

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 436**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04	(2006.01)	A61P 13/10	(2006.01)	A61P 37/02	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)	A61P 15/00	(2006.01)		
C07D 519/00	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 19/00	(2006.01)		
A61P 1/02	(2006.01)	A61P 21/00	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 5/00	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)		
A61P 7/00	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2015** **E 20211096 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024** **EP 3805233**

54 Título: **Enantiómeros (R) y (S) de n-(5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-carboxamida como inhibidores de IRAK4 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

13.01.2014 IN 158CH2014
20.06.2014 IN 3000CH2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2024

73 Titular/es:

AURIGENE ONCOLOGY LIMITED (100.0%)
39-40 KIADB Industrial Area, Electronic City
Phase II, Hosur Road
Bangalore 560100, IN

72 Inventor/es:

GUMMADI, VENKATESHWAR, RAO y
SAMAJDAR, SUSANTA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 975 436 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

Enantiómeros (R) y (S) de n-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-carboxamida como inhibidores de IRAK4 para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a compuestos que son útiles para el tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias asociadas con la quinasa asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK) y más particularmente a compuestos que modulan la función de IRAK-4. La invención también proporciona compuestos de la presente invención para uso métodos del tratamiento de enfermedades asociadas con IRAK-4.

Antecedentes de la invención

- 10 La Quinasa 4 Asociada al Receptor de Interleucina 1 (IL-1) (IRAK-4) es una enzima serina/treonina quinasa que desempeña un papel esencial en la transducción de señales por receptores de Toll/IL-1 (TIR). Las diversas enzimas IRAK son componentes clave en las vías de transducción de señales mediadas por el receptor de interleucina 1 (IL-1R) y receptores tipo Toll (TLR) (Janssens, S et al. Mol. Cell. 11, 2003, 293-302). Existen cuatro miembros en la familia de IRAK de mamíferos: IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M e IRAK-4. Estas proteínas se caracterizan por un dominio de muerte
- 15 N-terminal típico que media la interacción con proteínas adaptadoras de la familia MyD88 y un dominio de quinasa ubicado centralmente. Se ha mostrado que las proteínas de IRAK, así como también MyD88, desempeñan un papel en la transducción de señales diferentes de aquellas que se originan de receptores IL-1R, inclusive señales provocadas por la activación de receptores de IL-18 (Kanakaraj et al. J. Exp. Med. 189(7), 1999, 1129-38) y receptores de LPS (Yang et al., J. Immunol. 163, 1999, 639-643). De los cuatro miembros en la familia de IRAK de mamíferos, la
- 20 IRAK-4 se considera que es la "IRAK maestra". Bajo condiciones de sobreexpresión, todas las IRAK pueden mediar la activación del factor nuclear-kB (NF-kB) y cascadas de señalización de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) inducida por estrés. Sin embargo, solo se ha mostrado que la IRAK-1 y la IRAK-4 tienen actividad de quinasa activa. Mientras la actividad de la quinasa IRAK-1 podría ser prescindible para su función en la activación de NF-kB inducida por IL-1 (Kanakaraj et al., J. Exp. Med. 187(12), 1998, 2073-2079) y (Xiaoxia Li et al. Mol. Cell. Biol. 19(7), 1999, 4643-4652), la IRAK-4 requiere su actividad de quinasa para la transducción de señales [(Li S et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8), 2002, 5567-5572) y (Lye, E et al, J. Biol. Chem. 279(39); 2004, 40653-8). Dado el papel central de la IRAK4 en la señalización tipo Toll/IL-1R y la protección inmunológica, los inhibidores de IRAK4 han sido
- 25 implicados como productos terapéuticos valiosos en enfermedades inflamatorias, sepsis y trastornos autoinmunes (Wietek C et al, Mol. Interv. 2: 2002, 212-215).
- 30 Los ratones que carecen de IRAK-4 son viables y muestran la supresión completa de la producción de citocinas inflamatorias en respuesta a IL-1, IL-18 o LPS (Suzuki et al. Nature, 416(6882), 2002, 750-756). Similarmente, los pacientes humanos que carecen de IRAK-4 están gravemente inmunocomprometidos y no responden a estas citocinas (Medvedev et al. J. Exp. Med., 198(4), 2003, 521-531 y Picard et al. Science 299(5615), 2003, 2076-2079). Los ratones con reemplazo génico ("knock-in") que contienen IRAK4 inactiva fueron completamente resistentes al choque inducido por lipopolisacáridos y CpG (Kim TW et al. J. Exp. Med 204, 2007, 1025-36) y (Kawagoe T et al. J. Exp. Med. 204(5): 2007, 1013-1024) y se ilustró que la actividad de quinasa IRAK4 es esencial para la producción de citocinas, la
- 35 activación de MAPK y la inducción de genes regulados por NF-kB en respuesta a ligandos de TLR (Koziczak-Holbro et al. J. Biol. Chem. 282(18): 2007;13552-13560). La inactivación de la quinasa IRAK4 (IRAK4 KI) en ratones conduce a la resistencia a EAE debido a una reducción en las células inflamatorias infiltrantes en el SNC y la producción reducida de IL-17 mediada por células T CD4+ específica para antígenos (Kirk A et al. The Journal of Immunology, 183(1), 2009, 568-577).

Las estructuras cristalinas revelaron que la IRAK-4 contiene cualidades estructurales características tanto de serina/treonina como de tirosina quinasas, así como también atributos novedosos adicionales, que incluyen el residuo "gatekeeper" de tirosina único. El análisis estructural de IRAK-4 reveló la similitud fundamental con la familia de

45 quinasas; la hendidura de unión de ATP interpuesta entre una ordenación bilobular. El lóbulo N-terminal consiste principalmente en una lámina beta antiparalela de cinco cadenas retorcida y una hélice alfa, y el lóbulo C-terminal más grande contiene predominantemente hélice alfa. Sin embargo, la estructura revela pocas cualidades únicas para la quinasa IRAK-4, que incluyen una hélice alfa adicional desde la extensión N-terminal en el lóbulo N-terminal, un bucle más grande entre las hélices alfa-D y alfa-E, y una hélice alfa G movida significativamente, así como también sus bucles contiguos. El sitio de unión de ATP en IRAK-4 no tiene un bolsillo profundo en la parte posterior, sino que tiene un bolsillo frontal destacado. Este bolsillo de unión con una forma única proporciona una excelente oportunidad para diseñar inhibidores de IRAK-4.

- El desarrollo de inhibidores de la quinasa IRAK-4 ha generado varias clases novedosas de agentes aglutinantes de proteínas los cuales incluyen amidas de tiazol y piridina (George M Buckley, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(11), 2008, 3211-3214), aminobencimidazoles (Powers JP, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(11), 2006, 2842-2845), imidazo[1,2-a]piridinas (Buckley GM, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(11), 2008, 3656-3660) y (Buckley G, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(11), 2008, 3291-3295), imidazo[1,2-b]piridinas y bencimidazol-indazoles (documentos WO2008030579; WO2008030584). Aparentemente, todos éstos aún están en la etapa preclínica temprana. El documento WO2010/071819 describe derivados heterocíclicos bicíclicos para el tratamiento de la diabetes y
- 55

enfermedades metabólicas relacionadas. El documento WO2013/042137 describe compuestos inhibidores de quinasa heterociclos bicíclicos como inhibidores de IRAK4.

A pesar de varias descripciones sobre diferentes inhibidores de quinasas, sin embargo, con el aumento en el número de pacientes afectados por enfermedades mediadas por enzimas quinasas, parece haber una necesidad insatisfecha de fármacos más nuevos que puedan tratar estas enfermedades de manera más efectiva. Aún existe la necesidad de inhibidores de quinasa más nuevos que incluyan inhibidores de múltiples quinasas, los cuales pueden ser útiles adicionalmente en el tratamiento de trastornos debidos a variaciones en la actividad de varias quinasas y que poseen un papel más amplio. También pueden ser útiles como parte de otros regímenes terapéuticos para el tratamiento de trastornos, solos o en combinación con compuestos de proteína quinasa muy conocidos por un experto en la técnica.

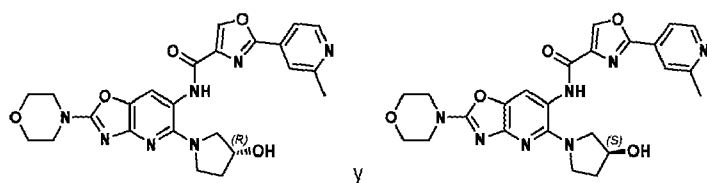
Objetivos de la invención

Un objetivo en este documento es proporcionar compuestos de heterociclilo bicíclicos como se define en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como inhibidores de quinasa, particularmente inhibidores de IRAK4.

Otro objetivo más es proporcionar derivados de heterociclilo bicíclicos como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento y prevención de enfermedades o trastornos, en particular sus usos en enfermedades o trastornos donde existe una ventaja en la inhibición de una enzima quinasa, más particularmente la enzima IRAK4.

Resumen de la invención

En un aspecto de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la pureza del compuesto es al menos 95% según se determina mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Más particularmente, la invención se refiere a los compuestos heterociclilos bicíclicos definidos anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables, como medicamento, mediante la inhibición de IRAK o IRAK4 u otras quinasas relacionadas.

Los derivados de heterociclilo bicíclicos de la presente invención poseen un papel terapéutico de inhibición de IRAK o IRAK4 u otras quinasas relacionadas útiles en el área de enfermedades y/o trastornos que incluyen, pero no están limitados a cánceres, enfermedades y/o trastornos alérgicos, enfermedades y/o trastornos autoinmunes, enfermedades y/o trastornos inflamatorios y/o afecciones asociadas con inflamación y dolor, enfermedades proliferativas, trastornos hematopoyéticos, malignidades hematológicas, trastornos óseos, enfermedades y/o trastornos de fibrosis, trastornos metabólicos, enfermedades y/o trastornos musculares, enfermedades y/o trastornos respiratorios, enfermedades y/o trastornos pulmonares, enfermedades de desarrollo genético y/o, enfermedades y/o trastornos neurológicos y neurodegenerativos, neuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas, enfermedades y/o trastornos cardiovasculares, vasculares o cardíacos, enfermedades y/o trastornos oftálmicos/oculares, reparación de heridas, infección y enfermedades virales. Por lo tanto, la inhibición de una o más de las quinasas tendría múltiples indicaciones terapéuticas.

Descripción detallada de la invención

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que aquel entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece el contenido presentado en este documento. Como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado con el propósito de facilitar el entendimiento de la presente invención.

Las formas singulares “un”, “uno, una”, “el, la” comprenden referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se utiliza en este documento, el término “que incluye” así como también otras formas, tales como “incluyen”, “incluye” e “incluido” no es limitante.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos o composiciones que son tolerables fisiológicamente y que no producen típicamente una reacción adversa alérgica o similar, que incluye, pero no está limitada a, malestar gástrico o mareo cuando se administran a un mamífero.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a un producto obtenido por medio de la reacción del compuesto de la presente invención con un ácido o una base adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas adecuadas tales como sales de Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn y Mn; los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencensulfonato, 4-metilbencenosulfonato o p-toluenosulfonato, y similares. Ciertos compuestos de la invención (compuesto de la fórmula (I)) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varias bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina o metformina. Las sales de bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o zinc.

Como se utiliza en este documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tal como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tal como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite) y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizadores y conservadores. Los ejemplos de vehículos, estabilizadores y adyuvantes se mencionan en la bibliografía como, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

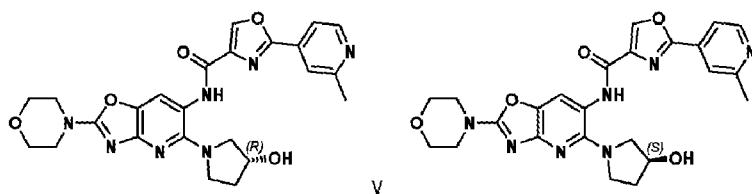
El término "tratamiento"/"tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, que incluye: (a) Inhibir la enfermedad, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o (b) Aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos y/o (c) aliviar o suprimir una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.

Como se utiliza en este documento, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para prevenir el comienzo de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes o impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Como se utiliza en este documento, "prevenir", "previniendo" y "prevención" también incluyen retardar el comienzo de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y reducir el riesgo de un sujeto para adquirir una enfermedad.

Como se utiliza en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y mucho más preferiblemente a un humano.

Como se utiliza en este documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que es efectiva en la producción de la respuesta terapéutica deseada en un paciente particular que padece una enfermedad o trastorno mediado por enzimas quinasas, particularmente una enzima IRAK o IRAK4. Particularmente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye la cantidad de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se administra, que induce una modificación positiva en la enfermedad o trastorno que se va a tratar o que es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando en un sujeto. Con respecto a la cantidad terapéutica del compuesto, también se puede considerar la cantidad del compuesto utilizado para el tratamiento de un sujeto la cual es suficientemente baja para evitar efectos secundarios indebidos o graves, dentro del alcance del juicio médico acertado. La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto se variará con la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando o previniendo, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, la edad y condición física del usuario final, el compuesto específico que se emplea y el vehículo particular farmacéuticamente aceptable que se utiliza.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la pureza del compuesto es al menos 95% según se determina mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

En una realización adicional, un compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento de un trastorno o enfermedad o afección mediada por IRAK4, adecuadamente seleccionado del grupo que consiste en cáncer, un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmune, un trastorno metabólico, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, una condición asociada con la muerte celular, un trastorno óseo destructivo, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática y un trastorno cardiovascular.

De manera adecuada, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un tumor sólido, tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, estómago, vagina, ovarios, tumores gástricos, mama, vejiga, colon, próstata, páncreas, pulmones, cuello uterino, testículos, piel, huesos o tiroides; sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, tumor de cuello y cabeza, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, neoplasia, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, linfomas, de Hodgkin y no de Hodgkin, carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma papilar, seminoma, melanoma; malignidades hematológicas seleccionadas de leucemia, linfoma de células B grandes difusas (DLBCL), DLBCL similar a células B activadas, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma por efusión primario, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia pro-linfocítica de células B, linfoma linfoplasmocitario, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma intravascular de células B grandes, plasmacitoma y mieloma múltiple.

De manera adecuada, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis primaveral, rinitis alérgica, trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, celíaca idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (por ejemplo, que incluye síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios mínimos), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, enfermedad renal de leptospirosis, glaucoma, enfermedad retinal, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, atrofia muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retardo de crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular en conjunción con esclerosis sistémica, miositis de cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolititis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, coleocistitis, rechazo de injerto crónico, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, colitis ulcerativa, vasculitis, vulvitis, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis bullosa adquirida, gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, Síndrome Periódico Asociado con la Criopirina (CAPS) y osteoartritis.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, para uso en el tratamiento de un cáncer, trastorno inflamatorio, enfermedad autoinmune, trastorno metabólico, trastorno hereditario, enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, afección asociada con la muerte celular, trastorno óseo destructivo, agregación de plaquetas inducida por trombina, enfermedad hepática y trastorno cardiovascular.

De manera adecuada, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad de glutamato, hipoxia, epilepsia y enfermedad de injerto contra huésped.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etcétera), también se pueden utilizar otras condiciones experimentales a menos que se establezca de otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o solventes particulares que se utilicen, pero

estas condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica, utilizando procedimientos de optimización rutinarios. Por otra parte, al utilizar los procedimientos descritos en detalle, un experto en la técnica puede preparar compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento. Todas las temperaturas se encuentran en grados Celsius (°C) a menos que se indique de otra manera.

- 5 En una realización adicional, los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen estos compuestos. Por ejemplo, la presente invención también comprende variantes marcadas isotópicamente de la presente invención las cuales son idénticas a aquellas expuestas en este documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos de los compuestos son reemplazados por un átomo que tiene la masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominante que se encuentra usualmente en la naturaleza para el átomo. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal como ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I .
- 10 Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente por medio de los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos posteriormente en este documento, al sustituir un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Ejemplos

Los datos de MS (Masa Espectral) proporcionados en los ejemplos se obtuvieron utilizando los equipos:

- 20 API 2000 LC/MS/MS/Triplecuad,
Agilent (1100) Technologies/LC/MS/DVL/Únicocuad y
Shimadzu LCMS-2020/Únicocuad.

Los datos de RMN proporcionados en los ejemplos se obtuvieron utilizando el equipo - RMN- ^1H : Varian -300, 400 y 600 MHz.

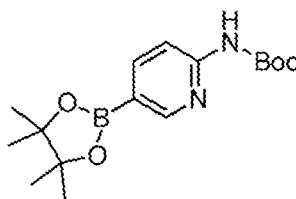
- 25 Las abreviaturas utilizadas en la especificación completa se pueden resumir en este documento a continuación con su significado particular.

- °C (grados Celsius); δ (delta); % (porcentaje); Ac_2O (Anhídrido acético); $(\text{BOC})_2\text{O}$ (anhídrido de Boc); s amplio (Singlete amplio); CDCl_3 (Cloroformo deuterado); $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DCM}$ (Diclorometano); DMF (Dimetilformamida); DMSO (Sulfóxido de dimetilo); DIPEA/DIEA (N,N-Diisopropiletilamina); DAST (Trifluoruro de dietilaminoazufre); DMAP (Dimetilaminopiridina); $(\text{DMSO}-d_6)$ (DMSO Deuterado); d (Doblete); dd (Doblete de dobletes); EDCl.HCl (Hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida); EtOAc (Acetato de etilo); EtOH (Etanol); Fe (Polvo de hierro); g (gramos); H o H_2 (Hidrógeno); H_2O (Agua); HATU (Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio); HOBt (1-Hidroxibenzotriazol); H_2SO_4 (Ácido sulfúrico); HCl (Ácido clorhídrico o Sal de hidrocloreto); h o hr (Horas); Hz (Hertz); HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento); J (Constante de acoplamiento); K_2CO_3 (Carbonato de potasio); KOAc (Acetato de Potasio); KNO_3 (Nitrato de potasio); LiOH (Hidróxido de litio); NaHMDs (Sodiobis(trimetilsilil)amida); $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ (Metanol); mmol (Milimol); M (Molar); ml (Mililitro); mg (Miligramo); m (Multiplete); mm (Milímetro); MHz (Megahertz); MS (ES) (Espectroscopía de masas-electropulverización); min (Minutos); NaH (Hidruro de sodio); NaHCO_3 (Bicarbonato de sodio); Na_2SO_4 (Sulfato de sodio); NH_4Cl (Cloruro de Amonio); N_2 (Nitrógeno); RMN (Espectroscopía de resonancia magnética nuclear); $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (Dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II)); $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Diacetato de paladio); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (Dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II); TA (Temperatura Ambiente); s (Singlete); TBAF (Fluoruro de tetra-n-butilamonio); TEA (Trietilamina); TFA (Ácido trifluoroacético); TLC (Cromatografía en Capa Fina); THF (Tetrahidrofurano); TFA (Ácido trifluoroacético); t (Triplete); y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (Cianuro de Zinc).
- 30
35
40

- 45 Los compuestos de esta invención se pueden hacer por medio de procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en este documento. Se quiere que se entienda que el orden de las etapas en los procesos puede variar, que los reactivos, solventes y condiciones de reacción pueden ser sustituidos por aquellos mencionados específicamente y que los restos vulnerables pueden ser protegidos y desprotegidos, como sea necesario.

Productos intermedios

Producto Intermedio 1: Síntesis de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo



Etapa 1: Preparación de (5-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

5 A una solución de 5-bromopiridin-2-amina (5,0 g, 28,901 mmoles) en DCM (50 mL) se agregó DMAP (5,28 g, 43,351 mmoles) y anhídrido de Boc (7,56 g, 34,682 mmoles) y se agitó a TA durante toda la noche. El solvente se retiró por destilación y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (5,5 g, 69,62 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,327-8,320 (d, 1H), 8,10 (s amplio, 1H), 7,92-7,89 (d, 1H), 7,76-7,73 (dd, 1H), 1,55 (s, 9H). LCMS: m/z: 217,0 (M-Boc)⁺.

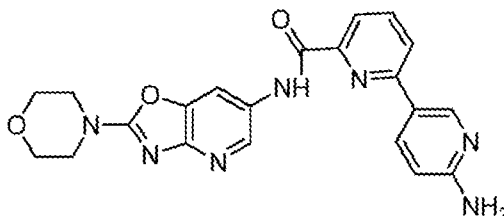
Etapa 2: Preparación de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

10 En un tubo sellado, el (5-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (5,0 g, 0,18315 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,02 g, 23,8 mmoles) y acetato de potasio (5,38 mg, 54,945 mmoles) se recogieron en 1,4-dioxano (50 mL) y se purgaron con argón durante 10 min. Se agregó Pd(dppf)Cl₂ (669 mg, 0,915 mmoles) y se calentó a 100 °C durante 2 h. El solvente se retiró por destilación y se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para
15 obtener el compuesto del título (5,0 g, 85,32 %).

EJEMPLOS

Ejemplo 1 (Referencia)

6'-amino-N-(2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida



20 Etapa 1: Preparación de oxazol[4,5-b]piridin-2-íol

Una solución de 2-aminopiridin-3-ol (5,0 g, 45,45 mmoles) y etil xantato de potasio (8,0 g, 49,99 mmoles) en piridina (50 mL) se calentó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó agua helada y se acidificó con HCl concentrado. El sólido se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 86,95 %).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,24-8,22 (d, 1H), 7,90-7,87 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H). LCMS: m/z: 153,0 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparación de 2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina

30 A una solución agitada de oxazol[4,5-b]piridin-2-íol (3,0 g, 19,73 mmoles) en acetato de etilo (30 mL) se agregó carbonato de potasio (3,81 g, 27,62 mmoles) y yoduro de metilo (3,08 g, 21,71 mmoles) y se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 93,75 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 8,46-8,44 (d, 1H), 7,71-7,68 (d, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 2,81 (s, 3H). LCMS: m/z: 167,0 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparación de 2-morfolinooxazol[4,5-b]piridina

35 A una solución de 2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina (2,0 g, 12,12 mmoles) en THF (5 mL) se agregó morfolina (5 mL) y se calentó a 75 °C durante toda la noche. El solvente se retiró por destilación para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 83,3 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,20-8,10 (d, 1H), 7,80-7,70 (d, 1H), 7,15-7,00 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,63-3,52 (m, 4H). LCMS: m/z: 206,5 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparación de 2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

5 A una solución de 2-morfolinooxazol[4,5-b]piridina (1,0 g, 4,854 mmoles) en ácido acético (10 mL), se agregó ácido nítrico fumante (6 mL) y se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó hielo y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 66,6 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,11-9,10 (d, 1H), 8,567-8,560 (d, 1H), 3,75 (s, 8H). LCMS: m/z: 250,9 (M+1)⁺.

Etapa 5: Preparación de 2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

10 A una solución de 2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (700 mg, 2,8 mmoles) en THF se agregó cloruro de amonio (2,37 g, 44,80 mmoles) en agua (5 mL) y polvo de zinc (1,82 g, 28,0 mmoles) y se agitó a 50 °C durante 1 hora. El catalizador se filtró a través Celite®, se extrajo con DCM (2 X 100 mL) y el solvente se retiró por destilación para obtener el compuesto del título (600 mg, 97,4 %). LCMS: m/z: 221,1 (M+1)⁺.

Etapa 6: Preparación de 6-bromo-N-(2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

15 La solución de 2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (600 mg, 2,727 mmoles), ácido 6-bromopicolínico (661 mg, 3,27 mmoles), EDCI.HCl (797 mg, 4,09 mmoles), HOBT (552 mg, 4,09 mmoles), DIPEA (1,05 g, 8,181 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se paró con agua helada y el compuesto se extrajo en acetato de etilo (2x25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo resultante se filtró por medio del uso de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 y el compuesto se eluyó utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 31,8%).

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): δ 9,79 (s, 1H), 8,46-8,45 (d, 1H), 8,32-8,31 (d, 1H), 8,26-8,23 (d, 1H), 7,82-7,68 (m, 2H), 3,85-3,67 (m, 8H). LCMS: m/z: 405,6 (M+1)⁺.

Etapa 7: Preparación de (6-((2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo

25 A un tubo sellado se agregaron 6-bromo-N-(2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (350 mg, 0,866 mmoles), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (360 mg, 1,126 mmoles) (producto intermedio 1), carbonato de sodio (275 mg, 2,598 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min, se agregó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (31 mg, 0,043 mmoles) y se calentó a 95 °C durante toda la noche. El solvente se retiró por destilación. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (300 mg, 67,11%). LCMS: m/z: 517,7 (M+1)⁺.

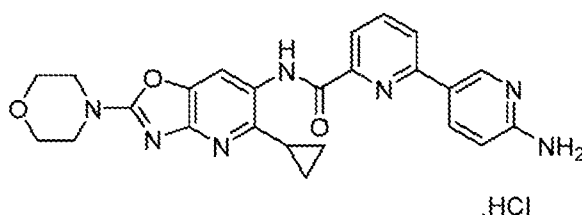
Etapa 8: 6'-amino-N-(2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida

35 Se agregó TFA (5 mL) a la solución de (6-((2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,580 mmoles) en DCM (1 mL) y se agitó a TA durante 1 h. Después de la completación de la reacción, ésta se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (34 mg, 14,05 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,06 (s, 1H), 8,96-8,95 (d, 1H), 8,58-8,44 (d, 1H), 8,44-8,40 (dd, 1H), 8,31-8,30 (d, 1H), 8,11-7,95 (m, 3H), 6,59-6,56 (d, 1H), 6,38 (s, 2H), 3,75-3,66 (m, 8H). LCMS: 98,20 %, m/z = 418,1 (M+1)⁺. HPLC: 98,32 %.

Ejemplo 2 (Referencia)

40 hidrocloreto de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida



Etapa 1: Preparación de 2-amino-6-cloropiridin-3-ol

45 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, el 6-cloro-2-nitropiridin-3-ol (35 mg, 0,201 mmoles) se redujo con polvo de zinc (65 mg, 1,005 mmoles) y cloruro de amonio (54 mg, 1,005 mmoles) en THF (2 mL) para obtener el compuesto del título (25 mg, 89%). LCMS: m/z: 145,2 (M+1)⁺.

Etapa 2: Preparación de 5-clorooxazol[4,5-b]piridin-2-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 1, el 2-amino-6-cloropiridin-3-ol (25 mg, 0,173 mmoles) se cicló utilizando etil xantato de potasio (33 mg, 0,208 mmoles) en piridina (1 mL) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 78 %).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 7,94-7,90 (d, 1H), 7,38-7,35 (d, 1H). LCMS: m/z: 187,1 (M+1)⁺.

Etapa 3: Preparación de 5-cloro-2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 1, el 5-clorooxazol[4,5-b]piridin-2-ol (620 mg, 3,33 mmoles) se metiló utilizando carbonato de potasio (689 mg, 4,99 mmoles) y yoduro de metilo (567 mg, 3,99 mmoles) en acetato de etilo (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (720 mg, 90 %).

- 10 LCMS: m/z: 201,1 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparación de 5-cloro-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 3 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-(metiltio)oxazol[4,5-b]piridina se sustituyó utilizando morfina (2 mL) y THF (10 mL) para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 88 %).

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 7,82-7,80 (d, 1H), 7,08-7,06 (d, 1H), 3,74-3,64 (m, 8H). LCMS: m/z: 240,2 (M+1)⁺.

Etapa 5: Preparación de 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 4 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridina (50 mg) se nitró utilizando ácido acético (0,2 mL) y ácido nítrico fumante (0,1 mL) a 100 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 43 %).

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,60 (s, 1H), 3,72 (s, 8H)⁺.

Etapa 6: Preparación de 5-ciclopropil-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (25 mg, 0,088 mmoles) se acopló con ácido ciclopropil borónico (9 mg, 0,105 mmoles) utilizando carbonato de potasio (24 mg, 0,176 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0,004 mmoles) en xileno (2 mL) para obtener el producto crudo (50 mg). LCMS: m/z: 291,1 (M+1)⁺.

- 25 para obtener el producto crudo (50 mg). LCMS: m/z: 291,1 (M+1)⁺.

Etapa 7: Preparación de 5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 5 del ejemplo 1, la 5-ciclopropil-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (220 mg, 0,758 mmoles) se redujo con polvo de zinc (394 mg, 6,068 mmoles) y cloruro de amonio (327 mg, 6,068 mmoles) en THF/metanol/H₂O (5 mL/1 mL/0,5 mL) para obtener el compuesto del título (160 mg, 84 %). LCMS: m/z: 261,0 (M+1)⁺.

- 30 título (160 mg, 84 %). LCMS: m/z: 261,0 (M+1)⁺.

Etapa 8: Preparación de 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la 5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (100 mg, 0,384 mmoles), se acopló con ácido 6-bromopicolínico (85 mg, 0,423 mmoles) utilizando EDCI.HCl (110 mg, 0,576 mmoles), HOBT (77 mg, 0,576 mmoles), TEA (0,22 mL, 1,538 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 44 %). LCMS: m/z: 444,2 (M+1)⁺.

- 35 mmoles) en DMF (2 mL) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 44 %). LCMS: m/z: 444,2 (M+1)⁺.

Etapa 9: Preparación de (6-((5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (75 mg, 0,169 mmoles) se acopló con (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,203 mmoles) (producto intermedio 1) utilizando carbonato de sodio (53 mg, 0,507 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7 mg, 0,0084 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (50 mg, 54 %). LCMS: m/z: 558,2 (M+1)⁺.

- 40 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 7 del ejemplo 1, la 6-bromo-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)picolinamida (75 mg, 0,169 mmoles) se acopló con (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (65 mg, 0,203 mmoles) (producto intermedio 1) utilizando carbonato de sodio (53 mg, 0,507 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7 mg, 0,0084 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (5 mL) para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (50 mg, 54 %). LCMS: m/z: 558,2 (M+1)⁺.

Etapa 10: Preparación de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida

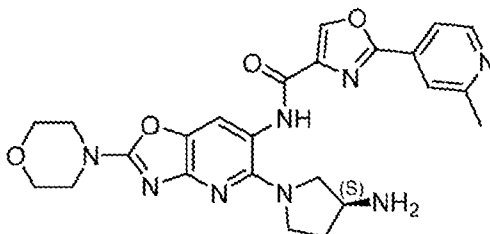
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (6-((5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,089 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,78 (s, 1H),

- 45 Etapa 10: Preparación de 6'-amino-N-(5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-[2,3'-bipiridin]-6-carboxamida
Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (6-((5-ciclopropil-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)carbamoil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,089 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (40 mg, 90 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10,78 (s, 1H),

9,059-9,055 (d, 1H), 8,93-8,90 (dd, 1H), 8,40-8,25 (s amplio, 2H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,15-8,11 (t, 1H), 8,07-8,05 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,12-7,09 (d, 1H), 3,71-3,60 (m, 8H), 2,20-2,16 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 4H). LCMS: 96,48 %, m/z = 458,2 (M+1)⁺. HPLC: 98,7 %.

Ejemplo 38 (Referencia)

- 5 (S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapas 1: Preparación de (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

- 10 En un matraz de fondo redondo, se tomó 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (157 mg, 0,555 mmoles), (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (125 mg, 0,555 mmoles) carbonato de potasio (238 mg, 1,722 mmoles) y DMF (5 mL) y se agitó a TA durante toda la noche. Se agregó agua helada y el sólido se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar el producto crudo el cual se utilizó como tal para el siguiente etapa.

LCMS: m/z = 435,2 (M+1)⁺. HPLC: 80,36 %.

Etapas 2: Preparación de (S)-(1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

- 15 El (S)-(1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo crudo obtenido anteriormente se disolvió en metanol (30 mL) y se agregó Pd/C al 10 % (25 mg) y se agitó bajo un balón de hidrógeno durante dos horas. La masa de reacción se filtró a través Celite® y se concentró para obtener el compuesto del título (71 mg, 32 %).

LCMS: m/z = 405,2 (M+1)⁺. HPLC: 79,86 %.

- 20 Etapas 3: Preparación de (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

- 25 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,341 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (115 mg, 0,284 mmoles) utilizando EDCI.HCl (98 mg, 0,512 mmoles), HOBt (46 mg, 0,341 mmoles), DIPEA (0,148 mg, 1,1384 mmoles) en DMF (4 mL) para obtener el compuesto del título (152 mg, 91 %).

LCMS: m/z = 591,6 (M+1)⁺. HPLC: 86,43 %.

Etapas 4: Preparación de hidrocloruro de (S)-N-(5-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

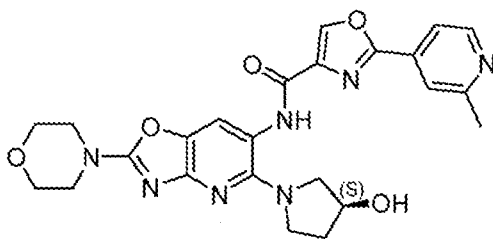
- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, el (S)-(1-(6-(2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,2542 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el producto crudo. Este se purificó entonces por medio de HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (58 mg, 97 %).

- 35 RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,97 (s, 1H), 8,93-8,91 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,02-3,67 (m, 13H), 2,90 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,25-2,05 (m, 1H).

LCMS: 96,74 %, m/z = 491,4 (M+1)⁺. HPLC: 95,27 %.

Ejemplo 39

(S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparación de (S)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (200 mg, 0,704 mmoles) se sustituyó por (S)-pirrolidin-3-ol (61 mg, 0,704 mmoles) utilizando carbonato de potasio (291 mg, 2,112 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (195 mg, 82 %) LCMS: $m/z = 335,9$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparación de (S)-1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, el (S)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (194 mg, 0,579 mmoles) se redujo utilizando Pd/C al 10 % (50 mg) en metanol (40 mL) para obtener el compuesto del título (162 mg, 92 %). LCMS: $m/z = 306,1$ ($M+1$)⁺.

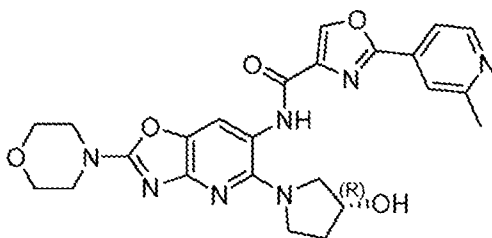
Etapa 3: Preparación de (S)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, el (S)-1-(6-amino-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (160 mg, 0,526 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (108 mg, 0,526 mmoles) utilizando EDCI.HCl (151 mg, 0,789 mmoles), HOBT (75 mg, 0,5523 mmoles), DIPEA (0,272 mg, 2,104 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (45 mg, 17 %).

RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,64-8,63 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94-7,93 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 10H), 3,70-3,47 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H). LCMS: 100 %, $m/z = 492,2$ ($M+1$)⁺. HPLC: 97,90 %.

Ejemplo 41

(R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



Etapa 1: Preparación de (R)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 1 del ejemplo 38, la 5-cloro-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (producto de la etapa 5 del ejemplo 2) (200 mg, 0,704 mmoles) se sustituyó por (R)-pirrolidin-3-ol (61 mg, 0,704 mmoles) utilizando carbonato de potasio (291 mg, 2,112 mmoles) y DMF (5 mL) para proporcionar el producto del título (231 mg, 98,7 %). LCMS: $m/z = 336,1$ ($M+1$)⁺.

Etapa 2: Preparación de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)-oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina

A la solución de (R)-1-(2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridin-5-il)pirrolidin-3-ol (230 mg, 0,698 mmoles) en DMF (5 mL) se agregó cloruro de TBDMS (124 mg, 0,822 mmoles) e imidazol (116 mg, 1,70 mmoles) y se agitó a TA durante toda la noche. La masa de reacción se paró con agua y se extrajo con acetato de etilo para obtener el producto crudo. El producto crudo resultante se purificó por medio de la cromatografía en columna de gel de sílice 60-120 utilizando metanol al 1 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (310 mg, 99 %). LCMS: $m/z = 450,3$ ($M+1$)⁺.

Etapa 3: Preparación de (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 2 del ejemplo 38, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolino-6-nitrooxazol[4,5-b]piridina (308 mg, 0,685 mmoles) se redujo utilizando Pd/C al 10 % (30 mg) en metanol (20 mL) para obtener el compuesto del título (235 mg, 81 %). LCMS: m/z = 420,2 (M+1)⁺.

Etapa 4: Preparación de (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 6 del ejemplo 1, la (R)-5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-amina (234 mg, 0,5587 mmoles), se acopló con ácido 2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (114 mg, 0,5584 mmoles) utilizando EDCI.HCl (180 mg, 0,840 mmoles), HOBT (81 mg, 0,5863 mmoles), DIPEA (0,290 mg, 2,237 mmoles) en DMF (5 mL) para obtener el compuesto del título (167 mg, 50 %). LCMS: m/z = 606,2 (M+1)⁺.

Etapa 5: Preparación de (R)-N-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

Utilizando las mismas condiciones de reacción que aquellas descritas en la etapa 8 del ejemplo 1, la (R)-N-(5-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1-il)-2-morfolinooxazol[4,5-b]piridin-6-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (167 mg, 0,276 mmoles) se desprotegió utilizando HCl metanólico (5 mL) para obtener el compuesto del título (106 mg, 78 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,77 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,72-3,6,0 (m, 11H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,89-1,78 (m, 2H). LCMS: 98,95 %, m/z = 492,2 (M+1)⁺. HPLC: 95,08 %.

Ensayo Bioquímico de IRAK-4

Los compuestos se ensayaron para determinar su potencial para inhibir la enzima IRAK-4 en un ensayo de TR-FRET utilizando la quinasa IRAK-4 recombinante de Millipore, EEUU. El tampón de ensayo fue Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, EGTA 1 mM, DTT 2 mM, MnCl₂ 3 mM y Tween20 al 0,01%. Se utilizaron 5 ng de quinasa IRAK-4 para el ensayo. Después de la incubación previa de la enzima con el compuesto de ensayo durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó una mezcla de sustrato que contenía Histona Biotinilada H3 100 nM (Millipore, EEUU) y ATP 20 μM (Sigma, EEUU) y la reacción se incubó durante 30 minutos. Después de la incubación, la reacción se detuvo por medio de la adición de una mezcla de detención que contenía EDTA 40 mM, 1 nM del anticuerpo Europio-Anti-Fosfo-Histona H3 (Ser10) (Perkin Elmer, EEUU) y Alofocianina-Estreptavidina 20 nM Sure Light (Perkin Elmer, EEUU). La emisión de fluorescencia a 615 nm y 665 nm se midió a una excitación de 340 nm y el porcentaje de inhibición se estimó a partir de la relación de las intensidades de fluorescencia [(F665/F615)*10.000]. Los compuestos se cribaron inicialmente en concentraciones 1 μM y 10 μM y los compuestos potentes (>50 % de inhibición a 1 μM) se tomaron para los estudios de respuesta a la dosis. Los valores Cl₅₀ se estimaron por medio del ajuste de los datos de respuesta a la dosis con la respuesta de dosis sigmoide (pendiente variable), programa de ajuste de curva utilizando el software GraphPad Prism versión 6.01.

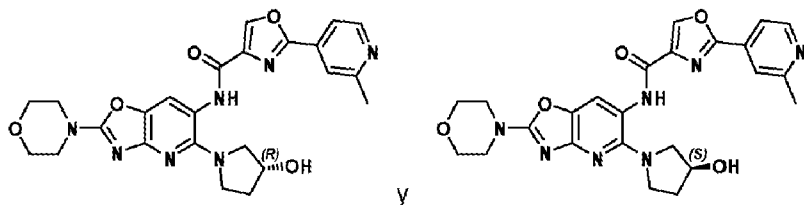
Los compuestos de la presente invención se cribaron en el ensayo mencionado anteriormente y los resultados (Cl₅₀) se resumen en la tabla 1. Los valores Cl₅₀ de los compuestos de los ejemplos se exponen a continuación en donde "A" se refiere a un valor Cl₅₀ menor de o igual a 50 nM, "B" se refiere a rangos de valores Cl₅₀ de 50,01 nM a 100 nM y "C" se refiere a un valor Cl₅₀ mayor de 100 nM.

Tabla 1: Valores Cl₅₀ para la actividad de IRAK4 de los compuestos seleccionados.

Grupo	No. de Ejemplo
A	39, 41
B	
C	

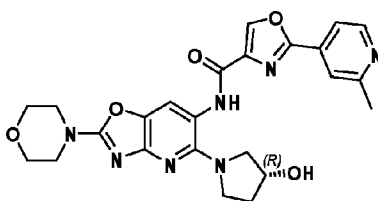
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

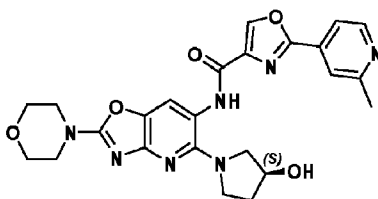


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la pureza del compuesto es al menos 95% según se determina mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso como medicamento.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento de cáncer, un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmune, un trastorno metabólico, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, una afección asociada con la muerte celular, un trastorno óseo destructivo, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática y un trastorno cardiovascular.

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

7. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en donde el trastorno inflamatorio se selecciona de una alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, conjuntivitis primaveral, rinitis alérgica, trastornos hematológicos autoinmunes, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros, trombocitopenia idiopática, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven- Johnson, celíaca idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, cirrosis biliar primaria, uveítis, uveítis anterior, uveítis posterior, síndrome de Sjogren, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis, síndrome nefrótico idiopático, nefropatía por cambios mínimos, enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, enfermedad renal de leptospirosis, glaucoma, enfermedad retinal, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, atrofia muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retardo de crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ectodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular en conjunción con esclerosis sistémica, miositis de cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis,

colecistitis, rechazo de injerto crónico, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendonitis, tonsilitis, colitis ulcerativa, vasculitis, vulvitis, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, escleroderma, vitíligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis bullosa adquirida, gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, Síndrome Periódico Asociado con la Criopirina (CAPS) y osteoartritis.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento del cáncer.

9. El compuesto para uso de la reivindicación 8, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en un tumor sólido, tumor benigno o maligno, carcinoma de cerebro, riñón, hígado, estómago, vagina, ovarios, tumores gástricos, mama, vejiga, colon, próstata, páncreas, pulmón, cuello uterino, testículos, piel, huesos o tiroides; sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, un tumor del cuello y cabeza, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, Hodgkins y no Hodgkins, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma papilar, seminoma, melanoma; neoplasias malignas hematológicas seleccionadas de leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), DLBCL similar a células B activadas, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de derrame primario, linfomaleucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de la zona marginal esplénica, linfoma intravascular de células B grandes, plasmocitoma y mieloma múltiple.

10. El compuesto para uso de la reivindicación 8 o 9, en donde el cáncer es leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), DLBCL similar a células B activadas, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de derrame primario, linfomaleucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma de la zona marginal esplénica, linfoma intravascular de células B grandes, plasmocitoma o mieloma múltiple.

11. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el cáncer es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

12. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 10, en donde el cáncer es DLBCL similar a células B activadas.

13. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el cáncer es leucemia linfocítica crónica (CLL).

14. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el cáncer es linfoma linfocítico crónico.

15. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el cáncer es macroglobulinemia de Waldenstrom (WM).

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune.