

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 263**

51 Int. Cl.:

C07D 215/54 (2006.01) **A61K 31/4706** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2020** **PCT/US2020/044920**
87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2021** **WO21026181**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2020** **E 20758402 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024** **EP 4010317**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos bicíclicos útiles como inhibidores de IRAK4**

30 Prioridad:

06.08.2019 US 201962883264 P

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

22.10.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AHMAD, SALEEM;
SARKUNAM, KANDHASAMY;
LI, LING;
NEGASH, LIDET y
HYNES, JOHN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 983 263 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos bicíclicos útiles como inhibidores de IRAK4

5 Generalmente, la presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos bicíclicos útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. En el presente documento se proporcionan compuestos heterocíclicos bicíclicos y composiciones que comprenden dichos compuestos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que puede ser útil para el
10 tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de cinasa y a métodos para inhibir la actividad de las cinasas, incluyendo IRAK-4 en un mamífero.

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

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

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

60 Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores de IRAK4 también bloquearán la señalización por miembros de la familia IL-1. Se ha mostrado que la neutralización de IL-1 es eficaz en múltiples enfermedades, incluyendo gota; artritis gotosa; diabetes de tipo 2; enfermedades autoinflamatorias, incluyendo síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (SPART), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still de aparición en el adulto; artritis idiopática juvenil de inicio sistémico; accidente cerebrovascular; enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH); mieloma múltiple latente; pericarditis recurrente; artrosis; enfisema (Dinarello, C.A., Eur. J. Immunol., 41:1203-1217 (2011) y Couillin, I. *et al.*, J. Immunol., 183:8195-

8202 (2009)). En un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor de IL-1 mejoró los defectos cognitivos, la patología de tau atenuada y formas oligoméricas reducidas de amiloide- β (Kitazawa, M. *et al.*, J. Immunol., 187:6539-6549 (2011)). También se ha mostrado que IL-1 es un vínculo fundamental con la inmunidad adaptativa, que impulsa la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectores TH17 (Chung, Y. *et al.*, Immunity, 30:576-587 (2009)). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de IRAK4 tienen eficacia en enfermedades asociadas a TH17, incluyendo esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades inflamatorias intestinales, uveítis autoinmunitaria y artritis reumatoide (Wilke, C.M. *et al.*, Trends Immunol., 32:603-661 (2011)).

A la vista de las afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de proteínas cinasas, es evidente de inmediato que los nuevos compuestos capaces de modular las proteínas cinasas tales como IRAK-4 y los métodos de uso de estos compuestos podrían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia diversidad de pacientes.

Degorce *et al.* (J. Med. Chem., 59(13), (2016), 6281-6292) divulgan 3-quinolina carboxamidas como inhibidores potentes, selectivos y biodisponibles por vía oral de la cinasa mutada de ataxia telangiectasia (ATM). Garolfo *et al.* (Bioorganic Med. Chem. Lett., 23(1), (2012), 71-74) divulgan inhibidores a base de cinolina de la actividad de cinasa LRRK2. Pike *et al.* (J. Med. Chem., 61(9), (2018), 3823-3841) divulgan inhibidores potentes, selectivos y disponibles por vía oral de la cinasa mutada de ataxia telangiectasia (ATM). El documento WO 2012/162254 divulga inhibidores de la actividad cinasa LRRK2 para su uso en métodos de tratamiento y prevención de trastornos tales como enfermedad de Parkinson. El documento WO 2015/150995 divulga compuestos heteroarilo o arilo bicíclicos condensados para su uso como inhibidores de IRAK-4.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos heterocíclicos bicíclicos que resultan ser inhibidores eficaces de las proteínas cinasas, incluyendo IRAK-4. Está previsto que estos compuestos sean útiles como productos farmacéuticos con estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad deseables que son importantes para su capacidad de tratamiento.

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

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

La presente invención también proporciona compuestos que pueden ser útiles en un método para la inhibición de IRAK-4 que comprende administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona compuestos que pueden ser útiles en un método para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunitarias e inflamatorias, que comprende administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias en donde el tratamiento de enfermedades inflamatorias es incluso más preferido. En particular, las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias pueden incluir, pero sin limitación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (SPART), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still de aparición en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar la gota y la artritis gotosa.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

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

- 5 Los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, pueden usarse en un método de tratamiento del cáncer.

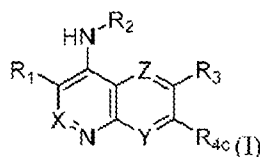
Los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos pueden proporcionarse en un kit con instrucciones para usar el compuesto o composición.

10

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

Descripción detallada

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



o una sal del mismo, en donde:

20

X es CR_{4a};

Y es CR_{4b} o N;

Z es CR_{4d} o N; siempre que cero o 1 de Y y Z sea N;

R₁ es:

25

(i) -C(O)NHR_{1a}; o

(ii) isoxazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_{1b};

30

R_{1a} es hidrógeno, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂(hidroximetilciclopropilo), -CH₂(hidroximetiloxetanilo), -CH₂(isoxazolilo), -CH₂(oxazolilo), -CH₂(dioxidotetrahidrotiofenilo), -CH₂(dioxidotetrahidropirranilo), -CH₂(dioxidotiomorfolinilo), -CH₂(metildioxoimidazolidinilo), -CH₂(triazolilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂CH₂(difluor, hidroxiciclobutilo), -CH₂CH₂(ciclopropilo), -CH₂CH₂(dioxidotetrahidropirranilo), -CH₂CH₂(dioxidotiomorfolinilo), -CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CH₂(morfolinilo), -CH₂CH₂(oxadiazolilo), -CH₂CH₂(piperidinilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂CH₂((ciclopropanocarbonil)pirrolidinilo), -CH₂CH₂(acetilpirrolidinilo), -CH₂CH₂(tetrazolilo), -CH₂CH₂(triazolilo), -CH₂CH₂C(O)(pirrolidinilo), -CH₂CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂CH₂(aminotiazolilo), -CH₂C(O)(morfolinilo), -C(CH₃)₂C(O)(morfolinilo), -CH(CH₂CH₂OH)(ciclopropilo), tetrahidropirranilo o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆, azetidino, piperidinilo y piridinilo, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)OCH₂CH₃, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₂CF₃, -C(O)(ciclopropilo), -C(O)(morfolinilo), -CH₂(piridinilo), -S(O)₂(piridinilo), morfolinilo y triazolilo; R_{1b} es -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂(ciclopropilo), acetilazetidino, difluoroetilazetidino, piperidinilo, acetilpiperidinilo o metilpirrolidinilo;

35

40

45

R₂ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, metilciclopropilo, difluorociclobutilo, oxetanilo o difluoroetilpirazolilo;

R₃ es fenilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridinonilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -CH₃ y -CN;

R_{4a} es hidrógeno;

50

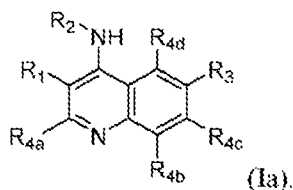
R_{4b} es hidrógeno;

R_{4c} es hidrógeno o -CH₃; y

R_{4d} es hidrógeno.

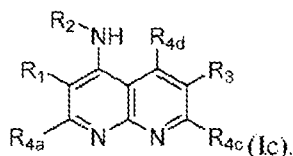
En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde X es CR_{4a}, Y es CR_{4b}, y Z es CR_{4d}. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de Fórmula (Ia):

55



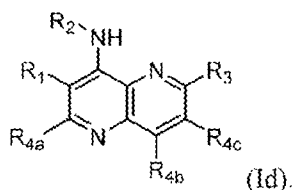
En esta realización se incluyen compuestos de Fórmula (Ia) en la que R_1 es $-C(O)NHR_{1a}$. También se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (Ia) en la que R_1 es isoxazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_{1b} .

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde X es CR_{4a} ; Y es N; y Z es CR_{4d} . Los compuestos de esta realización tienen la estructura de Fórmula (Ic):



En esta realización se incluyen compuestos de Fórmula (Ic) en la que R_1 es $-C(O)NHR_{1a}$. También se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (Ic) en la que R_1 es isoxazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_{1b} .

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde X es CR_{4a} ; Y es CR_{4b} ; y Z es N. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de Fórmula (Id):



En esta realización se incluyen compuestos de Fórmula (Id) en la que R_1 es $-C(O)NHR_{1a}$. También se incluyen en esta realización compuestos de Fórmula (Id) en la que R_1 es isoxazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_{1b} .

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde: R_1 es: (i) $-C(O)NHR_{1a}$; o (ii) isoxazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_{1b} ; R_{1a} es hidrógeno, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2$ (hidroximetilciclopropilo), $-CH_2$ (hidroximetiloxetanilo), $-CH_2$ (isoxazolilo), $-CH_2$ (oxazolilo), $-CH_2$ (dioxidotetrahidrotiofenilo), $-CH_2$ (dioxidotetrahidrotiopirano), $-CH_2$ (dioxidotiomorfolinilo), $-CH_2$ (metildioxoimidazolidinilo), $-CH_2$ (triazolilo), $-CH_2$ (fluorofenilo), $-CH_2CH_2$ (difluor, hidroxiciclobutilo), $-CH_2CH_2$ (ciclopropilo), $-CH_2CH_2$ (dioxidotetrahidrotiopirano), $-CH_2CH_2$ (dioxidotiomorfolinilo), $-CH_2CH_2$ (imidazolidilo), $-CH_2CH_2$ (morfolinilo), $-CH_2CH_2$ (oxadiazolidilo), $-CH_2CH_2$ (piperidinilo), $-CH_2CH_2$ (piridinilo), $-CH_2CH_2$ (pirrolidinilo), $-CH_2CH_2$ ((ciclopropanocarbonil)pirrolidinilo), $-CH_2CH_2$ (acetilpirrolidinilo), $-CH_2CH_2$ (tetrazolilo), $-CH_2CH_2$ (triazolilo), $-CH_2CH_2C(O)$ (pirrolidinilo), $-CH_2CH_2CH_2$ (imidazolidilo), $-CH_2CH_2CH_2$ (piridinilo), $-CH_2CH_2CH_2$ (aminotiazolidilo), $-CH_2C(O)$ (morfolinilo), $-C(CH_3)_2C(O)$ (morfolinilo), $-CH(CH_2CH_2OH)$ (ciclopropilo), tetrahidropirano o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C_{3-6} , azetidino, piperidino y piridinilo, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado de $-OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CF_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)$ (ciclopropilo), $-C(O)$ (morfolinilo), $-CH_2$ (piridinilo), $-S(O)_2$ (piridinilo), morfolinilo y triazolilo; R_{1b} es $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2$ (ciclopropilo), acetilazetidino, difluoroetilazetidino, piperidino, acetilpiperidino o metilpirrolidinilo; R_2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, ciclopropilo, metilciclopropilo, difluorociclobutilo, oxetanilo o difluoroetilpirazolilo; R_3 es fenilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridinonilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, $-CH_3$ y $-CN$; R_{4a} es hidrógeno; R_{4b} es hidrógeno; R_{4c} es hidrógeno o $-CH_3$; y R_{4d} es hidrógeno.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_1 es $-C(O)NHR_{1a}$. En esta realización se incluyen compuestos en los que R_{1a} es hidrógeno, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2$ (hidroximetilciclopropilo), $-CH_2$ (hidroximetiloxetanilo), $-CH_2$ (isoxazolilo), $-CH_2$ (oxazolilo), $-CH_2$ (dioxidotetrahidrotiofenilo), $-CH_2$ (dioxidotetrahidrotiopirano),

CH₂(dioxidotiomorfolinilo), -CH₂(metildioxoimidazolidinilo), -CH₂(triazolilo), -CH₂(fluorofenilo), -
 CH₂CH₂(difluor,hidroxyciclobutilo), -CH₂CH₂(ciclopropilo), -CH₂CH₂(dioxidotetrahidrotiopirano), -
 CH₂CH₂(dioxidotiomorfolinilo), -CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CH₂(morfolinilo), -CH₂CH₂(oxadiazolilo), -
 CH₂CH₂(piperidinilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂CH₂((ciclopropanocarbonil)pirrolidinilo), -
 5 CH₂CH₂(acetilpirrolidinilo), -CH₂CH₂(tetrazolilo), -CH₂CH₂(triazolilo), -CH₂CH₂C(O)(pirrolidinilo), -
 CH₂CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂CH₂(aminotiazolilo), -CH₂C(O)(morfolinilo), -
 C(CH₃)₂C(O)(morfolinilo), -CH(CH₂CH₂OH)(ciclopropilo), tetrahidropirano o un grupo cíclico seleccionado de
 cicloalquilo C₃₋₆, azetidino, piperidino y piridino, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -
 C(O)CH₃, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)OCH₂CH₃, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₂CF₃, -
 10 C(O)(ciclopropilo), -C(O)(morfolinilo), -CH₂(piridinilo), -S(O)₂(piridinilo), morfolinilo y triazolilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₂ es -CH₃, -CH₂CH₃,
 -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH(CH₃)OH o -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₂ es ciclopropilo,
 metilciclopropilo, difluorociclobutilo, oxetanilo o difluoroetilpirazolilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es fenilo, pirazolilo,
 triazolilo, piridinilo, piridinonilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados
 20 independientemente de F, -CH₃ y -CN.

Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se
 selecciona de: (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (1);
 (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carboxamida (2); (R)-N-(2-fluoro-3-
 25 hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-3-il)quinolin-3-carboxamida (3); (R)-6-(5-cianopiridin-3-il)-N-(2-fluoro-
 3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (4); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
 (isopropilamino)-6-(pirimidin-5-il)quinolin-3-carboxamida (5); (R)-6-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
 (isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (6); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)quinolin-
 3-carboxamida (8); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolin-3-carboxamida (9); N-(2-
 30 etoxietil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (10); N-((1R,4R)-4-hidroxyciclohexil)-4-
 (isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (11); N-(1-ciclopropil-3-hidroxipropil)-4-(isopropilamino)-6-
 (1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (12); (R)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-
 3-carboxamida (13); 4-(isopropilamino)-N-(oxazol-5-ilmetil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (14); N-isopentil-
 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (15); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-
 35 pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (17); 4-(isopropilamino)-N-(2-metoxietil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida
 (18); N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (19); N-((3-
 (hidroximetil)oxetan-3-il)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (20); N-((1-
 (hidroximetil)ciclopropil)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (21); N-((4H-1,2,4-triazol-
 3-il)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (22); N-((1R,4R)-4-aminociclohexil)-4-
 40 (isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (23); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-
 6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (24); ((1R,4R)-4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-
 carboxamido)ciclohexil)carbamato de metilo (25); ((1S,3S)-3-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-
 carboxamido)ciclopentil)carbamato de metilo (26); (R)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-
 45 il)quinolin-3-carboxamida (27); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (29); N-((R)-2-fluoro-3-
 hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxipropil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (30); (R)-4-((1-(2,2-
 difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (33);
 (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (34); N-(3-
 hidroxibutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (36); 4-(etilamino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-
 6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (38); N-((1S,3 S)-3-hidroxyciclobutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-
 50 il)quinolin-3-carboxamida (39); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-
 carboxamida (40); N-(2-(3,3-difluoro-1-hidroxyciclobutil)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-
 carboxamida (42); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)quinolin-3-carboxamida (43); 4-
 (isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (44); N-(3,3-difluoropropil)-4-
 (isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (45); N-((1R,3R)-3-acetamidociclobutil)-4-(isopropilamino)-
 55 6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (46); ((1R,3R)-3-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-
 carboxamido)ciclobutil)carbamato de metilo (47); 4-(isopropilamino)-N-(3-(metilamino)-3-oxopropil)-6-(1H-pirazol-4-
 il)quinolin-3-carboxamida (48); N-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-
 carboxamida (49); 4-(isopropilamino)-N-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (50);
 N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (51); 4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-
 60 N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (52); 4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(3-
 hidroxibutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (53-54); 4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-
 (3,3,3-trifluoropropil)quinolin-3-carboxamida (55); N-(2-ciclopropiletil)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-
 il)quinolin-3-carboxamida (56); N-((1R,3R)-3-acetamidociclobutil)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-
 65 il)quinolin-3-carboxamida (57); ((1R,3R)-3-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-
 carboxamido)ciclobutil)carbamato de metilo (58); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-7-metil-6-(1H-pirazol-4-
 il)quinolin-3-carboxamida (59); N-((1R,3R)-3-hidroxyciclobutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-

carboxamida (60); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (62); 4-((2,2-difluoroetil) amino)-N-(2-morfolinoetil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (63); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (64-65); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(3-(metilamino)-3-oxopropil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (66); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(3,3-difluoropropil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (67); 4-((2,2-difluoroetil) amino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)quinolin-3-carboxamida (68); 6-(6-cianopiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (69); 6-(6-fluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (70); 6-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (71); 6-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (72); 6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (73); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinolin-3-carboxamida (74); N-(2-ciclopropiletil)-4-((2,2-difluoroetil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (75); N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (77); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)quinolin-3-carboxamida (78); 4-(isopropilamino)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il) quinolin-3-carboxamida (79); 4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il) quinolin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de etilo (80); N-(1-(ciclopropanocarbonil) piperidin-4-il)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (81); 4-(isopropilamino)-N-(1-(morfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il) quinolin-3-carboxamida (82); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)quinolin-3-carboxamida (83); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)quinolin-3-carboxamida (84); N-(2-(1-acetilpirrolidin-2-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il) quinolin-3-carboxamida (85); 4-(isopropilamino)-N-(2-(2-oxopiperidin-1-il)etil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (86); N-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (87); 4-(isopropilamino)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (88); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(1-(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)piperidin-4-il)quinolin-3-carboxamida (89); 4-(isopropilamino)-N-(2-morfolin-2-oxoetil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (90); 4-(isopropilamino)-N-(2-metil-1-morfolin-1-oxopropan-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (91); 4-(isopropilamino)-N-(1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (92); N-(2-(1-(ciclopropanocarbonil) pirrolidin-2-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (93); N-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il) quinolin-3-carboxamida (94); 4-(isopropilamino)-N-(3-(metilsulfonamido)propil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (95); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-2-il)etil)quinolin-3-carboxamida (96); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-3-il)etil)quinolin-3-carboxamida (97); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)quinolin-3-carboxamida (98); 4-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (99); 4-(isopropilamino)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (100); N-((1R,4R)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (101); N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (102); N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (103); N-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (104); 4-(isopropilamino)-N-(4-metil-2,5-dioximidazolidin-4-il)metil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (105); N-(2-(1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (106); N-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (107); 4-(metilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (108); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)quinolin-3-carboxamida (109); N-(2-(1H-tetrazol-5-il) etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (110); N-(2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (111); N-(3-(2-aminotiazol-4-il)propil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (112); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piridin-4-il)propil)quinolin-3-carboxamida (113); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piridin-4-il)propil)quinolin-3-carboxamida (114); 4-(ciclopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)quinolin-3-carboxamida (115); 4-(ciclopropilamino)-N-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (116); 4-(ciclopropilamino)-N-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (117); 4-(ciclopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piridin-4-il)propil)quinolin-3-carboxamida (118); N-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)-4-((1-metilciclopropil) amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (119); 4-(ciclopropilamino)-N-(2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (120); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil) amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (121); 4-((1-metilciclopropil) amino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)quinolin-3-carboxamida (122); N-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil)-4-((1-metilciclopropil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (123); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (138); N-isopentil-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (139); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (140); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (141); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (142); N-((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (143); 4-(isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (144); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (145); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (146); N-(2-ciclopropiletil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)amino)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (147); N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (149); N-(3-amino-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (150); 6-(5-cianopiridin-3-il)-N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (151); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-6-(2-cianopiridin-4-il)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (152); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (153); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-cianopiridin-3-il)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (154);

N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (155); 6-(2-cianopiridin-4-il)-N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (157); y (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-3-carboxamida (161).

- 5 Una realización proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona de: 3-(5-isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (124); N-isopropil-3-(5-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (125); 3-(5-isopentil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (126); 1-(4-(5-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (127); N-isopropil-3-(3-(piperidin-2-il)isoxazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (128);
 10 3-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (129); 3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (130); 3-(4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol (131); 1-(3-(4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidín-1-il)etan-1-ona (132); N-isopropil-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (133); 3-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidín-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (134); 1-(4-(4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (135); 3-(4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (136); y N-isopropil-3-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (137).

20 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,6 \mu M$.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,1 \mu M$.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,05 \mu M$.

25 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,025 \mu M$.

Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,015 \mu M$.

30 Una realización proporciona compuestos de Fórmula (I) que tienen valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,01 \mu M$.

Definiciones

Los expertos en la técnica podrán entender más fácilmente las características y ventajas de la invención tras la lectura de la descripción detallada a continuación. Debe apreciarse que determinadas características de la invención que, por motivos de claridad, se han descrito anteriormente y se describirán a continuación en el contexto de realizaciones distintas, pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, las diferentes características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitantes.

40 A menos que se indique específicamente de otro modo en el presente documento, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno/a o a uno/a o más.

45 Como se usa en el presente documento, el término "compuestos" se refiere a al menos uno compuesto. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) incluye un compuesto de Fórmula (I) y dos o más compuestos de Fórmula (I).

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

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

55 A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



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

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br y I.

65

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

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

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

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

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

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

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, grupo metoxi (-OCH₃). Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₃" representa grupos alcoxi con de uno a tres átomos de carbono.

Los términos "fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-). Por ejemplo, "fluoroalcoxi C₁₋₄" pretende incluir grupos fluoroalcoxi C₁, C₂, C₃ y C₄.

El término "espirocicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico unido al resto molecular mediante un átomo de carbono en el anillo cicloalquilo que se comparte con el resto molecular.

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

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de sólidos amorfos o cristalinos. Se puede emplear liofilización para proporcionar los compuestos de Fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

También debe entenderse que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Algunos ejemplos de solvatos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Se conocen en la técnica métodos de solvatación.

Además, los compuestos de Fórmula (I), después de su preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una composición que contiene una cantidad igual o superior al 99 % de un compuesto de Fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que se usa o se formula a continuación como se describe en el presente documento. El presente documento contempla también dichos compuestos de Fórmula (I) "sustancialmente puros" como parte de la presente invención.

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

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención junto con otros principios activos eficaces para actuar como un inhibidor para IRAK4; o eficaz para tratar o prevenir

patologías autoinmunitarias y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide; o eficaz para tratar el cáncer.

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

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

UTILIDAD

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

Por consiguiente, pueden usarse compuestos de Fórmula (I) en un método para tratar afecciones asociadas con la modulación de la actividad cinasa y, particularmente, la inhibición selectiva de la actividad IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras cinasas de la familia Pelle. Dichas afecciones pueden incluir enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1 en las que los niveles de citocinas se modulan como consecuencia de la señalización intracelular. Además, los compuestos de Fórmula (I) tienen selectividad ventajosa para la actividad de IRAK-4, preferentemente de al menos 20 veces a más de 1000 veces más selectivos.

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

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

Más particularmente, los compuestos de la invención pueden usarse en un método para tratar afecciones o enfermedades específicas que incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el hospedador, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, paludismo cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de reabsorción ósea, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque

séptico y shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa debida a lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo la infección con hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, CRS o neoplasia maligna y herpes; accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por accidente cerebrovascular, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona de lesión por isquemia y reperfusión, incluyendo lesión por isquemia cerebral y reperfusión debida a accidente cerebrovascular y lesión por isquemia cardíaca y reperfusión debida a infarto de miocardio. Otro método preferido de tratamiento es aquel en el que la afección es mieloma múltiple.

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden inhibir la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles, tales como prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. Por consiguiente, las afecciones adicionales asociadas a IRAK-4 pueden incluir edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, cefalea, dolor provocado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también pueden usarse en métodos de tratamiento de infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitación, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la inmunodeficiencia canina.

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

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos que pueden usarse en métodos para tratar tales afecciones, que comprenden administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades.

Los métodos para tratar afecciones asociadas a la cinasa IRAK-4 pueden comprender administrar compuestos de Fórmula (I) solos o junto con cada uno de otro y/u otros agentes terapéuticos útiles para tratar dichas afecciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir también una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades asociadas con IRAK-4.

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

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean combinados con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference* (PDR) como se determina de otro modo por un experto en la técnica. Dichos otro u otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes, de manera simultánea con o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que pueden ser útiles en métodos para tratar afecciones asociadas a la cinasa IRAK-4, incluyendo enfermedades mediadas por el receptor de la familia TLR e IL-1 como se han descrito anteriormente.

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

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

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diferentes factores incluidos dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos portadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos distintos además del agente activo, incluyéndose tales ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores implicados en su selección se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición (1985).

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

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

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, una suspensión o un líquido. Preferentemente, la composición farmacéutica se fabrica en forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad concreta del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero se puede determinar usando métodos de rutina.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, suministrarse por vía oral mediante cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Las preparaciones orales de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, troscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a administración oral se pueden preparar de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a administración oral. Para proporcionar preparaciones farmacéuticamente de sabor agradable, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado de agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes, emolientes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar tanto sin recubrir como recubierto mediante técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o para retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tubo gastrointestinal, manteniendo de este modo los efectos del principio activo durante un periodo más prolongado. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los materiales retardantes de ejemplo, incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa y acetato butirato de celulosa.

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

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

- 10 Una suspensión acuosa se puede preparar, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa, incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitol polioxietilenado; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tales como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborífero; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.
- 15
- 20

- 25 Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de Fórmula (I) en un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tales como, por ejemplo, cera de abeja; parafina dura; y alcohol cetílico. Para proporcionar una suspensión oleosa de sabor agradable, se pueden añadir al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento, y/o al menos un agente saborífero a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tales como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.
- 30

- 35 Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de Fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión; y/o al menos un conservante. Los agentes de dispersión, agentes humectantes y agentes de suspensión son como se han definido anteriormente. Los conservantes de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes saboríferos; y agentes colorantes.

- 40 Una emulsión de al menos un compuesto de Fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden los compuestos de Fórmula (I) puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa se puede proporcionar por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante, esta puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el uno o más emulsionantes, con o sin uno o más estabilizantes forman lo que se denomina cera emulsionante y la cera, junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente saborífero, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizantes de la formulación para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárilico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.
- 45
- 50
- 55

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

- 65 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o

gránulos estériles, usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados, para su uso en las formulaciones para la administración oral o usando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o

5 diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también mediante inyección en forma de una composición con portadores adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización en codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir Tween 80).

10 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos

15 sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

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

20 combinación para formar una microemulsión.

Se puede preparar una suspensión estéril acuosa u oleosa según los métodos actualmente conocidos en la materia. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tales como, por ejemplo, 1,3-butanodiol; y se puede preparar una suspensión oleaginosa

25 estéril con un disolvente o medio de suspensión estéril, no tóxico, aceptable, tales como, por ejemplo, aceites no volátiles estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas farmacéuticas tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado, tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices poliméricas de suministro similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse ventajosamente ciclodextrinas, tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas

30

35

40

describas en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención se pueden procesar de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para la administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a las operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras se pueden preparar además con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como

45

50

agentes humectantes, edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y la pauta posológica para tratar una enfermedad con los compuestos y/o las composiciones de la esta invención dependen de una diversidad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, la pauta posológica puede variar ampliamente, pero se puede determinar de manera rutinaria usando métodos habituales. Puede ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y mucho más preferentemente entre aproximadamente 0,005 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro veces al día. Otras pautas posológicas incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

55

60

Para lograr un fin terapéutico, los compuestos activos de esta invención pueden combinarse con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y, a continuación se

65

comprimen o se encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado de cualquier portador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un artículo manufacturado. Como se usa en el presente documento, un artículo manufacturado puede incluir, pero sin limitación, kits y paquetes. El artículo manufacturado puede comprender: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la
- 15 composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. El prospecto puede indicar que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (tal como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. El artículo manufacturado puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se sitúan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se sitúa dentro o fuera del segundo recipiente. Situado dentro
- 20 del primer y segundo recipientes significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, envío y/o venta individual/a granel. Se pretende que el primer recipiente incluya un frasco, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para un preparado en crema) o cualquier otro recipiente usado

25 para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

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

30 unido físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede estar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto del envase se ubica en el exterior del segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, se prefiere que el prospecto esté unido físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapa u otro método de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin

35 estar unido físicamente.

El prospecto del envase es un rótulo, etiqueta, marcador u otra hoja escrita que proporciona información referente a la composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente. La información citada habitualmente la determinará la agencia reguladora que gobierna el área en la que se va a vender el artículo de fabricación (por ejemplo, the United

40 States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto describe específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse de cualquier material en el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con reverso adhesivo) sobre el cual se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

45 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas formas bien conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos

50 descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y

55 materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de elaboración, se escogen para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe ser fácilmente reconocido por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá

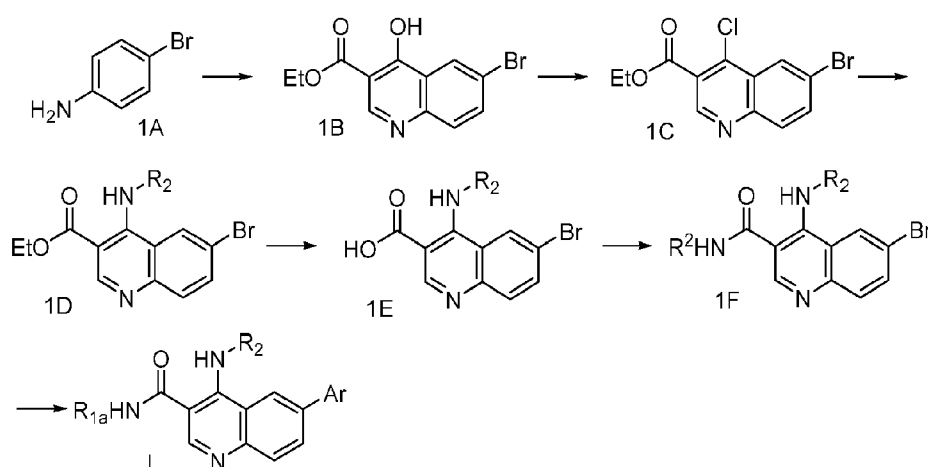
60 que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán muy evidentes para un experto en la técnica y, por lo tanto, deben usarse métodos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra

65 consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente

invención. Una fuente autorizada que describe las numerosas alternativas para el experto capacitado es Greene *et al.* (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley and Sons (1999)).

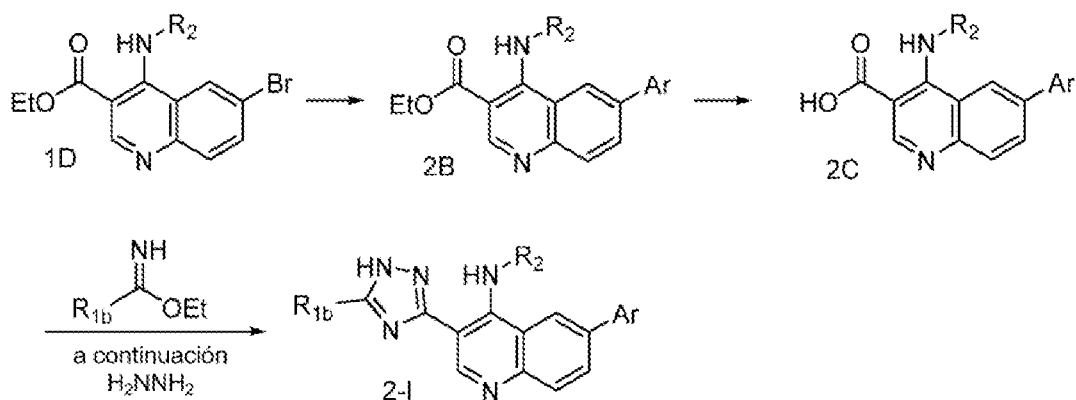
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en los siguientes esquemas. Por ejemplo, en el Esquema 1. La bromoanilina 1A adecuadamente sustituida puede hacerse reaccionar con 2-(etoximetileno)malonato de dietilo en un disolvente, tal como tolueno y, a continuación, se hace reaccionar adicionalmente a temperaturas más altas, tal como a reflujo en difenil éter, para proporcionar el intermedio 6,6 bicíclico 1B. La reacción de 1B con reactivos de cloración, tal como POCl_3 , puede proporcionar derivados tales como 1C. El intermedio 1C puede hacerse reaccionar con una diversidad de aminas en presencia de una base para proporcionar compuestos tales como 1D. El intermedio 1D puede convertirse en el ácido 1E tras reaccionar con una base alcalina, tal como NaOH, en presencia de disolvente y agua. El ácido del intermedio 1E puede convertirse en la amida 1F mediante la reacción con una diversidad de aminas usando condiciones estándar de formación de enlaces amida. Finalmente, los compuestos de fórmula general I se pueden preparar a partir de 1F, tras la reacción con una diversidad de reactivos de acoplamiento cruzado, tales como ácidos y ésteres borónicos, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base.

ESQUEMA 1



También pueden prepararse determinados compuestos de Fórmula I como se describe en el Esquema 2. Utilizando el intermedio 1D, el compuesto puede hacerse reaccionar con diversos reactivos de acoplamiento cruzado para formar intermediarios tales como 2B. La funcionalidad éster en 2B puede convertirse en ácido usando técnicas de saponificación estándar ($\text{LiOH}/\text{THF}/\text{agua}$) para proporcionar el ácido 2C. A continuación, el intermedio 2C puede hacerse reaccionar con diversos imidatos en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como Bop para proporcionar un producto acoplado que a continuación se hace reaccionar con hidrazina para proporcionar el análogo de 1,2,4-triazol 2-I.

ESQUEMA 2

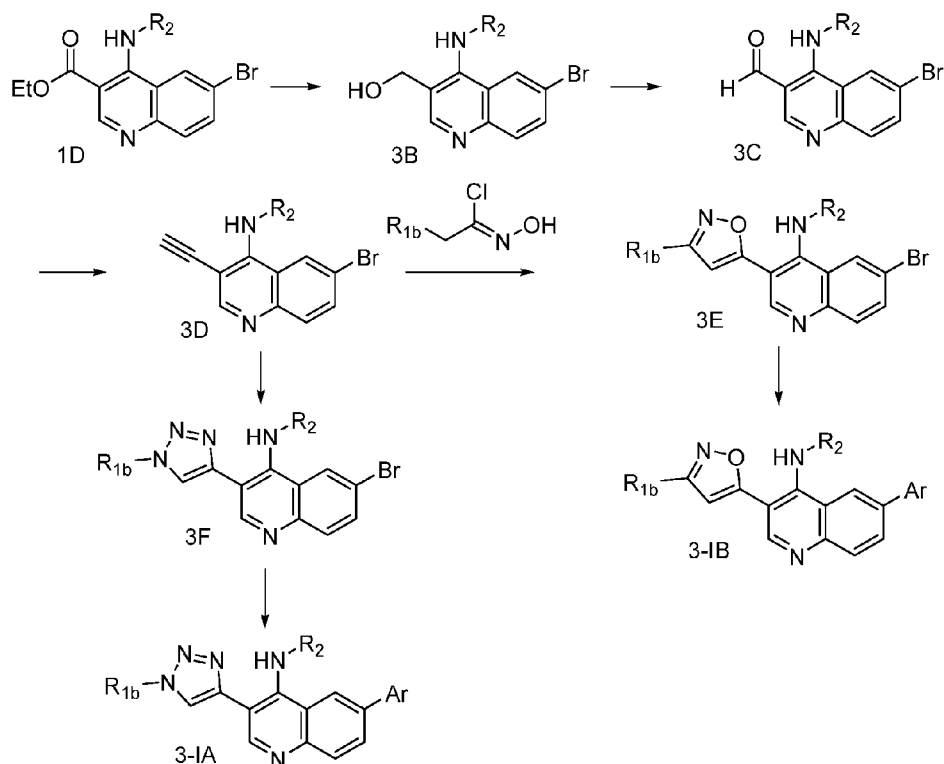


También pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula I como se describe en el Esquema 3. Utilizando 1D como punto de partida, la funcionalidad éster puede convertirse en el intermedio de alcohol 3B tras la reacción con un agente reductor tal como DIBAL-H. El aldehído 3C puede obtenerse después de la oxidación y se puede transformar adicionalmente en el alquino 3D. Este intermedio de alquino puede servir como punto de partida para diversos heterociclos tales como isoxazoles y triazoles. Por ejemplo, 3D puede hacerse reaccionar con un cloruro de hidroxilimidoilo para formar el intermedio de isoxazol 3E que puede hacerse reaccionar además con reactivos de

acoplamiento cruzado para producir compuestos de fórmula general I (anotados como 3-IB en el Esquema 3). Además, el alquino 3D puede hacerse reaccionar con diversas alquilazidas para formar intermedios de 1,2,3-triazol tal como 3F. Una reacción adicional de 3F con reactivos de acoplamiento cruzado de arilo puede proporcionar compuestos adicionales de fórmula general I (anotados como 3-IA en el Esquema 3).

5

ESQUEMA 3



10 Ejemplos

Los compuestos de la presente invención y los productos intermedios usados en la preparación de compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos mostrados en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, pero están destinados a demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, generalmente están disponibles comercialmente, o se informan en la bibliografía química, o pueden prepararse usando procedimientos descritos en la bibliografía química. La invención se define además en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que los Ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que más bien está definida por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

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

La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice previamente cargados usando un aparato de cromatografía a presión intermedia Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. El análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) preparativa se realizó usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similares) de un tamaño adecuado a la cantidad de material que se está separando, generalmente, eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % o al 0,1 %, o acetato de amonio 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que debe lograrse. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

ABREVIATURAS

ac.	acuoso/a
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio
salmuera	cloruro de sodio acuoso saturado
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPF	1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
g	gramo o gramos
h	hora u horas
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	Cromatografía líquida-espectroscopía de masas
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MPLC	cromatografía de líquidos de media presión
MTBE	metil t-butil éter
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NH ₄ OAc	acetato de amonio
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II)
TEA	trietaolamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Métodos de HPLC y LC/MS:

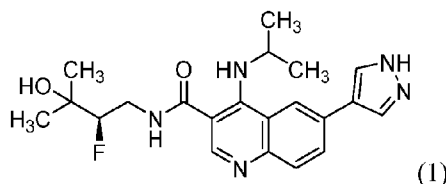
- 5 Método A: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, a continuación una retención de 0,75 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 10 Método B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, a continuación una retención de 0,75 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,0 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 15 Método C: Sunfire C18 3,5 µm 3 x 150 mm; Tiempo de gradiente: 12 min, retención durante 3 minutos; Caudal = 1 ml/min; Disolvente A = MeCN al 5 %-agua al 95 %-TFA al 0,05 %; Disolvente B = MeCN al 95 %-agua al 5 %-TFA al 0,05 %; % inicial de B = 10; % final de B = 100.
- 20 Método D: Supelco Ascentis Express C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 90:10 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 35 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos, a continuación una retención de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 4 ml/min.
- 25 Método E: Waters Sunfire C18 3,5 µm 4,6 x 150 mm; Tiempo de gradiente: 4 min; Caudal = 1 ml/min; Disolvente A = MeOH al 10 %-agua al 90 %-H₃PO₄ al 0,2 %; Disolvente B = MeOH al 90 %-agua al 10 %-H₃PO₄ al 0,2 %; % inicial de B = 15; % final de B = 100.
- 30 Método F: Xbridge Ph 3,5 µm 4,6 x 150 mm; Tiempo de gradiente: 12 min, Caudal = 1 ml/min; Disolvente A = MeCN al 5 %-agua al 95 %-TFA al 0,05 %; Disolvente B = MeCN al 95 %-agua al 5 %-TFA al 0,05 %; % inicial de B = 10; % final de B = 100.
- 35 Método G: Supelco Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: 2:98 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 98:2 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos; Flujo: 1,1 ml/min.
- Método H: Supelco Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Fase móvil A: 1 ml/min; Disolvente A = MeCN al 5 %-agua al 95 %-TFA al 0,05 %; Disolvente B = MeCN al 95 %-agua al 5 %-TFA al 0,05 %; % inicial de B = 10; % final de B = 100. 1,1 ml/min.
- 40 Método I: Waters Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 1 ml/min; Disolvente A = MeCN

al 5 %-agua al 95 %-NH₄OAc 10 mM; Disolvente B = MeCN al 95 %-agua al 5 %-NH₄OAc 10 mM; 0,8 ml/min.

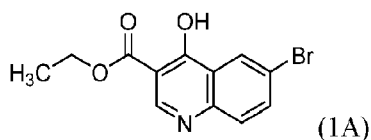
Método J: Xbridge Phenyl 3,5 u 3 x 150 mm; Tiempo de gradiente: 12 min, retención durante 3 minutos; Caudal = 1 ml/min; Disolvente A = MeCN al 5 %-agua al 95 %-TFA al 0,05 %; Disolvente B = MeCN al 95 %-agua al 5 %-TFA al 0,05 %; % inicial de B = 10; % final de B = 100.

EJEMPLO 1

(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida

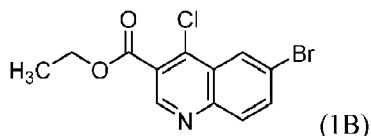


Intermedio 1A: 6-Bromo-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo



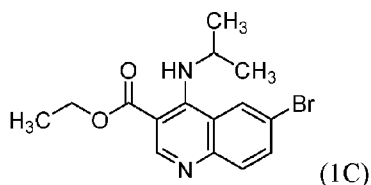
Una mezcla de 4-bromoanilina (20 g, 116 mmol) y 2-(etoximetileno) malonato de dietilo (27,7 g, 128 mmol) tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 10 min y se concentró. Se añadió difenil éter (50 ml) y la mezcla se calentó a 250 °C durante 45 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó minuciosamente con éter para proporcionar 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (29 g, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color beige claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Intermedio 1B: 6-Bromo-4-cloroquinolin-3-carboxilato de etilo



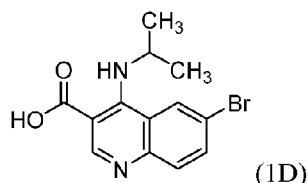
Se añadió N,N-dimetilanilina (0,246 g, 2,026 mmol) a una mezcla agitada de 6-bromo-4-hidroxiquinolin-3-carboxilato de etilo (0,6 g, 2,026 mmol) y POCl₃ (0,19 ml, 2,026 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice/hexano-EtOAc, gradiente de 100:0 a 0:100) para proporcionar 6-bromo-4-cloroquinolin-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 78 % de rendimiento). LCMS m/z 316,0 (M+2).

Intermedio 1C: 6-Bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxilato de etilo



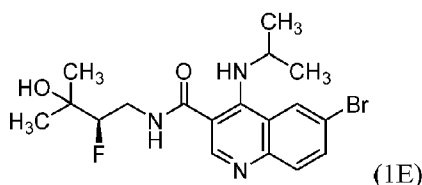
Una mezcla de propan-2-amina (0,094 g, 1,59 mmol), 6-bromo-4-cloroquinolin-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,59 mmol) y TEA (0,222 ml, 1,59 mmol) en MeCN (5 ml) se calentó a 90 °C con agitación en un vial cerrado herméticamente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice/hexano-EtOAc, gradiente de 100:0 a 0:100) para proporcionar 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxilato de etilo (390 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,11 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,20, 8,9 Hz, 1H), 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,30-4,37 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 9H).

Intermedio 1D: Ácido 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxílico:



A una solución de 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxilato de etilo (1 g, 2,97 mmol) en THF/agua (15 ml) se le añadió LiOH (0,142 g, 5,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con una solución 1,5 N de HCl. Los sólidos se recogieron, se lavaron con agua y se secaron. El material se usó sin purificación adicional (850 mg, 88 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,88 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 1,33 (s, 6H). LCMS m/z 311,0 (M+2).

Intermedio 1E: (R)-6-bromo-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida



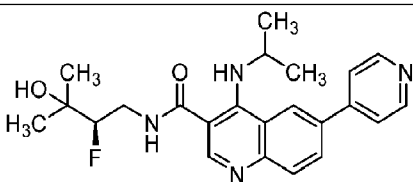
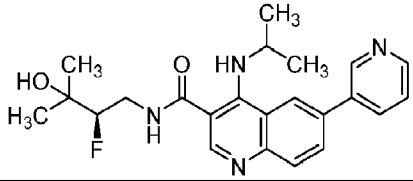
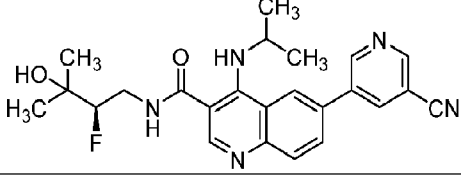
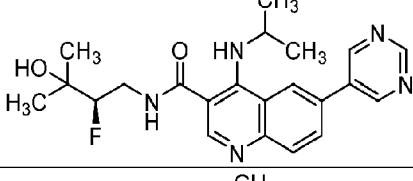
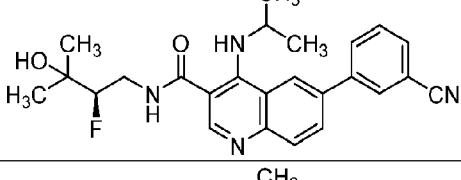
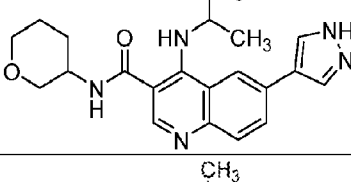
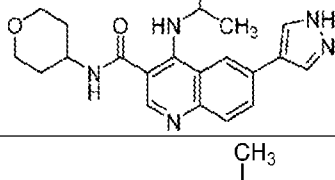
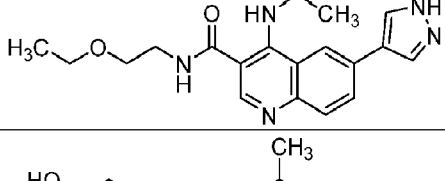
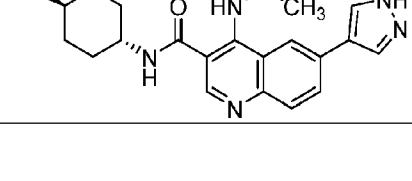
A una solución de ácido 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxílico (500 mg, 1,617 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,847 ml, 4,85 mmol) seguido de HATU (615 mg, 1,617 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min y, a continuación, se añadió (R)-4-amino-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (196 mg, 1,617 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 3,5 % en cloroformo) para proporcionar (R)-6-bromo-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (360 mg, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,81-8,70 (m, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,46-4,26 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,81-3,61 (m, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,21 (dd, J = 6,0, 2,0 Hz, 6H), 1,19-1,15 (m, 6H); LCMS: MS m/z 414,4 (M+1).

Ejemplo 1:

Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,06 mg, 4,37 μmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (15,41 mg, 0,052 mmol), (R)-6-bromo-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (18 mg, 0,044 mmol) y carbonato de sodio (13,88 mg, 0,131 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,15 ml) se agitó a 90 °C en un vial cerrado herméticamente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se recogió en DCM (0,5 ml), se añadió TFA (0,1 ml), y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (2,3 mg 13 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,85 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,01 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H), 4,36 (dd, J = 8,4, 49,8 Hz, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,26 (d a, J = 3,5 Hz, 6H), 1,17 (d a, J = 5,9 Hz, 6H); LCMS m/z 400,2 (M+H); Tr de HPLC 0,90 min, Condiciones B.

Los Ejemplos en la Tabla 1 se prepararon usando los métodos descritos para el Ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados.

TABLA 1

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
2		0,69	B	411,3
3		0,94	B	411,2
4		1,54	G	436,2
5		1,29	G	412,2
6		1,81	G	435,2
8		1,11	B	380,1
9		0,95	A	380,2
10		1,06	A	368,2
11		1,15	A	394,3

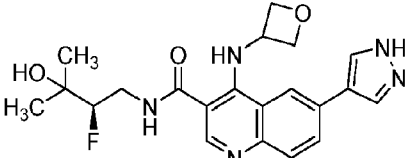
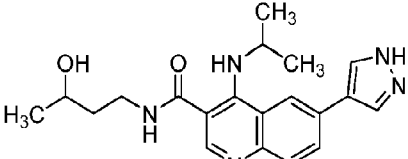
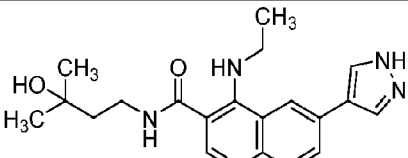
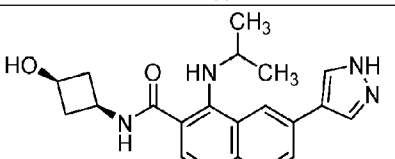
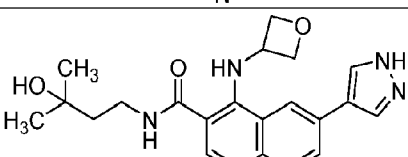
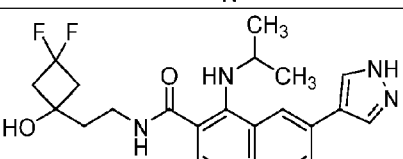
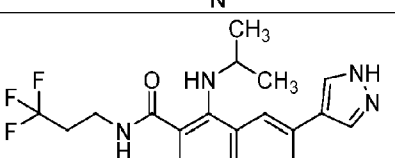
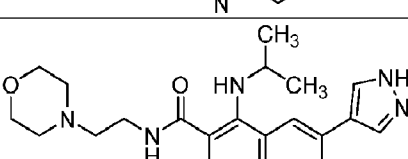
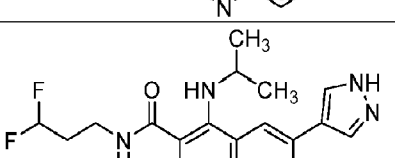
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
12		1,01	A	394,1
13		0,86	A	368,2
14		0,87	A	377,2
15		1,31	B	366,1
17		0,95	A	382,1
18		0,92	A	354,2
19		0,93	B	382,2
20		0,73	B	396,1
21		0,92	A	380,4

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
22		0,70	A	377,3
23		0,85	B	393,1
24		1,01	B	435,4
25		1,11	A	450,9
26		1,04	A	437,3
27		0,82	B	386,2
29		0,72	B	295,9
30		0,72	B	416,2
33		0,77	B	488,2

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
34		0,77	A	414,3
36		0,88	A	368,2
38		1,07	A	368,3
39		0,78	A	366,1
40		1,00	B	395,9
42		4,73	C	430,10
43		1,16	B	392
44		0,66	B	409,3
45		1,28	A	373,9

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
46		0,85	A	407,2
47		1	A	423,2
48		0,73	B	381
49		0,91	A	395
50		1,04	A	421,3
51		1,37	A	364,2
52		1,2	A	430,2
53		1,06	B	416
54		1,42	B	414,1

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
55		1,3	B	439,9
56		1,29	B	412,2
57		0,83	B	455,3
58		1,09	A	471,1
59		1,17	A	396,1
60		0,93	B	366
62		0,98	B	404,1
63		0,56	B	431,2

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
64		0,95	B	390,1
65		1,22	B	388,1
66		0,63	B	403,1
67		1,13	A	395,9
68		1,25	A	414,1
69		1,16	B	418
70		1,2	B	411,3
71		1,27	B	425,3
72		1,2	B	411,2

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
73		1,32	B	429,1
74		0,82	B	409,2
75		1,3	A	386,2
77		1,13	A	421
78		1,1	A	470,1
79		1,03	A	457,3
80		1,26	A	451,1
81		1,2	A	447,2
82		1,11	B	491,9

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
83		1,18	B	489
84		1,16	B	520,3
85		1	B	435
86		1,16	A	420,9
87		1,08	A	428
88		1,02	A	402,1
89		1,36	B	539,1
90		0,72	B	422,9
91		0,83	B	451

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
92		0,86	B	428,9
93		1,14	B	461,1
94		0,73	B	457
95		0,91	A	431
96		0,97	A	392,9
97		0,97	A	392,9
98		1,14	A	401,1
99		3,54	J	339,90
100		1,19	A	458,3

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
101		1,11	A	445,2
102		0,74	A	390,3
103		0,94	A	404,3
104		0,72	A	391
105		0,69	B	422,2
106		0,93	B	392,1
107		0,88	A	442,3
108		0,52	A	268,2
109		1,01	A	401,2

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
110		0,7	B	392,2
112		1,09	A	456,1
113		0,72	B	436,3
114		1,1	A	415,2
115		1,13	A	399,1
116		0,82	A	440
117		1,02	A	455,2
118		0,9	B	413,1
119		0,74	B	469,2

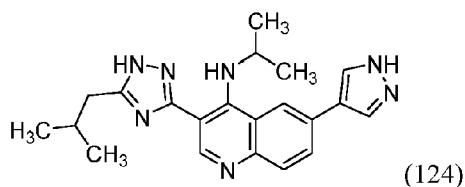
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
120		0,9	A	454,3
121		0,93	B	412,1
122		0,67	B	413,3
123		0,97	A	440,3

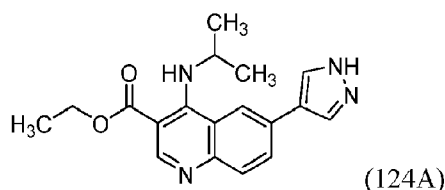
EJEMPLO 124

3-(5-isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina

5



Intermedio 124A: 4-(Isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxilato de etilo

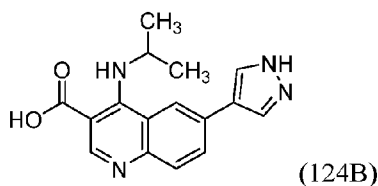


10

Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,281 g, 0,40 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 4,08 mmol), 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxilato de etilo (1,35 g, 4 mmol) y carbonato de sodio (1,27 g, 12 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,15 ml) se agitó a 90 °C en un vial cerrado herméticamente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con DCM para dar 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxilato de etilo (660 mg, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,00 (d, *J* = 0,73 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79-7,94 (m, 4H), 4,44-4,59 (m, 1H), 4,41 (c, *J* = 7,09 Hz, 2H), 1,37-1,50 (m, 9H). LCMS *m/z* 325,2 (M+H).

20

Intermedio 124B: Ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxílico



Una mezcla de 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxilato de etilo (660 mg, 2,04 mmol) y NaOH 1 N (3 ml, 3,0 mmol) en dioxano (9 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó y se concentró para proporcionar ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxílico, HCl, cloruro de sodio 1,5 (850 mg, 99 % de rendimiento). LCMS m/z 297,2 (M+H).

Ejemplo 124:

Se añadió 4-metilmorfolina (45,2 mg, 0,45 mmol) a una mezcla agitada de 3-metilbutanimidato de etilo, HCl (22,2 mg, 0,13 mmol), HCl del ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxílico, cloruro de sodio (35 mg, 0,089 mmol) y hexafluorofosfato de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfonio (V) (59,4 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, después de lo cual a la mezcla se le añadió hidrazina (200 µl, 6,4 mmol) y se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se sometió a HPLC preparativa (columna ODS/agua-MeOH-TFA, gradiente de 90:10:0,1 a 10:90:0,1) para proporcionar 3-(5-isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina, TFA (7 mg, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ 9,01 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,20 (dq, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 5,7 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LCMS m/z 376,0 (M+H).

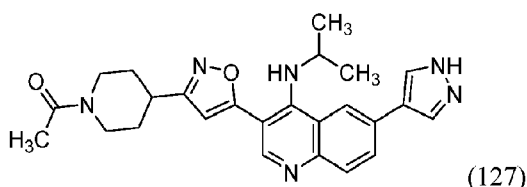
Los Ejemplos en la Tabla 2 se prepararon usando los métodos descritos para el Ejemplo 124 usando los materiales de partida apropiados.

TABLA 2

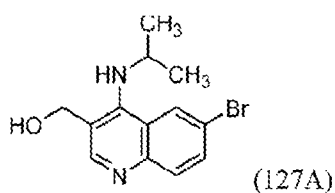
Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
125		4,82	C	362,0
126		5,76	C	390,2

EJEMPLO 127

1-(4-(5-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ona

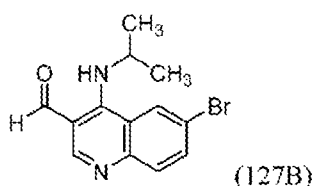


Intermedio 127A: (6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-il)metanol



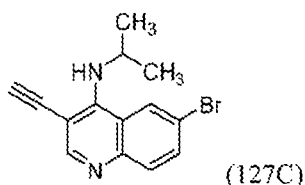
A una solución de 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxilato de etilo (320 mg, 0,95 mmol) en DCM (12 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DIBAL-H (2,94 ml, 2,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 40 min, a continuación se calentó lentamente a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió a 0 °C con la adición de HCl 1 M. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. A continuación, la capa acuosa se neutralizó con Na₂CO₃ sólido a pH ~7 y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-il)metanol (140 mg, 50 % de rendimiento). LCMS m/z 297,0 (M+2).

Intermedio 127B: 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carbaldehído



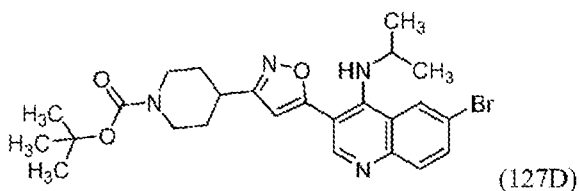
Una solución agitada de 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-il)metanol (140 mg, 0,47 mmol) en THF anhidro (12 ml) se trató con dióxido de manganeso (206 mg, 2,37 mmol). La mezcla se dejó en agitación a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y los sólidos se aclararon dos veces con THF y una vez con DCM. El filtrado combinado y los enjuagues se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40 %/hexanos) para proporcionar 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carbaldehído. LCMS m/z 295,0 (M+2).

Intermedio 127C: 6-bromo-3-etinil-N-isopropilquinolin-4-amina



A una mezcla de 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-carbaldehído (120 mg, 0,41 mmol) y carbonato de potasio (175 mg, 1,27 mmol) en metanol anhidro (6 ml) a 5 °C se le añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (2,12 g, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El análisis por LCMS detectó el aldehído de partida y el pico del producto. La mezcla se enfrió a 5 °C y se trató de nuevo con carbonato de potasio (32 mg) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,12 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas más. El análisis por LC-MS mostró una conversión parcial. A la solución se le añadió otro conjunto de K₂CO₃ y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,12 ml). Después de agitar durante 6 h a temperatura ambiente, ~90 % de conversión por LCMS. El disolvente se eliminó y la reacción se suspendió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó, a continuación se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-40 %/hexanos) para proporcionar 6-bromo-3-etinil-N-isopropilquinolin-4-amina (90 mg, 76 % de rendimiento). LCMS m/z 291,0 (M+2).

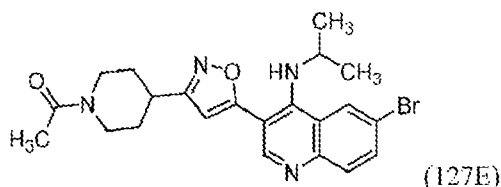
Intermedio 127D: 4-(5-(6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una mezcla en agitación de 4-(cloro(hidroxiimino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25,9 mg, 0,1 mmol) y 6-bromo-3-etinil-N-isopropilquinolin-4-amina (19 mg, 0,07 mmol) en dicloroetano (2 ml) se le añadió TEA (0,037 ml, 0,26 mmol). El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 35 min, a continuación

a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó dos veces con agua, una vez con una solución de amoníaco a pH 8 y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. LCMS m/z 516,8 (M+2).

5 Intermedio 127E: 1-(4-(5-(6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etanona



10 A una mezcla de 4-(5-(6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 0,05 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió TFA (0,3 ml, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló para determinar la finalización por HPLC-MS. Los componentes de reacción volátiles se eliminaron en un barrido de nitrógeno y el residuo se disolvió de nuevo en DCM (1,5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió TEA (0,054 ml, 0,39 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,078 ml, 0,078 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min. La reacción se interrumpió con unas gotas de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua, a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 1-(4-(5-(6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etanona (13 mg, 59 % de rendimiento). LCMS m/z 459,2 (M+2).

Ejemplo 127:

20 Una mezcla de 1-(4-(5-(6-bromo-4-(isopropilamino)quinolin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etanona (12 mg, 26,2 µmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,8 mg, 37 µmol) y fosfato de potasio (2 M) (0,033 ml, 65,6 µmol) en DMF (1,5 ml) se purgó con N₂ durante 3 min antes de añadir complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (1,5 mg, 1,8 µmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente a través de HPLC preparativa. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s a, 2H), 8,21 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,41 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 3,89 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,92 (s a, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,26-1,14 (m, 6H). LCMS m/z 445,3 (M+H). Tr de HPLC 1,2 min, Condiciones B.

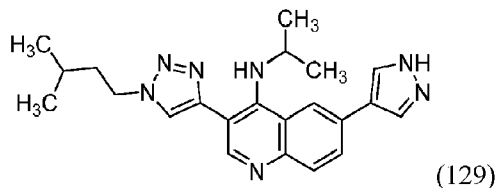
30 Los Ejemplos en la Tabla 3 se prepararon usando los métodos descritos para el Ejemplo 127 usando los materiales de partida apropiados.

TABLA 3

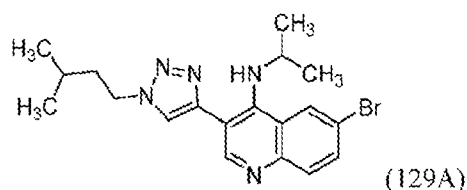
Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
128		1,2	B	445

EJEMPLO 129

3-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina



Intermedio 129A: 6-bromo-3-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilquinolin-4-amina



En un vial cerrado herméticamente, una mezcla de 1-azido-3-metilbutano (12,2 mg, 0,11 mmol), 6-bromo-3-etinil-N-isopropilquinolin-4-amina (24 mg, 0,08 mmol), ascorbato de sodio (3,3 mg, 0,017 mmol) y sulfato de cobre (II) (1,33 mg, 8,3 μ mol) se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió otro conjunto de ascorbato de sodio (3,3 mg, 0,017 mmol) y sulfato de cobre (II) (1,33 mg, 8,3 μ mol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 7 horas, momento en el que la reacción se determinó completa por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución turbia se lavó con agua dos veces y una vez con salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto se usó directamente en la siguiente etapa (13 mg, 39 % de rendimiento). LCMS (m/z 404,0 ($M+2$)).

Ejemplo 129:

Una mezcla de 6-bromo-3-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilquinolin-4-amina (12 mg, 0,03 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (14 mg, 0,05 mmol) y fosfato de potasio (2 M, 0,037 ml, 0,075 mmol) en DMF (6 ml) se purgó con N_2 durante 3 min antes de añadir complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (1,7 mg, 2,1 μ mol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. El producto se purificó directamente a través de HPLC preparativa para proporcionar 3-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (6,2 mg, 51 % de rendimiento). 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,68 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,49 (t a, J = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 1,81 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,15 (d a, J = 6,2 Hz, 6H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LCMS m/z 390,1 ($M+H$). Tr de HPLC 1,3 min, Condiciones B.

Los Ejemplos en la Tabla 4 se prepararon usando los métodos descritos para el Ejemplo 129 usando los materiales de partida apropiados.

TABLA 4

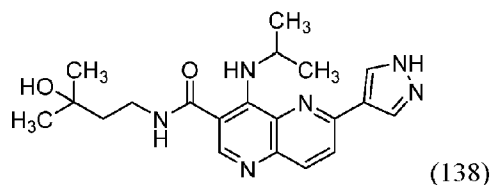
Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
130		1,3	B	374,3
131		0,87	B	378,2
132		1,01	A	417,2
133		0,72	B	403,2

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
134		0,92	B	439,1
135		1,1	B	445,1
136		1,12	B	417
137		1,05	A	426,2

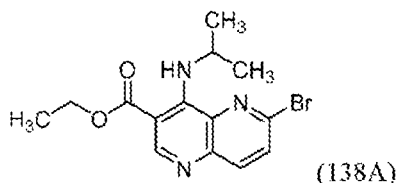
EJEMPLO 138

5 N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida



Intermedio 138A: 6-Bromo-4-(isopropilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo

10



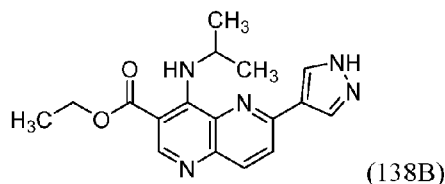
Una mezcla de 6-bromopiridin-3-amina (4,7 g, 27,2 mmol) y 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (12,92 g, 59,8 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 10 min, se concentró y se añadió difenil éter (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 250 °C durante 30 min más. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter y se filtró. La torta de filtro se lavó minuciosamente con éter. El sólido se trituró con metanol para proporcionar una mezcla de 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color gris (1,9 g). Esta mezcla se suspendió en POCl₃ (15 ml, 161 mmol), se calentó a 90 °C durante 1 h y se concentró. El residuo se trituró con hexanos-éter. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (15 ml), se añadieron isopropilamina (2,33 ml, 27,2 mmol) y TEA (4 ml, 28,7 mmol), y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se concentró, se solubilizó en cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. Este producto se recrystalizó en metanol para proporcionar agujas de color pardo brillantes, una mezcla de aprox. 10:1 de los dos productos regioméricos 6-bromo-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo y 6-bromo-4-(isopropilamino)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (combinados 1 g). Una porción de esta se recrystalizó adicionalmente en DMF dando una mezcla de aprox. 95:5 del principal: secundario. Las aguas madre (aprox. 5:1) se sometieron a HPLC preparativa

(columna ODS/agua-MeOH-TFA, gradiente de 90:10:0,1 a 10:90:0,1) para proporcionar 2 productos isoméricos enumerados a continuación en el orden de elución:

Isómero A: (19 mg). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,04 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,43 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,47-1,40 (m, 9H).

Isómero B: (122 mg). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,06 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,61 (spt, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,49 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Intermedio 138B: 4-(Isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo

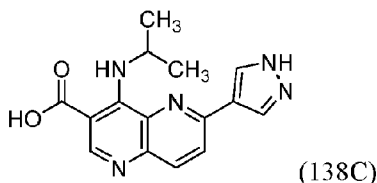


Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (40 mg, 0,057 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (162 mg, 0,55 mmol), 6-bromo-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (124 mg, 0,367 mmol) y carbonato de sodio (117 mg, 1,1 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,15 ml) se agitó a 75 °C en un vial cerrado herméticamente durante 15 h y a continuación a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto en bruto se sometió a HPLC preparativa (columna ODS/agua-MeOH-TFA, gradiente de 90:10:0,1 a 10:90:0,1) para proporcionar dos productos isoméricos enumerados a continuación en el orden de elución:

Isómero A, sal TFA (3 mg, 1,9 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 9,23 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,49 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,59 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LCMS m/z 326,0 ($\text{M}+\text{H}$).

Isómero B, TFA (125 mg, 0,284 mmol, 78 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,91 (sept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,49 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,58 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Intermedio 138C: Ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxílico, HCl



Una mezcla de 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo, TFA (125 mg, 0,284 mmol) y NaOH 1 N (1422 μl , 1,42 mmol) en dioxano (9 ml) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó y se concentró para proporcionar ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxílico, HCl. LCMS m/z 298,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 138:

Una mezcla de ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxílico, HCl, cloruro de sodio (20 mg, 0,03 mmol), 4-amino-2-metilbutan-2-ol (4,17 mg, 0,04 mmol), BOP (27,5 mg, 0,062 mmol) y TEA (22 μl , 0,16 mmol) en 0,5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se sometió a HPLC preparativa (columna ODS/agua-MeOH-TFA, gradiente de 90:10:0,1 a 10:90:0,1) para proporcionar N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida, TFA (2,5 mg, 15 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,94-8,04 (m, 5H), 5,99-5,70 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,64-1,40 (m, 6H), 1,29 (s, 6H). LCMS m/z 383,1 ($\text{M}+\text{H}$). Tr de HPLC 4,21 min, Condiciones C.

Los Ejemplos en la Tabla 5 se prepararon usando los métodos descritos para el Ejemplo 138 usando los materiales de partida apropiados.

TABLA 5

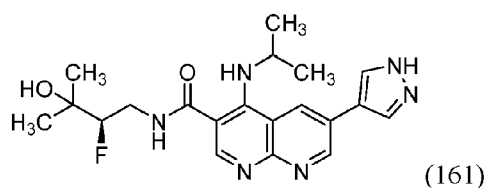
Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
139		1,53	A	367,0
140		0,87	B	369,0
141		0,93	B	401,2
142		1,21	B	393,2
143		0,76	B	367,2
144		0,99	A	410,2
145		3,94	J	394,20
146		1,26	A	394,1
147		1,42	B	409,1

(continuación)

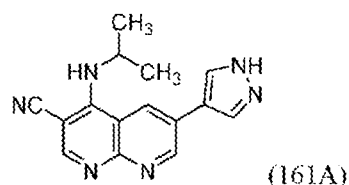
Ej. N.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
149		1,40	A	365,0
150		0,77	A	382,1
151		1,54	B	400,9
152		1,43	A	472,0
153		0,73	B	447,3
154		1,34	A	472,1
155		1,25	B	436,1
157		1,51	B	401,2

EJEMPLO 161

5 (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-3-carboxamida

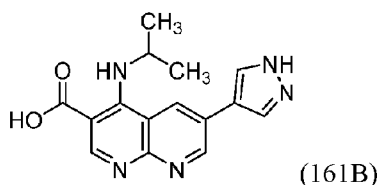


Intermedio 161A: 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-3-carbonitrilo



Una mezcla de 6-bromo-4-(isopropilamino)-1,8-naftiridin-3-carbonitrilo (0,36 g, 1,236 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,436 g, 1,484 mmol), fosfato de potasio tribásico (1,236 ml, 2,473 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,050 g, 0,062 mmol) en THF (6 ml) se purgó con N_2 y se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 65 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexanos/acetato de etilo, gradiente de 100:0 a 0:100) para proporcionar la mezcla de Boc-pirazol y de-boc 4-(6-ciano-5-(isopropilamino)-1,8-naftiridin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 43 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

Intermedio 161B: Ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, TFA



Una mezcla de 4-(6-ciano-5-(isopropilamino)-1,8-naftiridin-3-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,2 g, 0,529 mmol) y KOH 2 M (2,64 ml, 5,29 mmol) en dioxano (6 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. Se añadió más cantidad de KOH 2 M (2,64 ml, 5,29 mmol) y se agitó a 95 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1 N y se concentró. El material bruto se purificó usando HPLC preparativa (Phen Luna Axia C18 5 μ ; Columna de 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 10 % de B al 100 % de B durante 10 min + 2 min de retención al 100 % de B, donde A = 10:90:0,1 de MeOH- H_2O -TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH- H_2O -TFA) para proporcionar ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, TFA (0,12 g, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,2 Hz, 6H). Un protón se superpone con el pico de agua. LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 298,2.

Ejemplo 161:

Una solución de ácido 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, TFA (15 mg, 0,036 mmol), amina, BOP (16,1 mg, 0,036 mmol) y trietilamina (0,015 ml, 0,109 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente a través de HPLC preparativa para proporcionar (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-3-carboxamida (5 mg, 34 % de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,87-8,78 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s a, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47-4,28 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 6,0, 2,3 Hz, 6H), 1,18 (d a, J = 7,3 Hz, 6H). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 401,3

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ilustrados, a continuación, se han realizado con compuestos de la invención.

Ensayo de inhibición de IRAK4

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen final del ensayo fue de 30 μl preparado

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

Ensayo de sangre completa de IRAK4

La sangre completa humana que contiene el anticoagulante ACD-A se sembró en una placa de 384 pocillos (25 µl/pocillo) y se incubó con compuestos durante 60 minutos a 37 °C en una incubadora de CO₂ al 5 %. La sangre se estimuló con un agonista de TLR2, concentración final de 10 µg/ml de ácido lipoteicoico (Invivogen, San Diego, CA) en 25 µl de RPMI (Gibco) durante 5 horas en una incubadora de CO₂ al 5 %. Al final de la incubación, las placas se centrifugaron a 2300 rpm durante 5 minutos. Los sobrenadantes se recogieron y se analizaron para determinar los niveles de IL-6 mediante el ensayo de perlas de citometría de flujo (BD Biosciences, San Jose, CA).

TABLA A

Datos de inhibición de IRAK4		
N.º de Ejemplo	Cl ₅₀ de IRAK4 (µM)	CE ₅₀ de sangre completa (µM)
1	0,0026	0,501
2	0,0259	-
3	0,0462	-
4	0,2959	-
5	0,0317	-
6	0,1448	-
8	0,0241	-
9	0,0233	-
10	0,0150	2,256
11	0,0095	1,672
12	0,2948	-
13	0,0883	-
14	0,0141	0,868
15	0,0077	0,675
17	0,0080	0,936
18	0,0280	-
19	0,0948	-
20	0,0489	-
21	0,1136	-
22	0,0075	6,449
23	0,0072	1,697
24	0,0077	0,584
25	0,0033	1,280
26	0,0123	1,456
27	0,0089	2,818
29	0,0217	-
30	0,0242	-
33	0,1566	-
34	0,0098	0,544
36	0,0137	0,759
38	0,0492	-
39	0,0386	-
40	0,0335	-
42	0,0025	0,396
43	0,0146	0,549
44	0,0097	1,193
45	0,0091	0,350
46	0,0066	2,105
47	0,0091	0,868
48	0,0307	-
49	0,0298	-
50	0,0327	-

(continuación)

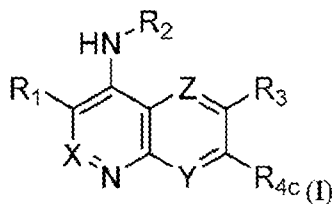
Datos de inhibición de IRAK4		
N.º de Ejemplo	CI ₅₀ de IRAK4 (µM)	CE ₅₀ de sangre completa (µM)
51	0,0045	0,699
52	0,0239	-
53	0,0326	-
54	0,0176	-
55	0,0531	-
56	0,0197	-
57	0,0226	-
58	0,0299	-
59	0,0160	4,740
60	0,0380	-
62	0,0223	-
63	0,0344	-
64	0,0280	-
65	0,0152	2,199
66	0,0607	-
67	0,0229	-
68	0,0351	-
69	0,1306	-
70	0,1192	-
71	0,3071	-
72	0,1759	-
73	0,0512	-
74	0,1242	-
75	0,0201	-
77	0,0099	0,788
78	0,0168	1,357
79	0,0057	0,618
80	0,0130	1,320
81	0,0117	1,401
82	0,0090	0,455
83	0,0245	-
84	0,0171	1,173
85	0,0207	-
86	0,0286	-
87	0,0068	0,458
88	0,0185	1,520
89	0,0328	-
90	0,0344	-
91	1,8128	-
92	0,0322	-
93	0,0293	-
94	0,0095	2,237
95	0,0105	3,223
96	0,0114	1,279
97	0,0097	2,085
98	0,0042	0,607
99	0,2639	-
100	0,0045	-
101	0,0041	0,447
102	0,0230	-
103	0,0110	2,716
104	0,0354	-
105	0,3376	-
106	0,1176	-
107	0,0210	3,767
108	0,5538	-
109	0,0044	2,366
110	0,2115	-
112	0,0043	2,733

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4		
N.º de Ejemplo	CI ₅₀ de IRAK4 (µM)	CE ₅₀ de sangre completa (µM)
113	0,0058	1,628
114	0,0091	1,738
115	0,0044	1,098
116	0,0437	-
117	0,0049	5,190
118	0,0108	3,153
119	0,0032	1,180
120	0,0087	6,042
121	0,0027	0,686
122	0,0025	1,273
123	0,0041	0,606
124	0,1068	-
125	0,0836	-
126	0,0344	-
127	0,0067	1,168
128	0,0048	0,758
129	0,0012	1,428
130	0,0060	1,886
131	0,0078	0,713
132	0,0029	0,799
133	0,0029	0,779
134	0,0063	0,981
135	0,0031	0,603
136	0,0114	5,086
137	0,0388	-
138	0,0027	0,058
139	0,0027	0,272
140	0,0048	0,137
141	0,0014	0,040
142	0,0064	0,138
143	0,0072	1,382
144	0,0040	0,285
145	0,0242	-
146	0,0898	-
147	0,9004	-
149	0,0027	0,175
150	0,0054	0,153
151	1,2754	-
152	0,0780	-
153	0,0316	-
154	0,0927	-
155	0,0033	0,502
157	0,2796	-
161	1,2058	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal del mismo, en donde:

X es CR_{4a};

Y es CR_{4b} o N;

Z es CR_{4d} o N; siempre que cero o 1 de Y y Z sea N;

R₁ es:

(i) -C(O)NHR_{1a}; o

(ii) isoxazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_{1b};

R_{1a} es hidrógeno, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂(hidroximetilciclopropilo), -CH₂(hidroximetiloxetanilo), -CH₂(isoxazolilo), -CH₂(oxazolilo), -CH₂(dioxidotetrahidrotiofenilo), -CH₂(dioxidotetrahidrotiopiranilo), -CH₂(dioxidotiormofolinilo), -CH₂(metildioxoimidazolidinilo), -CH₂(triazolilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂CH₂(difluor, hidroxiciclobutilo), -CH₂CH₂(ciclopropilo), -CH₂CH₂(dioxidotetrahidrotiopiranilo), -CH₂CH₂(dioxidotiormofolinilo), -CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CH₂(morfolinilo), -CH₂CH₂(oxadiazolilo), -CH₂CH₂(piperidinilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂CH₂((ciclopropanocarbonil)pirrolidinilo), -CH₂CH₂(acetilpirrolidinilo), -CH₂CH₂(tetrazolilo), -CH₂CH₂(triazolilo), -CH₂CH₂C(O)(pirrolidinilo), -CH₂CH₂CH₂(imidazolilo), -CH₂CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂CH₂(aminotiazolilo), -CH₂C(O)(morfolinilo), -C(CH₃)₂C(O)(morfolinilo), -CH(CH₂CH₂OH)(ciclopropilo), tetrahidropiranilo o un grupo cíclico seleccionado de cicloalquilo C₃₋₆, azetidino, piperidinilo y piridinilo, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado de -OH, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)OCH₂CH₃, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₂CF₃, -C(O)(ciclopropilo), -C(O)(morfolinilo), -CH₂(piridinilo), -S(O)₂(piridinilo), morfolinilo y triazolilo;

R_{1b} es -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂(ciclopropilo), acetilazetidino, difluoroetilazetidino, piperidinilo, acetilpiperidinilo o metilpirrolidinilo;

R₂ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, ciclopropilo, metilciclopropilo, difluorociclobutilo, oxetanilo o difluoroetilpirazolilo;

R₃ es fenilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, piridinonilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -CH₃ y -CN;

R_{4a} es hidrógeno;

R_{4b} es hidrógeno;

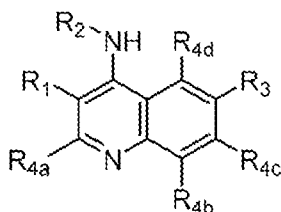
R_{4c} es hidrógeno o -CH₃; y

R_{4d} es hidrógeno.

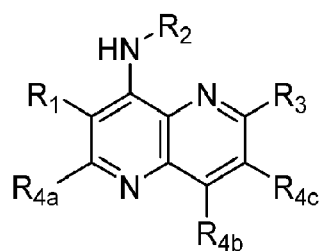
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde:

R₁ es -C(O)NHR_{1a}.

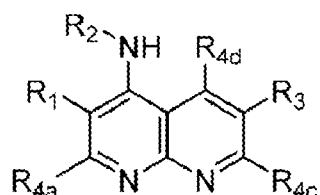
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula:



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



6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde dicho compuesto es: (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (1); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-4-il)quinolin-3-carboxamida (2); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-3-il)quinolin-3-carboxamida (3); (R)-6-(5-cianopiridin-3-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (4); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(pirimidin-5-il)quinolin-3-carboxamida (5); (R)-6-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (6); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)quinolin-3-carboxamida (8); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)quinolin-3-carboxamida (9); N-(2-etoxietil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (10); N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (11); N-(1-ciclopropil-3-hidroxipropil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (12); (R)-N-(4-hidroxibutan-2-il)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (13); 4-(isopropilamino)-N-(oxazol-5-ilmetil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (14); N-isopentil-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (15); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (17); 4-(isopropilamino)-N-(2-metoxietil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (18); N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (19); N-((3-hidroximetil)oxetan-3-il)metil-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (20); N-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (21); N-((4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (22); N-((1R,4R)-4-aminociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (23); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (24); ((1R,4R)-4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamido)ciclohexil)carbamato de metilo (25); ((1S,3S)-3-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamido)ciclopentil)carbamato de metilo (26); (R)-4-(etilamino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (27); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (29); N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((2-hidroxipropil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (30); (R)-4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (33); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (34); N-(3-hidroxibutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (36); 4-(etilamino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (38); N-((1S,3S)-3-hidroxiciclobutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (39); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(oxetan-3-ilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (40); N-(2-(3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (42); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)quinolin-3-carboxamida (43); 4-(isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (44); N-(3,3-difluoropropil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (45); N-((1R,3R)-3-acetamidociclobutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (46); ((1R,3R)-3-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamido)ciclobutil)carbamato de metilo (47); 4-(isopropilamino)-N-(3-(metilamino)-3-oxopropil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (48); N-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (49); 4-(isopropilamino)-N-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (50); N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (51); 4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (52); 4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-N-(3-hidroxibutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (53-54); 4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)quinolin-3-carboxamida (55); N-(2-ciclopropiletil)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (56); N-((1R,3R)-3-acetamidociclobutil)-4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (57); ((1R,3R)-3-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamido)ciclobutil)carbamato de metilo (58); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-7-metil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (59); N-((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-

carboxamida (60); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (62); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(2-morfolinoetil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (63); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (64-65); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(3-(metilamino)-3-oxopropil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (66); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-N-(3,3-difluoropropil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (67); 4-((2,2-difluoroetil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)quinolin-3-carboxamida (68); 6-(6-cianopiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (69); 6-(6-fluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (70); 6-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (71); 6-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (72); 6-(2,6-difluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)quinolin-3-carboxamida (73); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)quinolin-3-carboxamida (74); N-(2-ciclopropiletil)-4-((2,2-difluoroetil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (75); N-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (77); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)quinolin-3-carboxamida (78); 4-(isopropilamino)-N-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (79); 4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamido)piperidin-4-carboxilato de etilo (80); N-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (81); 4-(isopropilamino)-N-(1-(morfolin-4-carbonil)piperidin-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (82); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)quinolin-3-carboxamida (83); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(1-(piridin-3-ilsulfonil)piperidin-4-il)quinolin-3-carboxamida (84); N-(2-(1-acetilpirrolidin-2-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (85); 4-(isopropilamino)-N-(2-(2-oxopiperidin-1-il)etil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (86); N-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (87); 4-(isopropilamino)-N-(2-(metilsulfonil)etil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (88); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(1-((3,3,3-trifluoropropil)sulfonil)piperidin-4-il)quinolin-3-carboxamida (89); 4-(isopropilamino)-N-(2-morfolin-2-oxoetil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (90); 4-(isopropilamino)-N-(2-metil-1-morfolin-1-oxopropan-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (91); 4-(isopropilamino)-N-(1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (92); N-(2-(1-(ciclopropanocarbonil)pirrolidin-2-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (93); N-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (94); 4-(isopropilamino)-N-(3-(metilsulfonamido)propil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (95); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-2-il)etil)quinolin-3-carboxamida (96); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-3-il)etil)quinolin-3-carboxamida (97); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)quinolin-3-carboxamida (98); 4-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (99); 4-(isopropilamino)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (100); N-((1R,4R)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (101); N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (102); N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (103); N-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (104); 4-(isopropilamino)-N-((4-metil-2,5-dioximidazolidin-4-il)metil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (105); N-(2-(1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (106); N-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (107); 4-(metilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (108); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(piridin-4-il)etil)quinolin-3-carboxamida (109); N-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (110); N-(2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (112); N-(3-(2-aminotiazol-4-il)propil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (113); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piridin-4-il)propil)quinolin-3-carboxamida (114); 4-(ciclopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)quinolin-3-carboxamida (115); 4-(ciclopropilamino)-N-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (116); 4-(ciclopropilamino)-N-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (117); 4-(ciclopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(piridin-4-il)propil)quinolin-3-carboxamida (118); N-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etil)-4-((1-metilciclopropil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (119); 4-(ciclopropilamino)-N-(2-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)etil)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (120); 4-(R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-((1-metilciclopropil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (121); 4-((1-metilciclopropil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(2-(piridin-3-il)etil)quinolin-3-carboxamida (122); N-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)metil)-4-((1-metilciclopropil)amino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-carboxamida (123); 3-(5-isobutil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (124); N-isopropil-3-(5-propil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (125); 3-(5-isopentil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (126); 1-(4-(5-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (127); N-isopropil-3-(3-(piperidin-2-il)isoxazol-5-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (128); 3-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (129); 3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (130); 3-(4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol (131); 1-(3-(4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidín-1-il)etan-1-ona (132); N-isopropil-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (133); 3-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidín-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (134); 1-(4-(4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (135); 3-(4-(4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (136); N-isopropil-3-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-6-(1H-pirazol-4-il)quinolin-4-amina (137); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (138); N-isopentil-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (139); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-

carboxamida (140); (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (141); 4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (142); N-((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (143); 4-(isopropilamino)-N-(2-morfolinoetil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (144); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
5 (isopropilamino)-6-(piridin-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (145); N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (146); N-(2-ciclopropiletil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)amino)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (147); N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (149); N-(3-amino-3-metilbutil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (150);
10 6-(5-cianopiridin-3-il)-N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (151); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-6-(2-cianopiridin-4-il)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (152); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(piridin-3-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (153); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-6-(5-cianopiridin-3-il)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (154); N-((1R,4R)-4-acetamidociclohexil)-4-(isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (155); 6-(2-cianopiridin-4-il)-N-(2-ciclopropiletil)-4-(isopropilamino)-1,5-naftiridin-3-carboxamida (157); o (R)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-4-
15 (isopropilamino)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-3-carboxamida (161).

7. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en terapia.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o sal del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, una
25 enfermedad autoinmunitaria o cáncer.

10. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso
30 sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a la criopirina, síndrome periódico asociado al receptor del TNF, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Still de aparición en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.