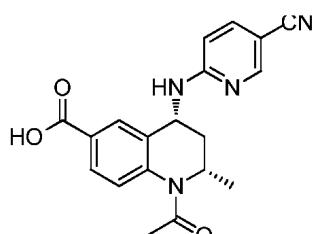
Intermedio 21: (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo



10 Se añadió DIPEA (0,384 ml, 2,200 mmol) en una única porción a una solución agitada de clorhidrato de (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-amino-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo (para una preparación véase el Intermedio 20, 250 mg, 0,733 mmol) y 6-fluoronicotinonitrilo (179 mg, 1,467 mmol) en DMSO (2 ml) a ta. El vial se selló y luego se calentó en un microondas Biotage Initiator usando un ajuste de la absorción inicial alto en 160 °C durante 30 min. Tras enfriar hasta ta, se añadieron EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando un aceite marrón. La muestra se cargó en DCM y se purificó por cromatografía en columna (25 g, sílice) usando un gradiente de 0-40 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el producto como un aceite amarillo pálido (285 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 1,15 min, [MH]⁺ = 407.

15

Intermedio 22: ácido (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico

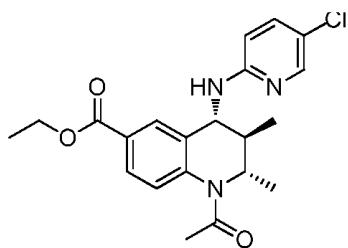


20

20 Se añadió hidróxido de litio (2,10 ml, 1 M en H₂O, 2,10 mmol) en una única porción a una solución agitada de (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de butilo (para una preparación véase el Intermedio 21, 285 mg, 0,701 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) a ta. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h y luego se añadió HCl 2 M (1 ml). Se añadieron H₂O (20 ml) y EtOAc (20 ml), la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando el producto como una espuma amarillo pálido (223 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,78 min, [MH]⁺ = 351.

25

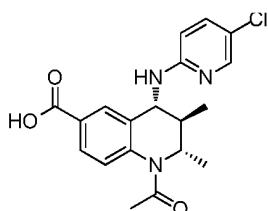
Intermedio 23: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxilato de etilo



30

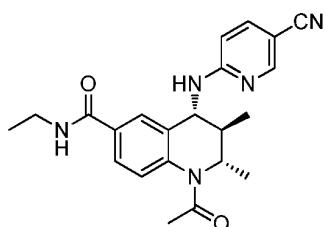
Una mezcla de (2S,3R,4R)- 1-acetil-4-amino-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 4, 295,0 mg, 1,016 mmol), 2-bromo-5-cloropiridina (217,2 mg, 1,129 mmol), i-pent PEPPSI (40,7 mg, 0,051 mmol) y carbonato de cesio (654,4 mg, 2,008 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó con agitación bajo N₂ a 100 °C durante 22,5 h. Despues de dejar enfriar, la mezcla se filtró a través de Celite®, eluyendo con EtOAc (3 x 5 ml). El filtrado reunido se concentró bajo una corriente de N₂ y el residuo se purificó por MDAP. Las fracciones requeridas se concentraron bajo una corriente de N₂, se reunieron y luego se evaporaron hasta sequedad a vacío dando el producto como una goma marrón claro, (46,8 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 1,15 min, [MH]⁺ = 402.

Intermedio 24: ácido (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico



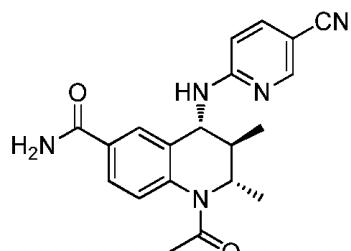
Se agitó (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxilato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 23, 67,7 mg, 0,168 mmol) en THF (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml) bajo N₂. Se añadió hidróxido de litio (13,6 mg, 0,568 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 24 horas. Despues de dejar reposar durante una noche, la mezcla se acidificó mediante la adición de HCl 2 M (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las fases se separaron y las fases orgánicas se secaron haciendo pasar las mismas a través de una frita hidrófoba. Los volátiles se evaporaron de ambas fases bajo una corriente de N₂, los residuos se reunieron y se purificaron por MDAP. Las fracciones requeridas se concentraron bajo una corriente de N₂, los residuos se reunieron y se secaron a vacío dando el producto como un sólido crema (48 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,89 min, [MH]⁺ = 374.

Ejemplo 1: (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



Se recogió ácido (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 6, 88 mg, 0,121 mmol) en DMF (1,4 ml) y se añadió HATU (50,5 mg, 0,133 mmol) seguido de DIPEA (0,042 ml, 0,241 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min, luego se añadió etanamina (2 M en THF) (0,121 ml, 0,241 mmol) y la reacción se dejó agitar a ta durante ~ 1 h. La mezcla de reacción se añadió directamente a un vial y el matraz se lavó con 2 porciones de MeOH/DMSO (1:1, 0,2 ml). El vial se purificó directamente por MDAP. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a vacío proporcionando el producto como un sólido crema (32 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,82 min, [MH]⁺ = 392.

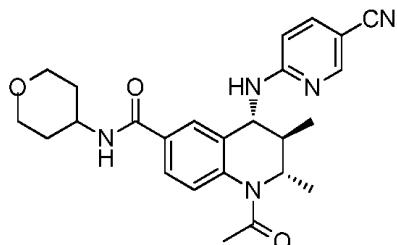
Ejemplo 2: (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



Se recogió ácido (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el intermedio 6, 88 mg, 0,121 mmol) en DMF (1,4 ml) y se añadió HATU (50,5 mg, 0,133 mmol) seguido de DIPEA (0,042 ml, 0,241 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min, luego se añadió cloruro de amonio (12,92 mg, 0,241 mmol) y la reacción se dejó agitar a ta durante ~ 1 h. La mezcla de

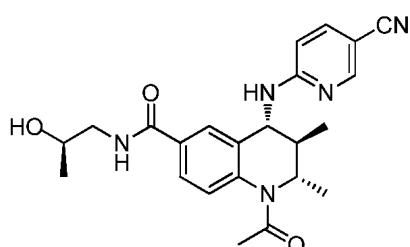
reacción se añadió directamente a un vial y el matraz se lavó con 2 porciones de MeOH/DMSO (1:1, 0,2 ml). El vial se purificó directamente por MDAP. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a vacío proporcionando el producto como un sólido crema (28 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,72 min, [MH]⁺ = 364.

5 **Ejemplo 3: (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida**



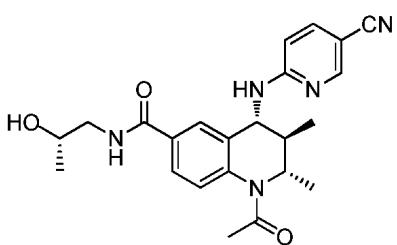
10 Se añadió HATU (172 mg, 0,453 mmol) en una única porción a una solución agitada de ácido (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 6, 150 mg, 0,412 mmol) y DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) en DMF (2 ml) a ta bajo N₂. Después de agitar a ta durante 15 min, se añadió sal clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina (113 mg, 0,823 mmol) en una única porción y la solución resultante se agitó a ta durante 30 min. La solución en DMF se purificó a continuación por MDAP. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (81 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,82 min, [MH]⁺ = 448.

15 **Ejemplo 4: (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida**



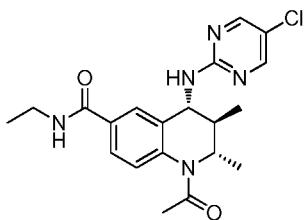
20 Se añadió HATU (172 mg, 0,453 mmol) en una única porción a una solución agitada de ácido (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 6, 150 mg, 0,412 mmol) y DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) en DMF (2 ml) a ta bajo N₂. Después de agitar a ta durante 15 min, se añadió en una única porción (R)-1-aminopropan-2-ol (62 mg, 0,825 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. La solución en DMF se purificó a continuación por MDAP. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (119 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,75 min, [MH]⁺ = 422.

25 **Ejemplo 5: (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida**



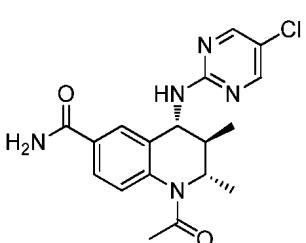
30 Se añadió HATU (172 mg, 0,453 mmol) en una única porción a una solución agitada de ácido (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 6, 150 mg, 0,412 mmol) y DIPEA (0,216 ml, 1,235 mmol) en DMF (2 ml) a ta bajo N₂. Después de agitar a ta durante 15 min, se añadió en una única porción (S)-1-aminopropan-2-ol (0,065 ml, 0,823 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. La solución en DMF se purificó a continuación por MDAP. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (121 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,75 min, [MH]⁺ = 422.

35 **Ejemplo 6: ((2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida**



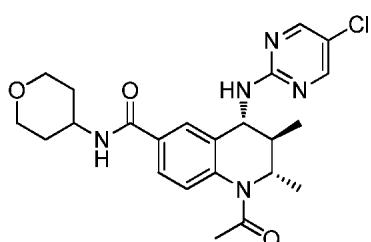
A una mezcla de ácido $(2S,3R,4R)$ -1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 8, 96,6 mg, 0,258 mmol), etilamina (0,5 ml, 2 M en THF, 1,000 mmol) y HATU (117,5 mg, 0,309 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió una solución de ácido $(2S,3R,4R)$ -1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 24, 24,0 mg, 0,064 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió DIPEA (0,113 ml, 0,644 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con DMF dando un volumen total de 3 ml y luego se purificó directamente por MDAP. Las fracciones requeridas se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (58 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,89 min, $[\text{MH}]^+ = 402$.

- 5 **Ejemplo 7:** $(2S,3R,4R)$ -1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida



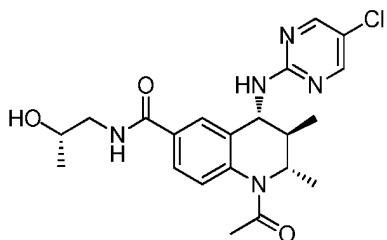
- 10 A una mezcla de ácido $(2S,3R,4R)$ -1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 8, 97,1 mg, 0,259 mmol), cloruro de amonio (71,4 mg, 1,335 mmol) y HATU (118,9 mg, 0,313 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió una solución de ácido $(2S,3R,4R)$ -1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 24, 24,0 mg, 0,064 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió DIPEA (0,113 ml, 0,648 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con DMF dando un volumen total de 3 ml y luego se purificó directamente por MDAP. Las fracciones requeridas se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (72,9 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,77 min, $[\text{MH}]^+ = 374$.

Ejemplo 8: $(2S,3R,4R)$ -1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida



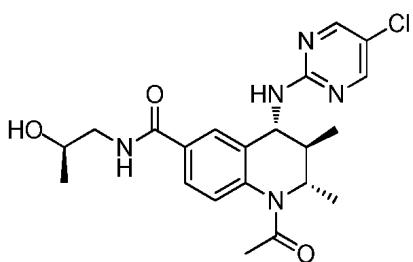
- 15 Se añadió HATU (167 mg, 0,440 mmol) en una única porción a una solución agitada de ácido $(2S,3R,4R)$ -1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el intermedio 8, 150 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,210 ml, 1,201 mmol) en DMF (2 ml) a ta bajo N₂. Después de agitar a ta durante 15 min, se añadió sal clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina (110 mg, 0,800 mmol) en una única porción y la solución resultante se agitó a ta durante 30 min. La solución en DMF se purificó a continuación por MDAP. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (88 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,89 min, $[\text{MH}]^+ = 458$.

Ejemplo 9: $(2S,3R,4R)$ -1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida



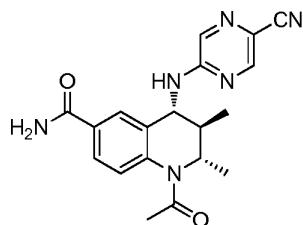
Se añadió HATU (167 mg, 0,440 mmol) en una única porción a una solución agitada de ácido (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 8, 150 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,210 ml, 1,201 mmol) en DMF (2 ml) a ta bajo N₂. Después de agitar a ta durante 15 min, se añadió en una única porción (S)-1-aminopropan-2-ol (0,063 ml, 0,800 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. La solución en DMF se purificó a continuación por MDAP. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (120 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,82 min, [MH]⁺ = 432.

Ejemplo 10: (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida



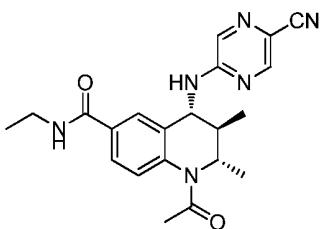
Se añadió HATU (167 mg, 0,440 mmol) en una única porción a una solución agitada de ácido (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 8, 150 mg, 0,400 mmol) y DIPEA (0,210 ml, 1,201 mmol) en DMF (2 ml) a ta bajo N₂. Después de agitar a ta durante 15 min, se añadió en una única porción (R)-1-aminopropan-2-ol (60 mg, 0,799 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 30 min. La solución en DMF se purificó a continuación por MDAP. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (76 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,82 min, [MH]⁺ = 432.

Ejemplo 11: (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida



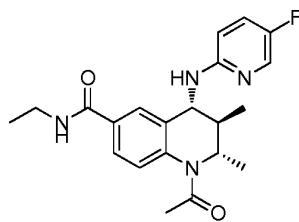
Se recogió ácido (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 10, 72 mg, 0,197 mmol) en DMF (0,7 ml) y se añadió HATU (82 mg, 0,217 mmol) seguido de DIPEA (0,069 ml, 0,394 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min, a continuación se añadió cloruro de amonio (21,08 mg, 0,394 mmol) y la reacción se dejó agitar a ta durante ~ 4 h. La mezcla de reacción se añadió directamente a un vial y el matraz se lavó con 2 porciones de MeOH/DMSO (1:1, 0,2 ml). El vial se purificó directamente por MDAP. La fracción apropiada se recogió y se concentró a vacío proporcionando el producto como un sólido crema (32 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,70 min, [MH]⁺ = 365.

Ejemplo 12: (2S,3R,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamida



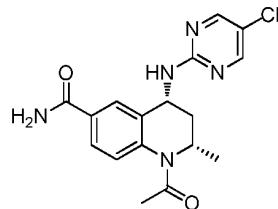
Se recogió ácido (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 10, 120 mg, 0,328 mmol) en DMF (1,4 ml) y se añadió HATU (137 mg, 0,361 mmol) seguido de DIPEA (0,115 ml, 0,657 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min, a continuación se añadió etanamina (2M en THF) (0,328 ml, 0,657 mmol) y la reacción se dejó agitar a ta durante ~ 2,5 h. La mezcla de reacción se añadió directamente a dos viales y el matraz se lavó con 2 porciones de MeOH/DMSO (1:1, 0,2 ml). Los viales se purificaron directamente por MDAP. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a vacío proporcionando el producto como un sólido crema (58 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,80 min, [MH]⁺ = 393.

Ejemplo 13: (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-*N*-etil-4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



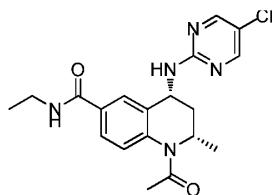
Se recogió ácido (2*S*,3*R*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-fluoropiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 12, 30 mg, 0,084 mmol) en DMF (0,7 ml) y se añadió HATU (35,1 mg, 0,092 mmol) seguido de DIPEA (0,029 ml, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min, a continuación se añadió etanamina (2M en THF) (0,084 ml, 0,168 mmol) y la reacción se dejó agitar a ta durante ~ 1 h. La mezcla de reacción se añadió directamente a un vial y el matraz se lavó con 2 porciones de MeOH/DMSO (1:1, 0,2 ml). El vial se purificó directamente por MDAP. Las fracciones apropiadas se recogieron y concentraron a vacío proporcionando el producto como un sólido crema (16 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,71 min, [MH]⁺ = 385.

Ejemplo 14: (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



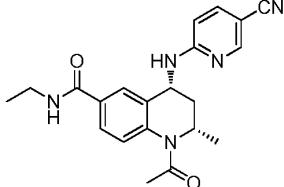
Se añadió peróxido de hidrógeno (0,12 ml, 35 % en peso en H₂O, 1,40 mmol) gota a gota durante 30 segundos a una suspensión agitada de (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carbonitrilo (para una preparación véase el Intermedio 15, 240 mg, 0,702 mmol) y carbonato de potasio (388 mg, 2,81 mmol) en DMSO (5 ml) a ta bajo N₂. La suspensión resultante se agitó a ta durante 2 h. Se añadieron EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), la fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando un aceite amarillo pálido. La muestra se cargó en DCM y purificó por cromatografía en columna (25 g de sílice) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc / ciclohexano y luego 0-10 % de EtOH / EtOAc. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando el producto como un sólido blanco (150 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,71 min, [MH]⁺ = 360. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 8,39 (s ancho, 2H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (s ancho, 1H), 4,82 (ddd, J = 12, 8, 4 Hz, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,38 (td, J = 13, 9 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 6 Hz, 3H). El exceso enantiomérico (>99 % ee) se determinó por análisis de HPLC quiral, columna Chiralcel AD de 25 cm, EtOH al 40 % / heptanos, 1 ml / min, longitud de onda 215 nm, temperatura ambiente, tiempo de retención = 6,845 min.

Ejemplo 15: (2*S*,4*R*)-1-acetyl-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-*N*-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



Se añadió HATU (246 mg, 0,646 mmol) en una única porción a una solución agitada de ácido (2S,4R)-1-acetyl-4-((5-chloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 19, 212 mg, 0,588 mmol) y DIPEA (0,205 ml, 1,175 mmol) en DMF (5 ml) a ta bajo N₂. Después de agitar a ta durante 10 min, se añadió etilamina (0,59 ml, 2 M en THF, 1,18 mmol) gota a gota durante 30 s. La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando un aceite amarillo pálido. La muestra se cargó en DCM y purificó por cromatografía en columna (25 g de sílice) usando un gradiente de 0-100 % de EtOAc / ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron a vacío dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (3 ml) y se purificó por MDAP. El disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (67 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,83 min, [MH]⁺ = 388.

Ejemplo 16: (2S,4R)-1-acetyl-4-(5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



Se añadió HATU (266 mg, 0,700 mmol) en una única porción a una solución agitada de ácido (2S,4R)-1-acetyl-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (para una preparación véase el Intermedio 22, 223 mg, 0,636 mmol) y DIPEA (0,222 ml, 1,273 mmol) en DMF (5 ml) a ta bajo N₂. Después de agitar a ta durante 10 min, se añadió etilamina (0,64 ml, 2 M en THF, 1,27 mmol) gota a gota durante 30 s. La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida dando un aceite amarillo pálido. El aceite se disolvió en MeOH:DMSO 1:1 (3 ml) y se purificó por MDAP. El disolvente se evaporó a vacío dando el producto como un sólido blanco (106 mg). CLEM (2 min fórmico): Tr = 0,77 min, [MH]⁺ = 378.

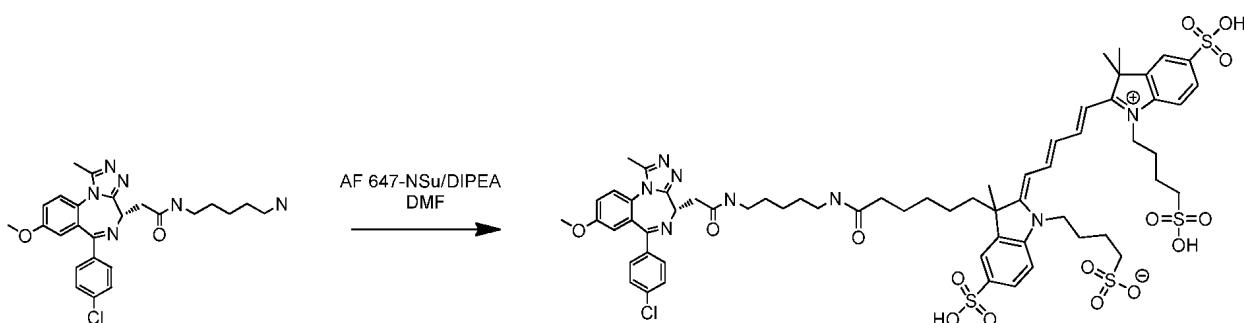
Procedimientos de ensayo biológico

Los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) pueden ensayarse en uno o más de los siguientes ensayos:

Ensayo de Transferencia de Energía de Resonancia por Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET)

Se valoró la unión usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia resuelta en el tiempo. Este utiliza una marca de purificación 6 His en el extremo N-terminal de las proteínas como epítopo para un anticuerpo anti-6 His con quelato de europio (PerkinElmer AD0111) que permite la unión de europio a las proteínas que actúa como fluoróforo donante. Se ha marcado un enlazador de alta afinidad de molécula pequeña de los bromodomios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT con Alexa Fluor647 (Compuesto de referencia X) y este actúa como acceptor en la pareja FRET.

Compuesto de referencia X: 4-((Z)-3-(6-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamido)pentil)amino)-6-oxohexil)-2-((2E,4E)-5-(3,3-dimetil-5-sulfo-1-(4-sulfobutil)-3H-indol-1-ilo-2-il)penta-2,4-dien-1-ilideno)-3-metil-5-sulfoindolin-1-il)butano-1-sulfonato)



A una solución de *N*-(5-aminopentil)-2-((4*S*)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4*H*-benzo[*f*][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamida (para una preparación véase el compuesto de referencia J, documento WO2011/054848A1, 1,7 mg, 3,53 µmol) en DMF (40 µl) se añadió una solución de AlexaFluor647-ONSu (2,16 mg, 1,966 µmol) también en DMF (100 µl). La mezcla se basificó con DIPEA (1 µl, 5,73 µmol) y se agitó durante una noche en un mezclador vortical. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El sólido se disolvió en acetonitrilo/agua/ácido acético (5/4/1, <1 ml) se filtró y se aplicó a una columna preparativa C18 Phenomenex Jupiter y se eluyó con el siguiente gradiente (A = ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, B = TFA al 0,1 % /acetonitrilo al 90 % /agua al 10 %): Caudal = 10 ml/min., AU = 20/10 (214 nm):

5 5-35 %, t = 0 min: B = 5 %; t = 10 min: B = 5 %; t = 100 min: B = 35 %; t = 115 min: B = 100 % (Grad sep.: 0,33 %/min)

10 El componente mayoritario se eluyó en el intervalo de 26-28 % de B pero parecía estar formado por dos picos. La fracción central (F1.26) que debía contener "ambos" componentes se analizó por HPLC analítica (Spherasorb ODS2, 1 a 35 % durante 60 minutos): único componente que eluye a 28 % de B. Las fracciones F1.25/26&27 se reunieron y 15 se evaporaron hasta sequedad. Se transfirieron con DMF, se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con éter seco y el sólido azul se secó durante una noche a t < 0,2 mbar: 1,54 mg.

15 HPLC analítica (Spherasorb ODS2, 1 a 35 % de B durante 60 min): MSM10520-1: [M+H]⁺ (obs): 661,8/- que 20 corresponde a M-29. Esto es igual a [(M+2H)/2]⁺ para una masa calculada de 1320,984 que es M-29. Esta es una aparición habitual con el colorante Alexa Fluor 647 y representa una pérdida teórica de dos grupos metíleno en las condiciones del espectrómetro de masas.

25 Principio de ensayo: En ausencia de un compuesto competidor, la excitación del europio causa que el donante emita a λ618nm que excita el compuesto que se une al bromodomino marcado con Alexa que conduce a una mayor transferencia de energía que puede medirse a λ647nM. En presencia de una concentración suficiente de un compuesto que puede unir estas proteínas, la interacción se rompe conduciendo a una pérdida cuantificable de la transferencia de energía de resonancia por fluorescencia.

30 La unión de los compuestos de fórmulas (I) - (XVI) a bromodomios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se valoró usando 35 proteínas mutadas para detectar la unión diferencial al Dominio de unión 1 (BD1) o Dominio de unión 2 (BD2) en el bromodomino. Estas mutaciones de residuos únicas en la cavidad interna de acetil lisina disminuye enormemente la afinidad del fluoroligando (Compuesto de referencia X) por el dominio mutado (>1000 veces selectivo por el dominio no mutado). Por tanto, en las condiciones de ensayo final, la unión del fluoroligando al dominio mutado no puede 40 detectarse y, por consiguiente, el ensayo es adecuado para determinar la unión de compuestos al bromodomino no mutado sencillo.

45 Producción de proteínas: Los bromodomios humanos recombinantes [(BRD2 (1-473) (Y113A) y (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) y (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) y (Y390A) y BRDT (1-397) (Y66A) y (Y309A)] se expresaron en células de *E. coli* (en el vector pET15b para BRD2/3/4 y en el vector pET28a para BRDT) con una marca 6-His en el extremo N-terminal. El sedimento de bromodomino marcado con His se resuspendió en HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 300 mM, imidazol 10 mM y 1 µl/ml de cóctel inhibidor de proteasa y se extrajo de las células de *E. coli* usando ultrasonidos y se purificó usando una columna de alta resolución de níquel Sepharose, las proteínas se lavaron y luego eluyeron con un gradiente lineal de 0-500 mM de imidazol con tampón HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, durante 20 volúmenes de columna. La purificación final se completó por columna de exclusión molecular Superdex 200 de calidad prep. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20 mM pH 7,5 y NaCl 100 mM. La identidad de la proteína se confirmó por la huella de masas del péptido y el peso molecular previsto se confirmó por espectrometría de masas.

50 Protocolo para ensayos mutantes de bromodomino BRD2, 3, 4 y T, BD1 + BD2: Todos los componentes de ensayo se disolvieron en composición tampón de HEPES 50 mM pH 7,4, NaCl 50 mM, 5 % de glicerol, DTT 1 mM y CHAPS 1 mM. La concentración final de proteínas del bromodomino fue de 10 nM y el ligando Alexa Fluor647 estuvo en Kd. Estos componentes se mezclaron previamente y se añadieron 5 µl de esta mezcla de reacción a todos los pocillos que contenían 50 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o DMSO vehículo (0,5 % de DMSO final) en placas de microvaloración de bajo volumen de pocillos negros Greiner 384 y se incubaron en la oscuridad

durante 30 minutos a ta. Se añadieron a todos los pocillos 5 µl de mezcla de detección que contenía una concentración final 1,5 nM de quelato anti-6 His europio y se llevó a cabo una incubación a oscuras adicional de al menos 30 minutos. Las placas se leyeron a continuación en un lector de placas Envision ($\lambda_{ex} = 317$ nm, donante $\lambda_{em} = 615$ nm; acceptor $\lambda_{em} = 665$ nm; Dichroic LANCE dual). Las medidas de intensidad de fluorescencia resuelta en el tiempo se realizaron a ambas longitudes de onda de emisión y se calculó la relación acceptor/donante y se usó para el análisis de datos. Se normalizaron todos los datos a la media de 16 alto (control inhibidor - Ejemplo 11 del documento WO 2011/054846A1) y 16 bajo (DMSO) pocillos control en cada placa. Se aplicó entonces un ajuste a una curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

10 Donde 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente de la curva, 'c' es la pCl₅₀ y 'd' es el máximo.

Se ensayaron todos los Ejemplos 1 - 16 en los ensayos BRD4 anteriores y se encontró que tenían unas pCl₅₀ en el intervalo de 5,9 - 7,1 en el ensayo BRD4 BD1 y unas pCl₅₀ en el intervalo de 6,8 - 7,6 en el ensayo BRD4 BD2.

Medida de secreción inducida por LPS de MCP-1 de sangre completa

15 La activación de células monocíticas por agonistas de receptores tipo Toll tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS) dio lugar a la producción de mediadores inflamatorios clave que incluyen MCP-1. Tales vías se consideran en gran medida primordiales para la patofisiología de una gama de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

20 Se recoge sangre en un tubo que contiene heparina sódica (Leo Pharmaceuticals) (10 unidades de heparina/ml de sangre). Se prepararon placas de compuesto de 96 pocillos que contenían 1 µl de muestra de ensayo en DMSO al 100 % (dos réplicas en función de la variabilidad del donante). Se dispensaron 130 µl de sangre completa en cada pocillo de las placas de compuesto de 96 pocillos y se incubaron durante 30 min a 37 °C, 5 % de CO₂. Se añadieron 10 µl de lipopolisacárido constituido en PBS (200 ng/ml de concentración final de ensayo) a cada pocillo de las placas de compuesto. Las placas se taparon a continuación y se colocaron en el incubador de células primarias humidificado durante 18-24 horas a 37 °C, 5 % de CO₂.

25 Se añadieron 140 µl de PBS a todos los pocillos de las placas de compuesto que contenían sangre. A continuación, se sellaron las placas y se centrifugaron durante 10 minutos a 2500 rpm. Se colocaron 20 µl del sobrenadante celular en una placa MSD de 96 pocillos prerrevestida con anticuerpo de captura MCP-1 humano. Las placas se sellaron y colocaron en un agitador a 600 rpm durante 2 horas (ta).

30 Se añaden 20 µl de anticuerpo MCP-1 anti-humano marcado con reactivo MSD SULFO-TAG™ a cada pocillo de la placa MSD (la solución madre 50X se diluyó 1:50 con Diluent 100, concentración final del ensayo es 1 µg/ml). Las placas se sellan de nuevo a continuación y se agitan durante otra hora antes de lavar con PBS. Se añaden entonces a cada pocillo 150 µl de tampón de lectura 2X MSD T (se diluyó la solución madre de tampón de lectura 4X MSD T 50:50 con agua desionizada) y se leyeron las placas en el MSD Sector Imager 6000. Se generaron curvas de concentración respuesta para cada compuesto a partir de los datos y se calculó un valor de Cl₅₀.

35 Todos los Ejemplos 1 - 16 se ensayaron en el ensayo anterior y se encontró que tenían un valor de pCl₅₀ en el intervalo de 6,2 - 7,8.

Estos datos demuestran que los inhibidores de bromodomino ensayados en el ensayo anterior de sangre completa inhiben la producción del mediador inflamatorio clave MCP-1.

Medida de secreción inducida por LPS de IL-6 de sangre completa

40 La activación en sangre completa de células fundamentalmente monocíticas por agonistas de receptores tipo Toll tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS) da lugar a la producción de mediadores inflamatorios clave, incluyendo IL-6. Tales vías se consideran en gran medida primordiales para la patofisiología de diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

45 Se recoge sangre humana completa de 2 donantes (n = 2) usando heparina sódica como anticoagulante (Wockhardt n.º cat FP1712) (10 unidades de heparina/ml de sangre). Los compuestos se prepararon como soluciones madre de DMSO [10 mM] y luego se diluyeron tal que la concentración de partida superior fue [1,4 mM] seguido de 8x diluciones a la tercera parte en DMSO. Las concentraciones finales del ensayo comienzan a [10 µM] para todos los compuestos. Se añadió 1 µl de compuesto diluido por pocillo en una placa de fondo en U de 96 pocillos. Se añadió 1 µl de DMSO solo a una columna 10 (+ve control) y 1-((2S,4R)-2-metil-4-(fenilamino)-6-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (para una preparación véase el Compuesto 28, J. Med. Chem. 2014, 57, 8111-

50 8131, 1 µl, 1,4 mM) añadido a la columna 11 (-ve control). Se dispensaron 130 µl de sangre completa en cada pocillo de placas de compuesto de 96 pocillos y se incubaron durante 30 min a 37 °C, 5 % de CO₂. Se añadieron 10 µl de LPS (*Salmonella typhosa* Sigma n.º cat L6386) constituidos en RPMI1640 ([200 ng/ml] de concentración final del ensayo) a cada pocillo (incluyendo las columnas +ve y -ve). Las placas se agitaron brevemente y luego se incubaron durante una noche (22-24 h) a 37 °C, 5 % de CO₂. El día siguiente, se añadieron 140 µl de PBS a cada pocillo, se sellaron las placas, se agitaron a 600 rpm durante 5 minutos y luego se centrifugaron a x1350g (2500 rpm) durante 10 min, se retiraron 100 µl de plasma cuidadosamente para el análisis. Antes del análisis, se diluyó IL-6 a la décima parte en PBS con el fin de ajustar en la curva patrón de MSD. Se colocaron 25 µl del sobrenadante celular en una

placa MSD de 96 pocillos prerrrecubierta con anticuerpo de captura de IL-6 humano. Las placas se sellaron y colocaron en un agitador a 600 rpm durante 1,5 h (ta). Se añadieron 25 µl de anticuerpo IL-6 anti-humano marcado con reactivo MSD SULFO-TAG™ a cada pocillo de la placa MSD (se diluyó solución madre 50X 1:50 con Diluent 100, concentración final del ensayo es [1 µg/ml]). Las placas se volvieron a sellar y se agitaron durante otra hora

5 antes de lavar 3 veces con PBS/Tween 20 [0,05 %]. Se añadieron entonces 150 µl de Tampón de lectura 2X MSD T (la solución madre de tampón de lectura 4X MSD T se diluyó 50:50 con agua desionizada) a cada pocillo y se leyeron las placas en el MSD Sector Imager 6000. Se generaron curvas de concentración respuesta para cada compuesto a partir de los datos usando análisis interno XC₅₀ y se calculó un valor de Cl₅₀.

El compuesto del Ejemplo 14 se ensayó en el ensayo anterior y se encontró que tenía un pCl₅₀: 6,7 (n = 6)

10 **Medida de secreción inducida por LPS de TNFα de sangre completa**

La activación en sangre completa de células fundamentalmente monocíticas por agonistas de receptores tipo Toll tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS) da lugar a la producción de mediadores inflamatorios clave, incluyendo TNFα. Tales vías se consideran en gran medida primordiales para la patofisiología de diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

15 Se recoge sangre humana completa de 2 donantes (n = 2) usando heparina sódica como anticoagulante (Wockhardt n.º cat FP1712) (10 unidades de heparina/ml de sangre). Los compuestos se prepararon como soluciones madre de DMSO [10 mM] y luego se diluyeron tal que la concentración de partida superior fue [1,4 mM] seguido de 8x diluciones a la tercera parte en DMSO. Las concentraciones finales del ensayo comienzan a [10 µM] para todos los compuestos. Se añadió 1 µl de compuesto diluido por pocillo en una placa de fondo en U de 96 pocillos. Se añadió 1 µl de DMSO solo a una columna 10 (+ve control) y 1-((2S,4R)-2-metil-4-(fenilamino)-6-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona (para una preparación véase el Compuesto 28, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 8111-8131, 1 µl, 1,4 mM) añadido a la columna 11 (-ve control). Se dispensaron 130 µl de sangre completa en cada pocillo de placas de compuesto de 96 pocillos y se incubaron durante 30 min a 37 °C, 5 % de CO₂. Se añadieron 10 µl de LPS (*Salmonella typhosa* Sigma n.º cat L6386) constituidos en RPMI1640 ([200 ng/ml] de concentración final del ensayo) a cada pocillo (incluyendo las columnas +ve y -ve). Las placas se agitaron brevemente y luego se incubaron durante una noche (22-24 h) a 37 °C, 5 % de CO₂. El día siguiente, se añadieron 140 µl de PBS a cada pocillo, se sellaron las placas, se agitaron a 600 rpm durante 5 minutos y luego se centrifugaron a x1350g (2500 rpm) durante 10 min. Se retiraron 100 µl de plasma cuidadosamente para el análisis. El análisis de TNFα se llevó a cabo usando plasma puro, con el fin de ajustarlo a una curva patrón de MDS. Se colocaron 25 µl del sobrenadante celular en una placa MSD de 96 pocillos prerrrecubierta con anticuerpo de captura de TNFα humano. Las placas se sellaron y colocaron en un agitador a 600 rpm durante 1,5 h (ta). Se añadieron 25 µl de anticuerpo frente a TNFα humano marcado con reactivo MSD SULFO-TAG™ a cada pocillo de la placa MSD (se diluyó solución madre 50X 1:50 con Diluent 100, la concentración final del ensayo es [1 µg/ml]). Las placas se volvieron a sellar y se agitaron durante otra hora antes de lavar 3 veces con PBS/Tween 20 [0,05 %]. Se añadieron entonces 150 µl de Tampón de lectura 2X MSD T (la solución madre de tampón de lectura 4X MSD T se diluyó 50:50 con agua desionizada) a cada pocillo y se leyeron las placas en el MSD Sector Imager 6000. Se generaron curvas de concentración respuesta para cada compuesto a partir de los datos usando análisis interno XC₅₀ y se calculó un valor de Cl₅₀.

20 El compuesto del Ejemplo 14 se ensayó en el ensayo anterior y se encontró que tenía un pCl₅₀: 7,2 (n = 4)

25 **Ensayo en el ratón de producción de interleucina-6 (IL-6) inducida por lipopolisacárido (LPS)**

30 40 El compuesto se ensayó para determinar su capacidad para inhibir la producción de interleucina-6 (IL-6) inducida por lipopolisacárido (LPS) en el ratón. Ratones macho CD1 (Charles River Laboratories, 5 por grupo) recibieron una dosis de estimulación intravenosa de LPS (100 µg/kg, L3192 E coli 0127:B8) 1 hora después de la administración oral de compuesto (en 1 % (p/v) de metilcelulosa, aq 400). Se recogieron muestras de sangre en serie a través de la vena de la cola hasta 4 horas o por punción cardíaca a las 6 horas (muestra final) después de la administración oral del fármaco y el suero de las muestras de sangre se congeló a -80 °C. El día del análisis, se descongeló el suero hasta temperatura ambiente y se midieron los niveles de IL-6 usando placas de ensayo de citocina de mancha única (K152QXD) de Meso Scale Discovery (MSD, Gaithersburg, Maryland). Se detectaron los niveles de IL-6 de acuerdo con el protocolo del fabricante (MSD) y se leyeron en un SECTOR imager 6000 (MSD). Se generaron los valores medios de Cmax de IL-6 y AUC_{0-t} usando WinNonlin Phoenix versión 6.3 y se calculó el valor porcentual medio de reducción de IL-6 Cmax y AUC_{0-t} después del tratamiento con compuesto comparado con el grupo tratado con vehículo correspondiente. Se calcularon los niveles de significación por análisis de variancia (ANOVA) seguido de la prueba *t* de comparación múltiple de Dunnett usando Graphpad Prism versión 5.04 (Graphpad Software, San Diego, CA). Las diferencias estadísticas se determinaron como *P < 0,05, **P < 0,01. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

35 50 55 Tabla 1: Se muestra la eficacia del compuesto del Ejemplo 14 en el ensayo de IL-6 inducido por LPS

Parámetro	Grupo de dosis			
	Vehículo	Ejemplo 14 1 mg/kg	Ejemplo 14 3 mg/kg	Ejemplo 14 10 mg/kg

C_{max} de IL-6 (ng/ml)	687	291	357	258
% de reducción en C_{max} de IL-6 respecto al vehículo	-	58	48	62*
AUC _{0-t} IL-6 (ng.h/ml)	1091	554	495	563
% de reducción en AUC de IL-6 respecto al vehículo	-	49*	55**	48*

Estos datos demuestran que el compuesto ensayado en el ensayo *in vivo* anterior inhibe la producción de IL-6 después de una estimulación aguda y, por tanto, puede tener utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias.

5 **Ensayo en el ratón de producción de inmunoglobulina-1 (IgG1) inducida por trinitrofenol-hemocianina de lapa bocallave**

Se ensayó el compuesto para determinar su capacidad de inhibir la producción en el ratón de inmunoglobulina-1 (IgG1) inducida por trinitrofenol-hemocianina de lapa bocallave (TNP-KLH). Ratones macho CD1 (Charles River Laboratories, 8 por grupo) recibieron una única administración oral de compuesto (en 1 % (p/v) de metilcelulosa, aq 400) una vez al día (QD), una vez cada dos días (QOD) o una vez cada 72 horas (QOED) durante un período de dosificación de 14 días. El día 1 del estudio, cada ratón recibió una administración intraperitoneal (ip) rápida de TNP-KLH (100 ug/kg, T-5060-25, Lot n.º 021562-06) 1 hora después de la administración oral del compuesto. Se recogieron muestras de sangre 1 hora después de la administración oral del compuesto a través de la vena de la cola los días 1, 4, 7, 9 y 11 o por punción cardíaca (muestra final) el día 14 y se congeló el suero recogido de las muestras de sangre a -80 °C. El día del análisis, se descongeló el suero hasta temperatura ambiente y se midieron los niveles de IgG1 usando un TNP ELISA (desarrollado en el laboratorio) y se leyó en un espectrofotómetro SpectraMax 190 (Molecular Devices, CA). Se generaron los valores medios de IgG1 y se calculó el valor porcentual medio de reducción de IgG1 después del tratamiento con compuesto comparado con el grupo tratado con vehículo correspondiente. Se calcularon los niveles de significación por análisis de variancia (ANOVA) seguido de la prueba *t* de comparación múltiple de Dunnett usando Graphpad Prism versión 5.04 (Graphpad Software, San Diego, CA). Las diferencias estadísticas se determinaron como ****P* < 0,01. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Se muestra la eficacia del compuesto del Ejemplo 14 en el ensayo en el ratón de producción de IgG1 inducida por TNP-KLH

Parámetro	Grupo de dosis			
	Vehículo	Ejemplo 14 30 mg/kg, QD	Ejemplo 14 30 mg/kg, QOD	Ejemplo 14 30 mg/kg, QOED
Día 14 - IgG1 (ng/ml)	5337	127	373	3162
% de reducción en IgG1 respecto al vehículo	-	98***	93***	41

25 Estos datos demuestran que, en este modelo inflamatorio crónico *in vivo*, el compuesto ensayado puede ser adecuado para la dosificación una vez al día o intermitente.

Ensayo de proliferación de una línea de células cancerosas

Se determinó el impacto del compuesto de los Ejemplos 7 y 14 en la proliferación de células cancerosas usando células de carcinoma NUT-línea media derivadas de un paciente (11060), células de mieloma múltiple (OPM-2, DSMZ) y células de leucemia mielomonocítica B bifenotípica (MV-4-11, ATCC) en un ensayo de proliferación de 72 horas. Se mantuvieron las células 11060 y OPM-2 en medio RPMI 1640 (Invitrogen) suplementado con 10 % de HI-FBS (Suero Bovino Fetal Inactivado Térmicamente, Hyclone) y L-glutamina 2 mM (Invitrogen) a 37 °C y una atmósfera de 5 % de CO₂. Las células MV-4-11 se mantuvieron en medio IMDM suplementado con 10 % de HI-FCS, L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales 1x (Invitrogen) y piruvato de sodio 1x (1 mM) (Invitrogen). Las células se diluyeron hasta 1,11x10⁵ células/ml y se sembraron 90 µl/pocillo en placas de cultivo tisular de 96 pocillos de fondo transparente de bordes negros (Corning) usando medios suplementados con penicilina / estreptomicina (Invitrogen). Las células se incubaron durante una noche a 37 °C y en una placa, se midieron los niveles de ATP usando el ensayo CellTiter Glo (Promega) conforme a las instrucciones del fabricante, dando una lectura basal (*t* = 0). Se prepararon diluciones en serie a la tercera parte de compuestos que variaron de 6 mM a 0,3 µM en DMSO al 100 %. Las series de diluciones en DMSO se diluyeron 20 veces en medios de crecimiento antes de añadir 10 µl de las diluciones resultantes a los pocillos apropiados de las placas celulares restantes. Las concentraciones finales de compuestos en los pocillos variaron de 30 µM a 1,5 nM en DMSO al 0,5 %. Las células se incubaron con compuestos durante 72 horas antes de ensayar el contenido en ATP usando CellTiter Glo (*t* = 72). Los datos de CellTiter Glo para cada punto de tiempo *t* = 72 se normalizaron al punto de tiempo relevante *t* = 0, y se expresaron como %*t* = 0. Estos datos se analizaron usando software GraphPad Prism V5.04 con ajuste de curva sigmoidal

(log(inhibidor) frente a la respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros)), que limita el valor mínimo de la curva a valores $\geq 100\%$ para obtener valores gpCl₅₀ (pCl₅₀ crecimiento), mientras que los valores de pCl₅₀ se obtuvieron de ajustes de curvas completas, indicados en la Tabla 3.

5 Tabla 3: Se muestra la eficacia del compuesto del Ejemplo 14 y el compuesto del Ejemplo 7 en el ensayo de proliferación celular usando células 11060, MV-4-11 y OPM-2

	Ejemplo 14		Ejemplo 7	
	Proliferación celular: gpCl ₅₀	Proliferación celular: pCl ₅₀	Proliferación celular: gpCl ₅₀	Proliferación celular: pCl ₅₀
11060 (n=3)	6,2	6,0	6,4	6,2
MV-4-11 (n=3)	6,6	6,5	6,8	6,7
OPM-2 (n=2)	6,9	6,7	7,3	7,0

Estos datos demuestran que los compuestos ensayados en el ensayo anterior inhibieron el crecimiento celular en una gama de líneas celulares cancerosas y, por tanto, pueden tener utilidad en el tratamiento de uno o más cánceres.

10 **Ensayo de tumor de xenoinjerto en el ratón**

Se inyectaron 1×10^7 células NMC11060, en 200 μl de matrigel al 75 % por vía subcutánea en cada ratón NOD/SCID. La administración al azar de formulación de vehículo, metilcelulosa al 1 % (MC) o compuesto se inició desde el día en el que el volumen del tumor alcanzó de 160 a 301 mm^3 . El volumen del tumor se midió entonces cada tres días hasta los 21 días después de inoculación o hasta que el volumen del tumor superó aproximadamente 1000 mm^3 . Los resultados se muestran en la Tabla 4.

15 Tabla 4: Se muestra la eficacia del compuesto del Ejemplo 14 en un ensayo de xenoinjerto en el ratón NMC

Grupo	Tratamiento	Grupo de dosis	N.º de ratón / grupo	%TGI
1	Vehículo	Vehículo	7	--
2	Compuesto del Ejemplo 14	10 mg/kg/día PO, QD para 21 días	7	51*
3	Compuesto del Ejemplo 14	30 mg/kg/día PO, QD para 21 días	7	93***

20 Inhibición del crecimiento del tumor = 100 - volumen medio del tumor del grupo de tratamiento / volumen medio del tumor del grupo control $\times 100$. Los valores P se derivan del análisis del coeficiente de variación usando software PASS 12, comparando el grupo con vehículo frente al grupo tratado con fármaco. Basado en el día 21,* $p<0,05$, ** $p<0,01$ y *** $p<0,001$

Estos datos demuestran además la utilidad del compuesto del Ejemplo 14 para su uso en el tratamiento de carcinoma NUT-línea media.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

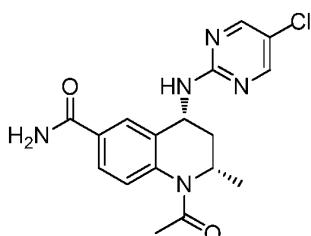
1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 10 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 15 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 20 1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 25 1-acetil-N-etil-4-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida;
 1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida; y
 30 1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

(2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 30 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 35 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-((S)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-((R)-2-hidroxipropil)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 40 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-4-((5-cianopirazin-2-il)amino)-N-etil-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,3R,4R)-1-acetil-N-etil-4-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida
 45 (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cianopiridin-2-il)amino)-N-etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (2S,4R)-1-acetil-4-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxamida



50 o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 en forma de una base libre.
- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definen en la reivindicación 4 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 7. Un producto de combinación que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definen en la reivindicación 4 junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.
- 10 8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definen en la reivindicación 4 para su uso en terapia.
- 10 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definen en la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un inhibidor del bromodominio.
- 10 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad o la afección es una afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica.
- 15 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad o afección autoinmune y/o inflamatoria aguda o crónica es artritis reumatoide.
- 15 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad o la afección implica una respuesta inflamatoria a infecciones por bacterias, un virus, hongos, un parásito o sus toxinas.
- 20 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad o la afección es una infección vírica.
- 20 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad o la afección es cáncer.
- 25 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el cáncer se selecciona de tumores epiteliales hematológicos, incluyendo carcinomas de pulmón, de mama y de colon, carcinomas de la línea media, tumores del mesénquima, hepáticos, renales y neurológicos.