

TIENOPIRIDINAS Y BENZOTIOFENOS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE
QUINASA 4 ASOCIADA AL RECEPTOR DE INTERLEUCINA 1 (IRAK4)

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere, en general, a
compuestos de tienopiridina y benzotiofeno que son útiles
como inhibidores de cinasa, que incluyen la modulación de
IRAK-4. En la presente se proporcionan compuestos de
tienopiridina y benzotiofeno, composiciones que comprenden
10 tales compuestos y métodos de uso. La invención también se
refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos
un compuesto de acuerdo con la invención, que es útil para el
tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de
cinasa y métodos para inhibir la actividad de cinasas, que
15 incluyen IRAK-4, en un mamífero.

Antecedentes de la Invención

Los miembros de la familia de receptores Toll/IL-1 son
reguladores importantes de la inflamación y la resistencia al
hospedero. La familia de receptores tipo Toll (TLR, por sus
20 siglas en inglés) reconoce patrones moleculares que se
derivan de organismos infecciosos, que incluyen bacterias,
hongos, parásitos y virus (reseña en Kawai, T. *et al.*, *Nature
Immunol.*, 11:373-384 (2010)). La fijación del ligando al
receptor induce la dimerización y el reclutamiento de
25 moléculas adaptadoras a un motivo citoplasmático conservado

en el receptor denominado dominio del receptor de Toll/IL-1 (TIR, por sus siglas en inglés). Excepto por TLR3, todos los TLR reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia del receptor IL-1 también contiene un motivo TIR citoplasmático y
5 recluta MyD88 luego de la fijación del ligando (reseña en Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

Los miembros de la familia IRAK de serina/treonina cinasas son reclutados por el receptor mediante las interacciones con MyD88. La familia consiste en cuatro
10 miembros. Varias líneas de investigación indican que IRAK4 tiene una función crucial y no redundante en la iniciación de la señalización mediante TLR dependientes de MyD88 y miembros de la familia IL-1R. Los datos estructurales confirman que IRAK4 interactúa directamente con MyD88 y luego recluta IRAK1
15 o IRAK2 para el complejo de receptores, a fin de facilitar la señalización dirección 3' (Lin, S. et al., *Nature*, 465:885-890 (2010)). IRAK4 fosforila directamente IRAK1 para facilitar la señalización dirección 3' en la ubiquitina ligasa E3 TRAF6, lo cual da como resultado la activación de
20 la serina/treonina cinasa TAK1 con la posterior activación de la vía de NFkB 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 la expresión de IRAK4 (Picard, C. et al., *Science*, 299:2076-2079 (2003)).
25 Las células de estos pacientes no respondieron a ninguno de

los agonistas de TLR, excepto por TLR3, así como los miembros de la familia IL-1, que incluyen IL-1 β e IL-18 (Ku, C. et al., *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007)). La eliminación de IRAK4 en los ratones genera un grave bloqueo de IL-1, IL-18 y

5 todas las respuestas dependientes de TLR, excepto por TLR3 (Suzuki, N. et al., *Nature*, 416:750-754 (2002)). Por el contrario, la eliminación 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)) da como resultado la

10 pérdida parcial de la señalización. Además, IRAK4 es el único miembro de la familia IRAK, cuya actividad de cinasa ha demostrado ser necesaria para la iniciación de la señalización. El reemplazo de IRAK4 de tipo silvestre en el

15 genoma del ratón con un mutante inactivo de cinasa (KDKI, por sus siglas en inglés) perjudica la señalización mediante todos los receptores dependientes de MyD88, que incluyen IL-1, IL-18 y todos los TLR, excepto por TLR3 (Koziczak-Holbro, M. et al., *J. Biol. Chem.*, 282:13552-13560 (2007); Kawagoe,

20 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 los animales de tipo silvestre, los ratones IRAK4 KDKI mostraron una disminución mucho mayor de la gravedad de la enfermedad en modelos de ratón con

25 esclerosis múltiple (Staschke, K.A. et al., *J. Immunol.*,

183:568-577 (2009)), artritis reumatoide (Koziczak-Holbro, M. et al., *Arthritis Rheum.*, 60:1661-1671 (2009)), ateroescclerosis (Kim, T.W. et al., *J. Immunol.*, 186:2871-2880 (2011) y Rekhter, M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 5 367:642-648 (2008)) e infarto de miocardio (Maekawa, Y. et al., *Circulation*, 120:1401-1414 (2009)). Como se describe, los inhibidores de IRAK4 bloquearán la señalización dependiente de MyD88. Se ha demostrado que los TLR dependientes de MyD88 contribuyen a la patogénesis de

10 esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, sepsis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades intestinales inflamatorias, que incluyen enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, uveítis autoinmunitaria, asma, alergia, diabetes

15 tipo I y rechazo al aloinjerto (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.*, Article ID 498980 (2010), doi:10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R. et al., *J. Heart Lung Transplant.*, 24:1721-

20 1729 (2005); y Cario, E., *Inflamm. Bowel Dis.*, 16:1583-1597 (2010)). Se identificaron mutaciones MyD88 oncogénicamente activas en los 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

25 completo también identificó mutaciones en MyD88 asociadas a

la leucemia linfática crónica, lo cual sugiere que los inhibidores IRAK4 también pueden ser útiles para el tratamiento de leucemia (Puente, X.S. et al., *Nature*, 475:101-105 (2011)).

5 Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores de IRAK4 también bloquearán la señalización de los miembros de la familia IL-1. Se ha demostrado que la neutralización de IL-1 es eficaz en múltiples enfermedades, que incluyen gota; artritis gotosa; diabetes tipo 2;
10 enfermedades autoinflamatorias, que incluyen síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS, por sus siglas en inglés), fiebre mediterránea familiar (FMF, por sus siglas en inglés), enfermedad de Still
15 del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico; apoplejía; enfermedad del injerto contra el hospedero (GVHD, por sus siglas en inglés); mieloma múltiple quiescente; pericarditis recurrente; osteoartritis; enfisema (Dinarello, C.A., *Eur. J. Immunol.*, 41:1203-1217 (2011) y Couillin, I. et
20 al., *J. Immunol.*, 183:8195-8202 (2009)). En un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor IL-1 mejoró los defectos cognitivos, atenuó la patología tau y redujo las formas oligoméricas de amiloide- β (Kitazawa, M. et al., *J. Immunol.*, 187:6539-6549 (2011)). IL-1 también ha
25 demostrado ser un ligador crucial para la inmunidad

adaptativa, dirigiendo la diferenciación del subconjunto de linfocitos T del efector TH17 (Chung, Y. et al., *Immunity*, 30:576-587 (2009)). Por lo tanto, se prevé que los inhibidores de IRAK4 son eficaces en enfermedades asociadas a

5 TH17, que incluyen esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades intestinales inflamatorias, uveítis autoinmunitaria y artritis reumatoide (Wilke, C.M. et al., *Trends Immunol.*, 32:603-661 (2011)).

En WO2013/106612, WO2013/106614, WO2013/106641,

10 WO2014/074657 y WO2014/074675 se describen compuestos de piridilo sustituido útiles como inhibidores de cinasa, que incluyen la modulación de IRAK4.

En función de las enfermedades que podrían beneficiarse mediante el tratamiento que incluye la modulación de

15 proteínas cinasas, es evidente que los compuestos novedosos capaces de modular proteínas cinasas, tales como IRAK-4, y los métodos para usar estos compuestos podrían proporcionar beneficios terapéuticos considerables a una amplia variedad de pacientes.

20 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos sustituidos con tienopiridina y benzotiofeno que, según se descubrió, son inhibidores eficaces de proteínas cinasas, que incluyen IRAK-4. Estos compuestos se proporcionan por ser de utilidad como compuestos

25 farmacéuticos con valores deseables de estabilidad,

biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad, que son importantes para su accesibilidad a fármacos.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona compuestos de la
5 Fórmula (I) que son útiles como inhibidores de IRAK-4 y para
el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades
alérgicas, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades
inflamatorias, o estereoisómeros, tautómeros, sales
farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los
10 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
15 farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los
mismos.

La presente invención también proporciona un método para
la inhibición de IRAK-4, que comprende administrar a un
hospedero que necesita ese tratamiento una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de
la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales
farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los
mismos.

La presente invención también proporciona un método para
25 el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas,

alérgicas, autoinmunitarias e inflamatorias, que comprende administrar a un hospedero que necesita ese tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

Una modalidad proporciona un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, en donde se prefiere aún más el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias particulares incluyen, entre otras, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedero, rechazo al aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus cutáneo, psoriasis; síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

Una modalidad proporciona un método para tratar la gota y la artritis gotosa.

Una modalidad preferida alternativa es un método para el tratamiento de enfermedades metabólicas, que incluye diabetes

tipo 2 y aterosclerosis.

Una modalidad proporciona un método para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un hospedero que necesita ese tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz
5 de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

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

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o
15 profármacos de los mismos, para la obtención de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

La presente invención también proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una composición farmacéutica en un kit con instrucciones para usar el compuesto o la
20 composición.

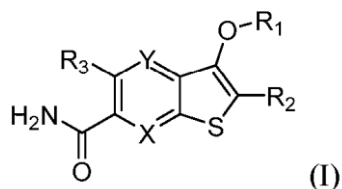
La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

25 Estas y otras características de la invención se

explicarán a continuación en forma extendida en la descripción.

Descripción Detallada de la Invención

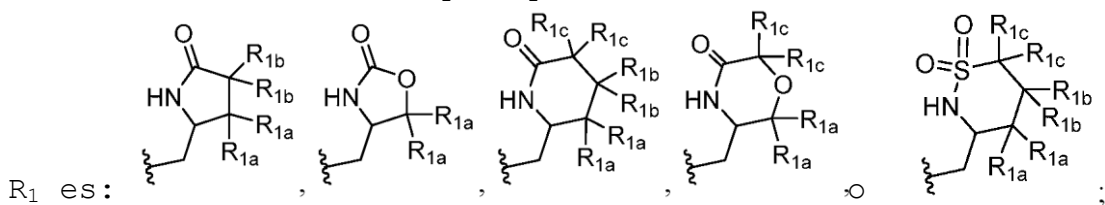
El primer aspecto de la presente invención proporciona
5 al menos un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal o un profármaco del mismo, en donde:

10 X es CR₄ o N;

Y es CR₅ o N; siempre que solo uno de X e Y sea N;



15 cada R_{1a} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; o dos R_{1a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

20 cada R_{1b} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; o dos R_{1b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

25 cada R_{1c} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₃,

fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ; o dos R_{1c} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

5 R_{1a} y R_{1b} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R_{1b} y R_{1c} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalquilo de 3 a
10 4 miembros;

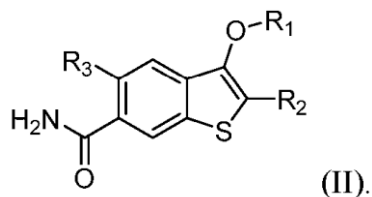
R_2 es H, halo, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R_3 es alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o cicloalcoxi C_{3-6} ;

R_4 es H, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; y

15 R_5 es H, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

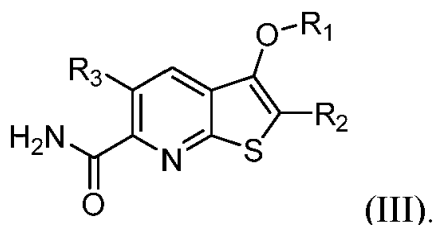
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde X es CR_4 ; Y es CR_5 ; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen en el primer
20 aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (II):



25 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la

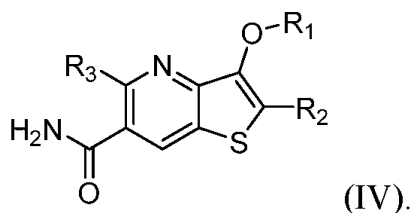
Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde X es N; Y es CR₅; y R₁, R₂, R₃ y R₅ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (III):

5



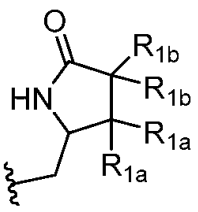
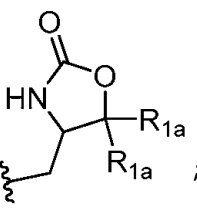
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la
 10 Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde X es CR₄; Y es N; y R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen en el primer aspecto. Los compuestos de esta modalidad tienen la estructura de la Fórmula (IV):

15

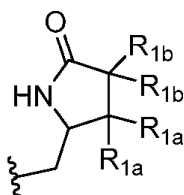


En una modalidad, se proporciona un compuesto de la
 Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde R₁

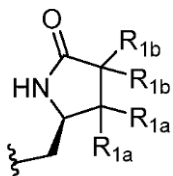
20

es:  o  ; y X, Y, R₂, R₃, R_{1a} y R_{1b} se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en

25

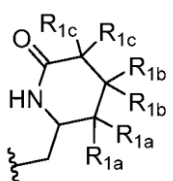
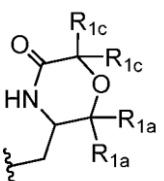
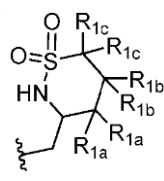
donde R_1 es . Esta modalidad también incluye los

5

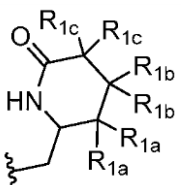
compuestos en donde R_1 es .

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde R_1

10

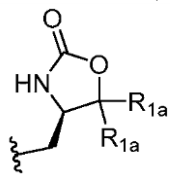
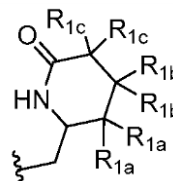
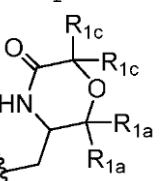
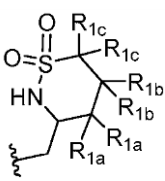
es: ,  o ; y X , Y , R_2 , R_3 , R_{1a} , R_{1b} y R_{1c} se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye

15

los compuestos en donde R_1 es .

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde R_1

20

es: , ,  o ; y X , Y , R_{1a} , R_{1b} ,

R_{1c} , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde cada R_{1a} es

25

independientemente H o alquilo C_{1-2} ; cada R_{1b} es

independientemente H, F, -CH₃, -CHF₂ o ciclopropilo; y cada R_{1c} es H.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde
5 cada R_{1a} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; y X, Y, R₁, R₂ y R₃ se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde cada R_{1a} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₃,
10 fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, fluoroalcoxi C₁₋₂ o cicloalquilo C₃₋₆. Esta modalidad incluye los compuestos en donde cada R_{1a} es independientemente H o alquilo C₁₋₂; y los compuestos en donde un R_{1a} es H, y el otro R_{1a} es -OH, F, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃
15 o cicloalquilo C₃₋₆.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde dos R_{1a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros; y
20 X, Y, R₁, R₂ y R₃ se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde dos R_{1a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de espirocicloalquilo de 3 miembros. Esta modalidad también incluye los compuestos en donde dos R_{1a}, junto con el átomo de
25 carbono al que están unidos, forman un anillo de

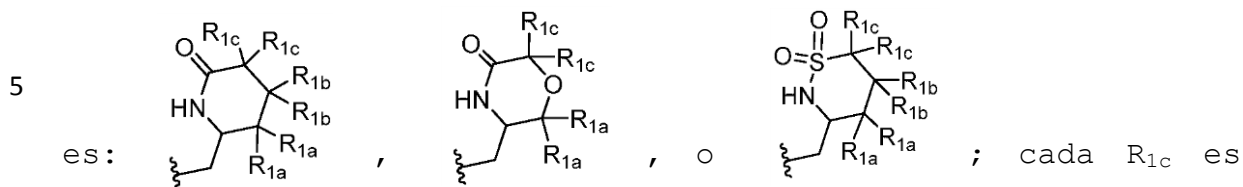
espirocicloalquilo de 4 miembros.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde cada R_{1b} es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-3} ,
5 fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ; y X, Y, R_1 , R_2 , y R_3 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde cada R_{1b} es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , fluoroalcoxi C_{1-2} o
10 cicloalquilo C_{3-6} . Esta modalidad también incluye los compuestos en donde cada R_{1b} es independientemente H, F, -CH₃, -CHF₂ o ciclopropilo; y los compuestos en donde un R_{1b} es H, y otro R_{1b} es F, -CH₃, -CHF₂ o ciclopropilo. Adicionalmente, esta modalidad incluye los compuestos en donde cada R_{1b} es H;
15 cada R_{1b} es F; y los compuestos en donde cada R_{1b} es -CH₃.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde dos R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros; y
20 X, Y, R_1 , R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde dos R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de espirocicloalquilo de 3 miembros. Esta modalidad también incluye los compuestos en donde dos R_{1b} , junto con el átomo de
25 carbono al que están unidos, forman un anillo de

espirocicloalquilo de 4 miembros.

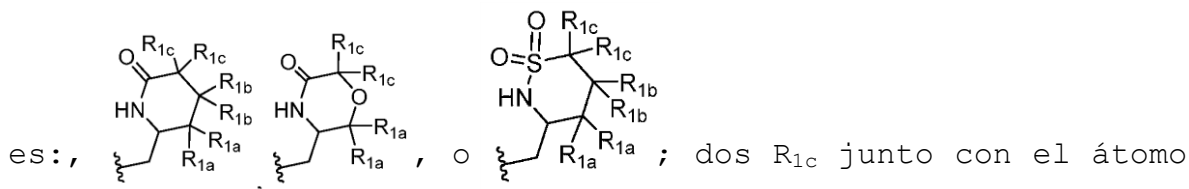
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde R_1



independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ; y X, Y, R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye

10 los compuestos en donde cada R_{1c} es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , fluoroalcoxi C_{1-2} o cicloalquilo C_{3-6} . Esta modalidad también incluye los compuestos en donde cada R_{1c} es independientemente H o alquilo C_{1-2} ; y los compuestos en donde cada R_{1c} es H.

15 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde R_1



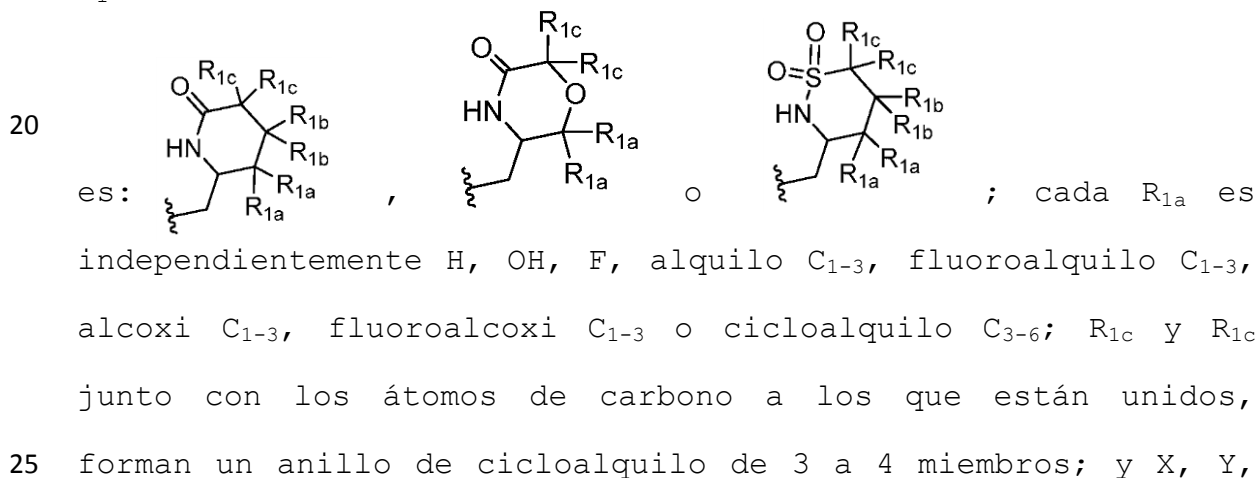
20 de carbono al que están unidos, forman un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros; y X, Y, R_{1a} , R_{1b} , R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde dos R_{1c} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de espirocicloalquilo de 3

25 miembros. Esta modalidad también incluye los compuestos en

donde dos R_{1c} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de espirocicloalquilo de 4 miembros.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde R_{1a} y R_{1b} , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 4 miembros; cada R_{1b} es independientemente H, OH, F, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ; y X, Y, R_1 , R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde R_{1a} y R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 miembros. Esta modalidad también incluye los compuestos en donde R_{1a} y R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 4 miembros.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde R_1



R_2 y R_3 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde R_{1b} y R_{1c} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 miembros. Esta modalidad también incluye
 5 los compuestos en donde R_{1b} y R_{1c} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 4 miembros.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde R_3
 10 es alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-2} o cicloalcoxi C_{3-6} ; y X , Y , R_1 , R_2 , R_4 y R_5 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde R_3 es alcoxi C_{1-3} y cicloalcoxi C_{3-6} . Esta modalidad también incluye compuestos en donde R_3 es $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ o $-O(\text{ciclopropilo})$.

15 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde X es CR_4 ; R_4 es H, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; y Y , R_1 , R_2 , R_3 y R_5 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde R_4 es
 20 H, F, alquilo C_{1-2} , fluoroalquilo C_{1-2} o cicloalquilo C_{3-6} . Esta modalidad también incluye los compuestos en donde R_4 es H, F, $-CH_3$ o $-CF_3$; y los compuestos en donde R_4 es H.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde Y
 25 es CR_5 ; R_5 es H, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o

cicloalquilo C₃₋₆; y Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde R₅ es H, F, alquilo C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₂ o cicloalquilo C₃₋₆. Esta modalidad también incluye los compuestos en donde R₅ es H, F,
 5 -CH₃ o -CF₃; y los compuestos en donde R₅ es H.

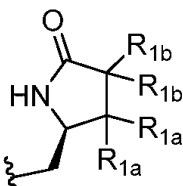
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde cada R_{1a} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, fluoroalcoxi C₁₋₂ o
 10 cicloalquilo C₃₋₆; o dos R_{1a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros; cada R_{1b} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, fluoroalcoxi C₁₋₂ o cicloalquilo C₃₋₆; o
 15 dos R_{1b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros; cada R_{1c} es independientemente H, F, alquilo C₁₋₂, fluoroalquilo C₁₋₂ o cicloalquilo C₃₋₆; o dos R_{1c}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden
 20 formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros; R₂ es H, F, Cl, alquilo C₁₋₂ o cicloalquilo C₃₋₆; R₃ es alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₂ o cicloalcoxi C₃₋₆; R₄ es H, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; R₅ es H, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o
 25 cicloalquilo C₃₋₆; y X, Y y R₁ se definen en el primer

aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde X es CH. Esta modalidad también incluye compuestos en donde X es CH; e Y es N.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la
5 Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde cada R_{1a} es independientemente H o alquilo C_{1-2} ; cada R_{1b} es independientemente H, F, $-CH_3$, $-CHF_2$ o ciclopropilo; o dos R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 miembros; cada R_{1c}
10 es H; R_2 es H o $-CH_3$; R_3 es $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ o $-O(ciclopropilo)$; R_4 es H; R_5 es H; y X, Y y R_1 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde X es CH. Esta modalidad también incluye compuestos en donde X es CH; e Y es N.

15 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde cada R_{1a} es independientemente H o alquilo C_{1-2} ; cada R_{1b} es independientemente H, F, $-CH_3$, $-CHF_2$ o ciclopropilo; o dos R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman
20 un anillo de espirocicloalquilo de 3 miembros; y X, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los compuestos en donde X es CH. Esta modalidad también incluye compuestos en donde X es CH; e Y es N.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la
25 Fórmula (I), o una sal o un profármaco del mismo, en donde X



es CH; Y es N; R_1 es: ; y R_{1a} , R_{1b} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 se definen en el primer aspecto. Esta modalidad incluye los
 5 compuestos en donde R_4 es H; y R_5 es H. También incluye compuestos en donde un R_{1a} es H, y el otro R_{1a} es H o alquilo C_{1-2} .

Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:
 10 3-(((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (1); 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (2); (S)-5-metoxi-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[2,3-b]piridin-6-
 15 carboxamida (3); 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carboxamida (4); (S)-5-metoxi-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (5); 3-(((2S,3R)-3-etil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-
 20 b]piridin-6-carboxamida (6); 5-metoxi-3-((5-oxomorfolin-3-il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (7); 3-(((2S,3S,4R)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (8); 3-(((6S,7R)-7-etil-4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptan-6-il)metoxi)-5-
 25 metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (9); 3-(((2S,3R)-3-

etil-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-
 metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (10); 3-(((2S,4R)-4-
 fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-
 b]piridin-6-carboxamida (11); 3-(((2S,3R)-3-(difluorometil)-
 5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-
 5 carboxamida (12); 5-metoxi-3-(((2S)-4-metil-5-oxopirrolidin-
 2-il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (13-14); 3-
 (((2S)-4-etil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-
 b]piridin-6-carboxamida (15-16); 5-metoxi-3-(((2S,3R)-3-
 10 metil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[3,2-b] piridin-6-
 carboxamida (17); 3-(((2S,3S,4R)-3-ciclopropil-4-fluoro-5-
 oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-
 carboxamida (18); 3-(((2S,3R)-3-etil-5-oxopirrolidin-2-
 il)metoxi)-5-metoxi-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida
 15 (19); 5-ciclopropoxi-3-(((2S,3R)-3-etil-5-oxopirrolidin-2-
 il)metoxi)tieno[3,2-b] piridin-6-carboxamida (20); 3-
 (((2S,3S)-4,4-difluoro-3-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-
 5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (21); 3-
 (((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-
 20 metoxi-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (22); 3-
 (((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-
 isopropoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (23); 5-
 ciclopropoxi-3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-
 2-il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (24); (S)-5-
 25 metoxi-2-metil-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[3,2-

b]piridin-6-carboxamida (25); 3-(((4R,5S)-5-etil-2-oxooxazolidin-4-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (26); 3-(((2S,3S,4R)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (27); 3-(((2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (28); y 3-(((2S,3R)-3-etil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carboxamida (29).

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 $\leq 0.6 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 $\leq 0.1 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 $\leq 0.05 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 $\leq 0.025 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 $\leq 0.015 \mu M$.

Una modalidad proporciona compuestos de la Fórmula (I) que tienen valores IC_{50} de IRAK4 $\leq 0.01 \mu M$.

DEFINICIONES

Las personas experimentadas en la técnica podrán tener una mejor comprensión de las características y ventajas de la invención con la lectura de la siguiente descripción

detallada. Cabe destacar que ciertas características de la invención que se describen, para mayor claridad, anteriormente y más adelante en el contexto de modalidades individuales, podrán también combinarse para formar una sola
5 modalidad. Por el contrario, las diversas características de la invención que, a los fines de brevedad, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de estas. Las modalidades identificadas en la presente como ejemplificativas o
10 preferidas pretenden ilustrar y no limitar.

A menos que se especifique lo contrario en la presente, las referencias realizadas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "uno/a" se pueden referir a uno/a o más.

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

A menos que se indique lo contrario, se asume que
20 cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene los suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Las definiciones que se establecen en la presente prevalecerán sobre las definiciones en cualquier otra
25 patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de

patente incorporada en la presente por referencia.

A continuación se enumeran las definiciones de los diversos términos que se usan para describir la presente descripción. Estas definiciones se aplican a los términos
 5 como se usan en toda la descripción (a menos que se limiten en momentos específicos), ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

En toda la descripción, la persona experimentada en la técnica puede elegir los grupos y sus sustituyentes para
 10 proporcionar compuestos y porciones estables.

De acuerdo con una convención usada en el estado de la técnica,



15 se usa en fórmulas estructurales en la presente para representar el enlace que es el punto de unión de la porción o el sustituyente con el núcleo o la estructura principal.

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

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

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

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

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena
 25 lineal y ramificada que contienen, por ejemplo, de 1 a 12

átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, 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 los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define, con mayor especificidad, la cantidad de átomos de carbono que un grupo particular puede contener. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "fluoroalquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C₁₋₄" incluye grupos C₁, C₂, C₃ y C₄ alquilo sustituidos con uno o más átomos de flúor. Algunos ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, entre otros, -CF₃ y -CH₂CF₃.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo policíclico o monocíclico 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, entre otros, ciclopropilo,

ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando los números aparecen en un subíndice después del símbolo "C", el subíndice define, con mayor especificidad, la cantidad de átomos de carbono que un grupo cicloalquilo particular puede contener. Por ejemplo,
5 "cicloalquilo C₃₋₆" indica grupos cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, un grupo
10 metoxi (-OCH₃). Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₃" indica grupos alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono.

Los términos "fluoroalcoxi" y "-O(fluoroalquilo)" representan un grupo fluoroalquilo, como se definió anteriormente, unido mediante un enlace de oxígeno (-O-). Por
15 ejemplo, "fluoroalcoxi C₁₋₄" incluye grupos C₁, C₂, C₃ y C₄ fluoroalcoxi.

El término "espirocicloalquilo" se refiere a un anillo de carbociclilo unido a la porción molecular mediante un átomo de carbono en el anillo de cicloalquilo que se comparte
20 con el resto molecular.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto
25 con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar

excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden proporcionar
5 como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede utilizar para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I) como sólidos amorfos.

Además, cabe destacar que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la Fórmula (I) también se
10 encuentran dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la Fórmula (I) con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el
15 solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos,
20 isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos, y estas se describen en:

25 a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G.

Wermuth *et al.*, capítulo 31, (Academic Press, 1996);

b) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. Cap. 5, páginas 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y

d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de la Fórmula (I), después de su
10 preparación, se pueden aislar y purificar para obtener una
composición que contiene una cantidad en peso igual o
superior a 99 % de un compuesto de la Fórmula (I)
("sustancialmente puro"), que luego se usa o se formula como
se describe en la presente. Los compuestos "sustancialmente
15 puros" de la Fórmula (I) también se contemplan en la presente
como parte de la presente invención.

Un "compuesto estable" y una "estructura estable"
indican un compuesto que es suficientemente potente para
sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción en grado
20 útil de pureza y la formulación en un agente terapéutico
eficaz. La presente invención pretende comprender compuestos
estables.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende
incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención
25 solo o en una cantidad de la combinación de compuestos

reivindicados o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para actuar como inhibidor de IRAK4; o eficaces para el tratamiento o la prevención de condiciones patológicas autoinmunitarias y/o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide; o eficaces para tratar el cáncer.

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) evitar que ocurra la enfermedad en un mamífero, en particular, cuando el mamífero tiene predisposición a la enfermedad, pero aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo y/o (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención incluyen todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. 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 . Por lo general, los compuestos de la invención marcados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas

experimentadas en la técnica o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no marcado. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también
5 incluye grupos metilo deuterados, tales como $-\text{CD}_3$.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad de cinasa, incluida la modulación de IRAK-4. Otros tipos de actividad de cinasa que pueden ser modulados por los
10 compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, la familia Pelle/IRAK y sus mutantes.

En consecuencia, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar afecciones asociadas a la modulación de la actividad de cinasa y, en particular, la inhibición selectiva
15 de la actividad de IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras cinasas de la familia Pelle. Las afecciones incluyen las enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1 en donde los niveles de citocina son modulados como consecuencia de la señalización intracelular. Asimismo, los compuestos de
20 la Fórmula (I) tienen selectividad ventajosa con respecto a la actividad de IRAK-4, preferiblemente, desde al menos 20 veces hasta más de 1000 veces mayor selectividad.

Como se usan en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición
25 patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e

incluyen: (a) prevenir o demorar la aparición de la enfermedad en un mamífero, en particular, cuando este mamífero tiene una predisposición a la enfermedad, pero aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es
5 decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr la reducción total o parcial de los síntomas o de la enfermedad, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de
10 IRAK-4, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1 que incluyen, entre otras, enfermedades inflamatorias, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedero,
15 rechazo al aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias, tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias, que incluyen CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis
20 idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas, que incluyen diabetes tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos, tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con
25 mieloma múltiple; trastornos proliferativos, tales como

leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica; trastornos angiogénicos, tales como tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas, tales como sepsis, choque séptico y

5 Shigellosis; enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas, enfermedades oncológicas y enfermedades virales, tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi,

10 mieloma múltiple e infección por VIH, y retinitis por CMV y SIDA, respectivamente.

Más en particular, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, entre otras, pancreatitis (aguda o

15 crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria adulta, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia

20 hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el hospedero,

25 reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis,

ateroesclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de linfocitos β pancreática; enfermedades caracterizadas por la
5 infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo al aloinjerto, fiebre y mialgias debido a
10 infecciones, caquexia secundaria a las infecciones, formación de queloides, formación de cicatrices tisulares, colitis ulcerosa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple,
15 sepsis, choque séptico y Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral o enfermedad neurodegenerativa causada por lesiones traumáticas; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles;
20 enfermedades virales, que incluyen infección por hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia maligna y herpes; apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia en apoplejía y ataques cardíacos, hipoxia orgánica, hiperplasia
25 vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis,

hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome del choque tóxico, afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxidasa sintasa 2 y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento
5 preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo al aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. De manera alternativa, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que
10 la afección se selecciona de lesión por isquemia-revascularización, que incluye lesión por isquemia-revascularización cerebral derivada de apoplejía, y lesión por isquemia-revascularización cardíaca derivada de infarto de miocardio. Otro método de tratamiento preferido es aquel
15 en donde la afección es mieloma múltiple.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles para tratar el cáncer, que incluyen macroglobulinemia de Waldenstrom (WM, por sus siglas en inglés), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés),
20 leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma cutáneo difuso de linfocitos B grandes y linfoma primario del SNC.

Además, los inhibidores de cinasa de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias
25 inducibles, tales como prostaglandina-endoperoxido sintasa 2

(PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. En consecuencia, las afecciones asociadas a IRAK-4 adicionales incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor como consecuencia del cáncer, odontalgia y dolor artrítico. Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, entre otros, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, que incluyen 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 asociados a IRAK-4" se usan en la presente, cada una pretende abarcar todas las afecciones antes identificadas como si se repitieran en su totalidad, así como cualquier otra afección que sea afectada por la actividad de cinasa IRAK-4.

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de estas afecciones, que comprenden administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye 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 para tratar enfermedades.

Los métodos para el tratamiento de afecciones asociadas a IRAK-4 pueden comprender administrar los compuestos de la Fórmula (I) solos o combinados entre sí y/u otros agentes
5 terapéuticos adecuados útiles para el tratamiento de esas afecciones. En consecuencia, "cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados, que es eficaz para inhibir IRAK-4 y/o para tratar enfermedades asociadas a IRAK-4.

10 Los ejemplos de estos otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides, rolipram, calphostin, fármacos antiinflamatorios supresores de citocina (CSAID, por sus siglas en inglés), Interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores;
15 inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG, por sus siglas en inglés); fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID, por sus siglas en inglés), tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides, tales como prednisona o dexametasona; agentes
20 antivirales, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); agentes contra la malaria, tales como hidroxicloroquina; fármacos citotóxicos, tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α , tales como
25 tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y

rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden emplear, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el manual de referencia para médicos *Physicians' Desk Reference* (PDR) o según lo determine una persona experimentada en la técnica. En los métodos de la presente invención, tales otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes, durante o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a la cinasa IRAK-4, que incluyen las enfermedades mediadas por el receptor de la familia TLR y IL-1, como se describieron anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos, como se describió anteriormente, y se pueden formular, por ejemplo, mediante el uso de 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, conservadores, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con las técnicas conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

En consecuencia, la presente invención también incluye composiciones que comprenden uno o más compuestos de la

Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en el estado de la técnica para suministrar agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de las personas experimentadas en la técnica. Estos incluyen, entre otros, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Los portadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por las personas experimentadas en la técnica. Las descripciones de portadores adecuados farmacéuticamente aceptables y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.^a edición (1985), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

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

Esta invención también abarca una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) y uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables (denominados, en forma conjunta, materiales "portadores") y, si se desea, otros ingredientes activos. Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente, en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento que se desea realizar. Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, mucosa o parenteral, que incluye intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular e intrasternal en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el portador farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa, y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales, tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, y un agente de desintegración, tal

como crospovidona. La mezcla del portador puede colocarse en una cápsula de gelatina o puede tener forma de comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

5 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, en forma de un comprimido, una cápsula, una cápsula líquida, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se realiza, preferiblemente, en forma de una dosis unitaria que contiene una cantidad
10 particular del ingrediente activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede proporcionarse como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad del ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 1000 mg, preferiblemente, de aproximadamente 0.25 a 250 mg y,
15 mas preferiblemente, de aproximadamente 0.5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente, en función de la afección del paciente y de otros factores, pero puede determinarse usando métodos de rutina.

20 Cualquier composición farmacéutica contemplada en la presente se puede administrar, por ejemplo, por vía oral mediante cualquier preparación oral adecuada y aceptable. Las preparaciones orales de ejemplo incluyen, entre otras, comprimidos, pastillas, caramelos, suspensiones acuosas y
25 aceitosas, polvos o pelotillas dispersables, emulsiones,

cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas previstas para la administración oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en el estado de la técnica para la
5 fabricación de composiciones farmacéuticas previstas para la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticas de sabor agradable, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado de agentes endulzantes, agentes
10 saborizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservadores.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, adecuado
15 para la fabricación de comprimidos. Los excipientes de ejemplo incluyen, entre otros, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y de desintegración, tales como celulosa
20 microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede no estar
25 recubierto o puede estar recubierto mediante técnicas

conocidas, a fin de disimular el sabor desagradable de un fármaco o retrasar la desintegración y la absorción del ingrediente activo en el tubo gastrointestinal y, de esa manera, prolongar los efectos del ingrediente activo durante
5 más tiempo. Los ejemplos de materiales hidrosolubles para disimular el sabor incluyen, entre otros, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales retardadores de tiempo incluyen, entre otros, celulosa de etilo y acetato butirato de celulosa.

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

Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse, por
15 ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un portador hidrosoluble, tal como polietilenglicol, y al menos un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida y aceite de oliva.

Una suspensión acuosa puede prepararse, por ejemplo,
20 mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una solución acuosa. Los ejemplos de excipientes adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, entre otros, agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa
25 de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa,

alginato de sodio, ácido algínico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquilenos con
5 ácidos grasos, tales como estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como heptadecaetileno-oxietanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales
10 como monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de polietileno sorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservador, tal
15 como p-hidroxibenzoato de n-propilo y etilo; al menos un agente colorante; al menos un agente saborizante; y/o al menos un agente endulzante, que incluye, entre otros, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden prepararse, por ejemplo,
20 suspendiendo al menos un compuesto de la Fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de coco; o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener, al menos, un agente espesante, tal como cera
25 de abejas, parafina sólida y alcohol de cetilo. A fin de

obtener una suspensión oleosa de sabor agradable, puede agregarse, al menos, uno de los agentes endulzantes descritos anteriormente y/o, al menos, un agente saborizante a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa también puede
5 contener al menos un conservador, que incluye, entre otros, un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y pelletillas dispersables pueden prepararse, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de la Fórmula
10 (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante, al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservador. Los agentes dispersantes adecuados, los agentes humectantes y los agentes de suspensión son como se ya se los describió anteriormente. Los conservadores de ejemplo incluyen, entre
15 otros, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y pelletillas dispersables también pueden contener al menos un excipiente, que incluye, entre otros, agentes endulzantes; agentes saborizantes; y agentes colorantes.

Una emulsión de al menos un compuesto de la Fórmula (I)
20 puede prepararse, por ejemplo, como una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de la Fórmula (I) puede formarse con ingredientes conocidos en una forma conocida. La fase oleosa se puede proporcionar mediante, por ejemplo, un aceite vegetal, tal
25 como aceite de oliva y aceite de arachis; un aceite mineral,

tal como parafina líquida; y mezclas de los mismos. Si bien la fase puede comprender solo un emulsionante, puede comprender una mezcla de, al menos, un emulsionante con una grasa o con un aceite, o con ambos. Los agentes emulsionantes
5 adecuados incluyen, entre otros, fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato
10 de polioxietileno sorbitán. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante con o sin el estabilizador constituye la denominada cera
15 emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas. Una emulsión también puede contener un agente endulzante, un agente saborizante, un conservador y/o un antioxidante. Los
20 emulgentes y los estabilizantes de emulsión adecuados para usar en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearilo, alcohol miristilo, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros
25 materiales conocidos en el estado de la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (I) también se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular mediante cualquier forma inyectable adecuada y farmacéuticamente aceptable. Las formas inyectables de
5 ejemplo incluyen, entre otros, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos aceptables y solventes, tales como agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico; microemulsiones de aceite en agua estériles; y suspensiones acuosas u oleaginosas.

10 Las formulaciones para la administración parenteral pueden presentar la forma de soluciones o suspensiones inyectables isotónicas estériles acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse de polvos o pelotillas estériles usando uno o más de los portadores o
15 diluyentes mencionados para usar en 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 algodón, aceite de maní,
20 aceite de sésamo, bencilalcohol, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos amortiguadores. En las artes farmacéuticas, se conocen ampliamente otros adyuvantes y modos de administración. El ingrediente activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con
25 portadores adecuados, que incluyen solución salina, dextrosa

o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

La preparación inyectable estéril también puede ser una
5 solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o
solvente aceptable para la administración parenteral no
tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol.
Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden
usar, se encuentran agua, solución de Ringer y solución
10 isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos
estériles se emplean de manera convencional como un solvente
o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse
cualquier aceite fijo blando, incluidos los monoglicéridos o
diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales
15 como el ácido oleico, pueden usarse en la preparación de
inyectables.

Una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril
se puede preparar, por ejemplo, mediante 1) la disolución de
al menos un compuesto de la Fórmula (I) en una fase oleosa,
20 tal como una mezcla de aceite de soja y lecitina; 2) la
combinación de la Fórmula (I) que contiene la fase oleosa con
una mezcla de glicerol y agua; y 3) el procesamiento de la
combinación para formar una microemulsión.

Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril se puede
25 preparar de acuerdo con los métodos ya conocidos en el estado

de la técnica. Por ejemplo, una solución o suspensión acuosa estéril puede prepararse con un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la administración parenteral, tal como 1,3-butandiol; y una suspensión oleaginosa estéril puede
5 prepararse con un solvente o medio de suspensión aceptable no tóxico estéril, tal como aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente
10 aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas autoemulsionantes de administración de fármacos (SEDDS, por sus siglas en inglés), tales como d-
15 alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéutica, tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado, tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF), u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como albúmina
20 de suero humano, sustancias amortiguadoras, 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, fosfato de hidrógeno disódico, hidrogenofosfato de potasio,
25 cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato

de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las
5 ciclodextrinas, tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina, o los derivados químicamente modificados, tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluidas 2- y 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden usarse de manera beneficiosa para mejorar la
10 administración de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden procesarse de acuerdo con métodos farmacéuticos convencionales, a fin de producir agentes
15 medicinales para la administración a pacientes, incluidos los seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservadores,
20 estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, amortiguadores, etc. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, endulzantes, saborizantes y
25 perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o las composiciones de la presente invención dependen de varios factores, que incluyen la edad, el peso, el sexo, la afección médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto particular que se emplea. Por ello, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de forma rutinaria mediante métodos estándares. Puede ser adecuada una dosis diaria de aproximadamente de 0.001 a 100 mg/kg en peso corporal, preferiblemente, de aproximadamente de 0.0025 a aproximadamente 50 mg/kg en peso corporal y, lo más preferiblemente, de aproximadamente 0.005 a 10 mg/kg en peso corporal. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día. Otros cronogramas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

A los efectos terapéuticos, los compuestos activos de la presente invención se combinan de manera ordinaria con uno o más adyuvantes adecuados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos de pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio,

óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfóricos y sulfúricos, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego se comprimen o encapsulan para una administración
5 conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada como se puede proporcionar en una dispersión de un componente activo en hidroxipropilmetilcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención
10 comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) y, opcionalmente, un agente adicional seleccionado de cualquier portador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptables. Las composiciones alternativas de la presente invención comprenden un compuesto de la Fórmula (I) que se describe en
15 la presente, o un profármaco del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en la presente, un artículo de fabricación pretende incluir, entre otros, kits y envases. El
20 artículo de fabricación de la presente invención comprende:
(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 sal del mismo
25 farmacéuticamente aceptable; y (c) un prospecto que indica

que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. En otra modalidad, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como
5 se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente
10 y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. La expresión que se ubica dentro del primer y segundo recipiente significa que el recipiente respectivo contiene el ítem dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para
15 contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para la fabricación, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende abarcar una botella, una jarra, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema)
20 o cualquier otro recipiente para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo,
25 de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsos (por

ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante una cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión, o se puede encontrar en el interior del
5 segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. De manera alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de
10 sujeción. De manera alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador u otra hoja escrita que proporciona información relacionada con
15 la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información proporcionada es determinada por un ente regulador a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la FDA). Preferiblemente, el prospecto proporciona específicamente
20 indicaciones para las cuales la composición farmacéutica fue aprobada. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferiblemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel
25 o plástico adhesivos) sobre el cual se formó (por ejemplo, se

imprimió o aplicó) la información deseada.

Métodos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras bien conocidas por una persona
5 experimentadas en la técnica en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el ámbito de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por
10 las personas experimentadas en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación.

Las reacciones y las técnicas descritas en la presente sección se llevaron a cabo en solventes adecuados para los
15 reactivos y materiales utilizados, y son adecuadas para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del solvente, la atmósfera de
20 reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación, se eligen por ser condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente una persona experimentadas en la técnica. Las personas experimentadas en la técnica de la
25 síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente

en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestos. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para las personas experimentadas en la técnica y, por ello, se deben usar métodos alternativos. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

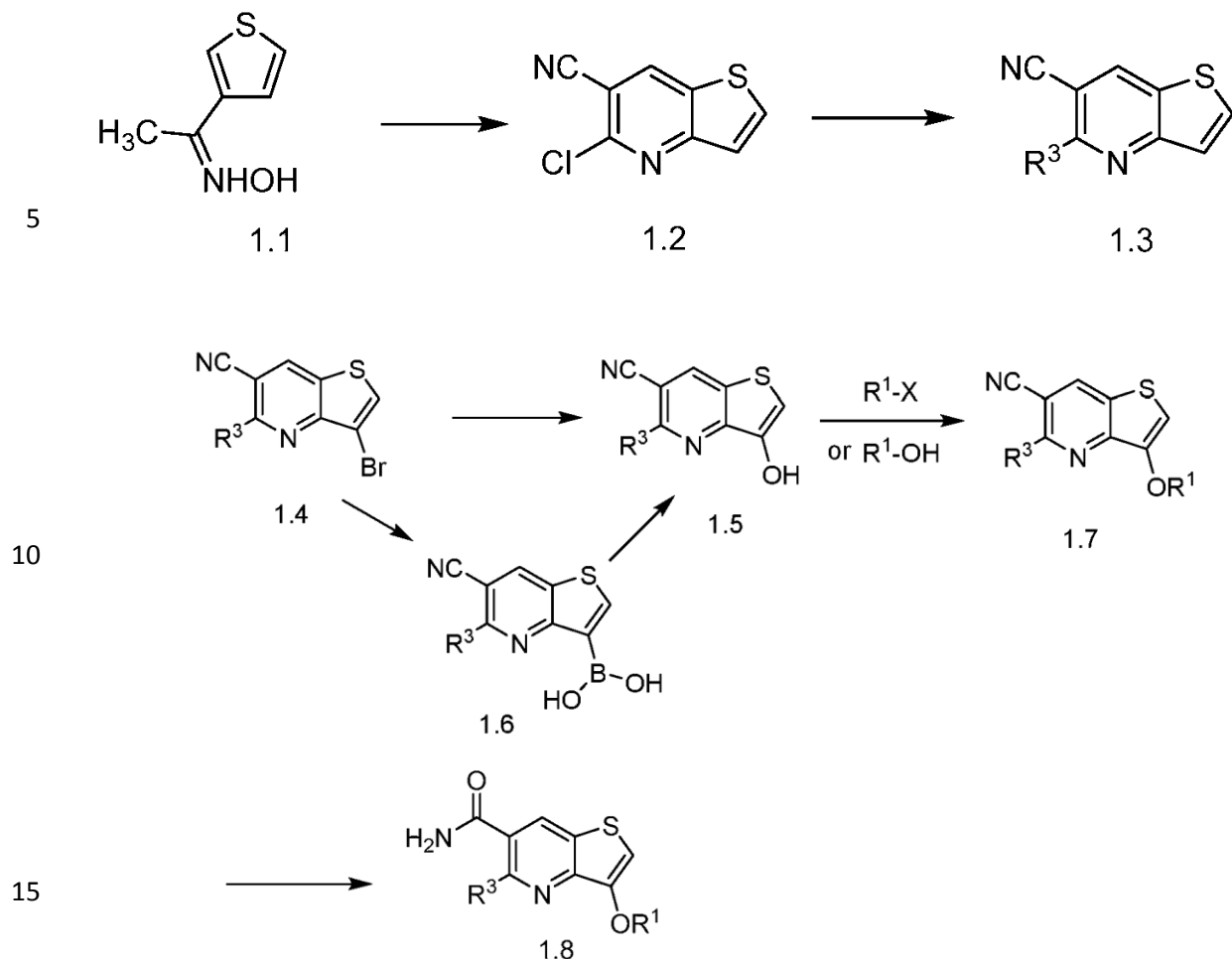
Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que describe muchas alternativas para el médico experto es Greene *et al.* (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a edición, Wiley and Sons (1999)).

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los métodos indicados en los siguientes esquemas de reacción. En el Esquema de reacción 1, el intermediario de tienopiridina 1.2 se puede preparar a partir de oxima 1.1 como se describe en US2010/298334. El tratamiento del intermediario 1.2 con distintos alcóxidos tales como metóxido de sodio en solventes tales como metanol pueden producir los correspondientes intermediarios de alcoxi 1.3 ($R_3 = OCH_3$, por

ejemplo). La introducción de un grupo halo tal como bromo en la posición 3 de 1.3 produce 1.4 que se puede lograr mediante el tratamiento con N-bromosuccinimida en solventes tales como DMF. El grupo bromo de 1.4 se puede reemplazar por un grupo hidroxilo mediante tratamiento directo de 1.4 con agua en presencia de Rock Phos PD G3 y carbonato de cesio en solventes tales como dioxano, lo que produce 1.5. De manera alternativa, 1.5 se puede preparar en 2 etapas a partir de 1.4 mediante el correspondiente ácido borónico 1.6. El tratamiento de 1.4 con bis-pinacolatodiboro en presencia de aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y acetato de potasio en solventes tales como dioxano produce 1.6 que se puede convertir en 1.5 mediante el tratamiento con peróxido de hidrógeno en presencia de una base tal como carbonato de sodio o potasio en solventes tales como THF y agua.

El acoplamiento del compuesto de hidroxilo 1.5 con intermediarios que abarcan los grupos R de los compuestos de la Fórmula I se pueden llevar a cabo mediante reacciones de desplazamiento nucleofílico en RX , en donde X es tosilato, mesilato o un haluro tal como cloruro o bromuro. De manera alternativa, 1.5 se puede acoplar directamente con alcoholes ROH mediante reacción de Mitsunobu, lo que produce 1.7. El tratamiento de 1.7 con carbonato de potasio y peróxido de hidrógeno en solventes tales como DMSO produce un compuesto de la Fórmula I.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



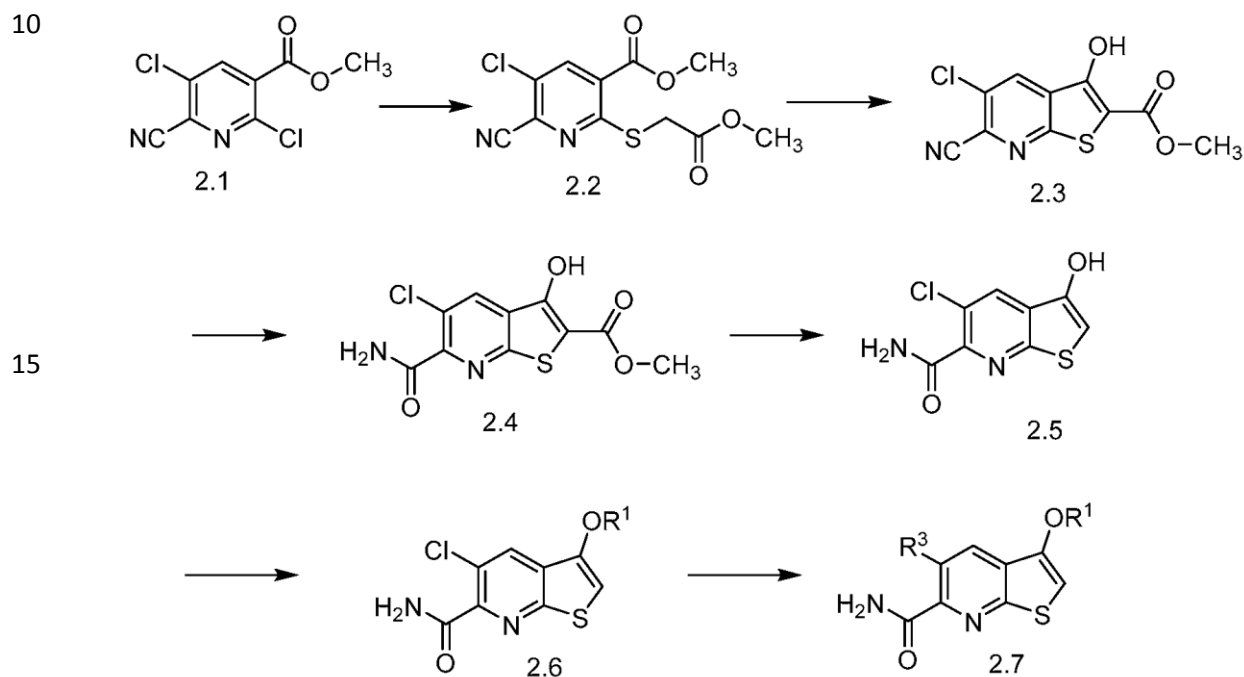
Algunos compuestos de la Fórmula I se pueden preparar como se indica en el Esquema de reacción 2. El desplazamiento del grupo cloro en la posición 2 del compuesto 2.1 con un

20 éster del ácido mercaptoacético en la presencia de una base tal como LiHMDS en solventes tales como THF produce el intermediario 2.2. La conversión de 2.2 a 2.3 se puede lograr mediante el tratamiento con una base tal como DBU en tolueno. La hidrólisis del nitrilo 2.3 para obtener la amida primaria

25 2.4 se puede lograr mediante el tratamiento con un ácido tal

como ácido sulfúrico concentrado. El compuesto 2.4 se puede convertir en 2.5 mediante el tratamiento con t-butoxido de potasio en DMSO a aproximadamente 80°C. El acoplamiento de 2.5 con R¹OH o R¹X como se describe en el Esquema de reacción 1 puede producir compuestos de la Fórmula 2.6. El compuesto 2.6 se puede convertir en 2.7 mediante desplazamiento nucleofílico del grupo cloro para obtener compuestos de la Formula general I.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Algunos compuestos de la Fórmula I se pueden preparar como se indica en el Esquema de reacción 3. La alquilación del tiol 3.1 con bromoacetaldehído dietilacetal en la presencia de una base tal como carbonato de potasio en solventes tales como DMF produce 3.2 que se puede convertir

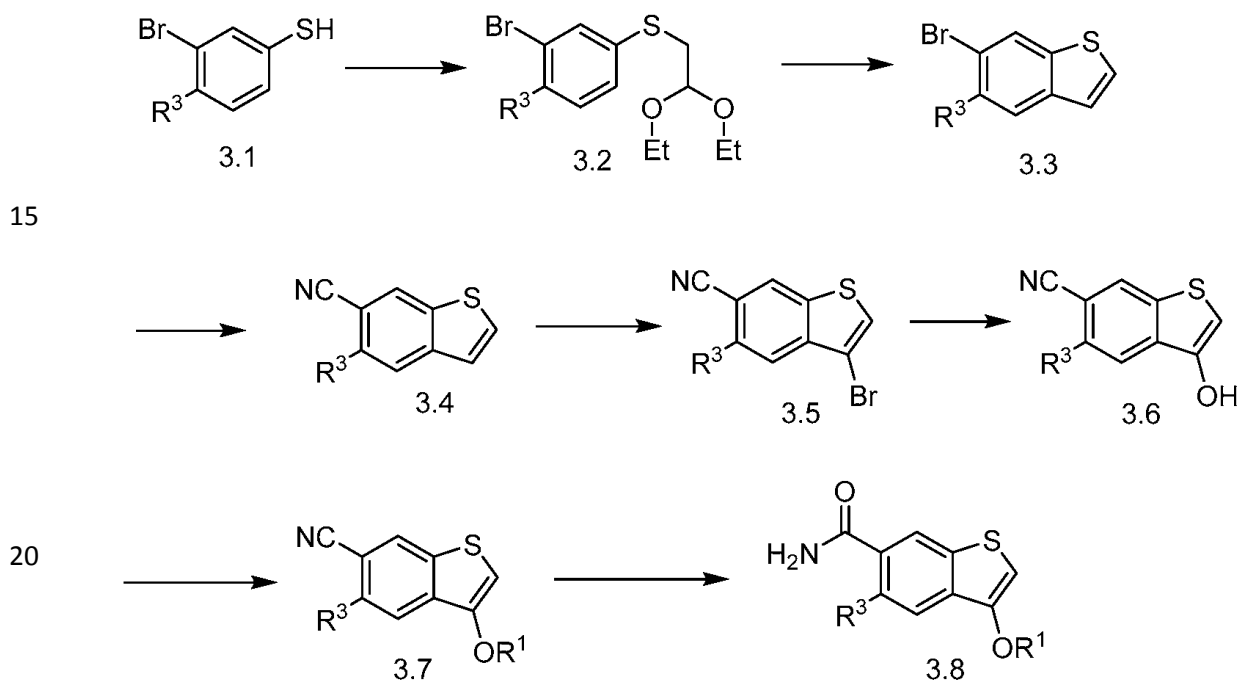
25

en el benzotiofeno 3.3 mediante calentamiento en solventes tales como clorobenceno en la presencia de ácido polifosfórico. La reacción puede generar una mezcla de 3.3 y el correspondiente producto regioisomérico. La conversión del

5 grupo bromo de 3.3 en ciano para generar 3.4 se puede lograr mediante tratamiento con cianuro de zinc en la presencia de tetrakis paladio en solventes tales como DMF. El nitrilo 3.4 se puede convertir en los compuestos correspondientes de la Fórmula I a través de la secuencia descrita en el Esquema de

10 reacción I.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención y los

25 intermediarios usados para la preparación de los compuestos

de la presente invención, se pueden preparar usando los procedimientos que se muestran en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones que se usan en estos ejemplos, y los compuestos propiamente
5 los preparados en estos ejemplos, no son limitativos, sino que tienen como fin demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales de inicio y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en la presente,
10 en general, están disponibles en el comercio o se informan en la literatura química, o se pueden preparar usando los procedimientos descritos en la literatura química. La invención también se define en los siguientes ejemplos. Cabe destacar que los ejemplos solo se proporcionan a modo
15 ilustrativo. De la descripción anterior y los ejemplos, una persona experimentada en la técnica puede determinar las características principales de la invención, y sin apartarse de su espíritu ni de su alcance, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos
20 usos y condiciones. Como resultado, la invención no se limita a los ejemplos establecidos a continuación, sino que se define mediante las reivindicaciones adjuntas a la misma.

En los ejemplos, la frase "se secó y se concentró", en general, se refiere al secado de una solución en un solvente
25 orgánico, ya sea en sulfato de sodio o sulfato de magnesio, y

la posterior filtración y eliminación del solvente del filtrado (en general, a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material).

La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de
 5 gel de sílice preenvasados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), que se eluyó con el solvente o la mezcla de solventes indicados. La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) preparativa se llevó a cabo usando una columna de fase
 10 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 separa, en general, que se eluyó con un gradiente de concentración en aumento de metanol o acetonitrilo en agua, que también contiene 0.05 % o 0.1 % de
 15 ácido trifluoroacético o 10 mM de acetato de amonio, a una velocidad de elución adecuada al tamaño de columna y la separación que se desea lograr. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usaron las siguientes abreviaturas:

20 **Abreviaturas**

ac.	acuoso
salmuera	cloruro de sodio acuoso saturado
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
25 DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

	DMSO	sulfóxido de dimetilo		
	DPPF	1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferroceno		
	Et	etilo		
	EtOAc	acetato de etilo		
5	EtOH	etanol		
	g	gramo(s)		
	h	hora(s)		
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución		
	LC/MS	cromatografía de líquidos-espectroscopia de masa		
10	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio		
	MeCN	acetonitrilo		
	MeOH	metanol		
	NBS	N-bromosuccinimida		
	PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	complejo	de	[1,1'-
15	bis(difenilfosfino)ferroceno]	dicloropaladio(II)		con
		diclorometano		
	PPA	ácido polifosfórico		
	TEA	triethylamina		
	TFA	ácido trifluoroacético		
20	THF	tetrahidrofurano		

Métodos de HPLC y LC/MS:

Método A: columna Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), gradiente 5:95 MeCN-agua, cada uno con 10 mM de acetato de amonio, a 95:5 MeCN-agua, cada uno con 10 mM de acetato de amonio a 0.8 ml/min durante 1 minuto, luego un mantenimiento

de 0.5 min, temperatura de columna de 50°C.

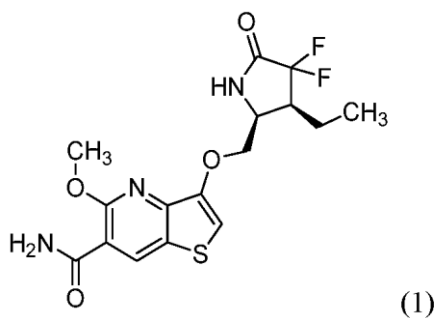
Método B: columna Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), gradiente 2:98:0.1 MeCN-agua-TFA a 98:2:0.1 MeCN-agua-TFA a 0.8 ml/min durante 1 minuto, luego un mantenimiento de 0.5 min, temperatura de columna de 50°C.

Método C: columna Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), gradiente 5:95:0.1 MeCN-agua-TFA a 95:5:0.1 MeCN-agua-TFA a 1 ml/min durante 3 minuto, luego un mantenimiento de 0.75 min, temperatura de columna de 50°C.

10 EJEMPLO 1

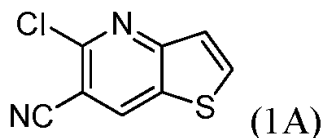
3-(((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b] piridin-6-carboxamida

15



Intermediario 1A: 5-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

20



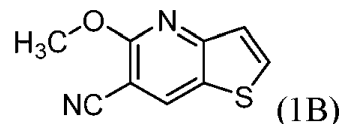
A una solución de 1-(tiofen-3-il)etanona (25 g, 198 mmol) en etanol (450 ml) y agua (150 ml), se agregó 25 hidrocloreuro de hidroxilamina (27.5 g, 396 mmol), y luego se

agregó acetato de sodio (32.5 g, 396 mmol). La mezcla se sometió suavemente a reflujo durante 4 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se agregó agua helada (200 ml), y la mezcla se almacenó a 4°C durante la noche. El precipitado
5 se recolectó mediante filtración para obtener (Z)-1-(tiofen-3-il)etanona oxima (26.5 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Se agregó por goteo POCl₃ (46.5 ml, 0.499 mol) a una solución agitada de (Z)-1-(tiofen-3-il)etanona oxima (7.06 g,
10 0.05 mol) en éter (0.3 l) a 7-10 °C (solicitud internacional PCT 2010 13565). La mezcla se agitó a 7-10°C durante 2 h, y luego se agregó por goteo DMF (12 ml, 0.155 mol). La mezcla de reacción se calentó para destilar la mayor parte de éter, hasta que la temperatura interna alcanzara gradualmente
15 110°C. La mezcla se calentó a 110°C durante una 1 h más. Luego se agregó cuidadosamente hidrocloruro de hidroxilamina (6.95 g, 0.100 mol) en pequeñas porciones a aproximadamente 110°C, y la mezcla se agitó durante un período adicional de 20 min a 110°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura
20 ambiente.

La mezcla se vertió lentamente en una mezcla agitada de hielo y agua. El sólido marrón precipitado se aisló mediante filtración. La reacción se repitió, y así se consumió un total de 27 g de (Z)-1-(tiofen-3-il)etanona oxima, lo que
25 produjo 5-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (13.5 g).

Intermediario 1B: 5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

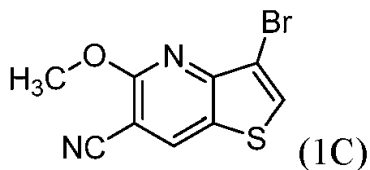


5

Una suspensión de 5-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (1.71 g, 8.79 mmol) y metóxido de sodio (25 % en MeOH) (2.130 ml, 9.31 mmol) en MeOH (35 ml) se agitó a 55°C durante 5.5 h. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2X), se secó (MgSO₄) y se concentró. El material crudo se trituró usando hexanos para obtener 5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (1.56 g, 93 % de rendimiento) como un sólido marrón. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.35 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.5, 0.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H).

15

Intermediario 1C: 3-bromo-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo



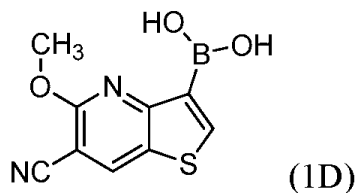
20

Una solución de 5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (3.15 g, 16.56 mmol) y NBS (3.54 g, 19.87 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se agregó agua (20 ml). El producto precipitado sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se trituró con MeOH para

25

obtener 3-bromo-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (3.14 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.21 (s, 3H).

5 Intermediario 1D: ácido (6-ciano-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-3-il)borónico

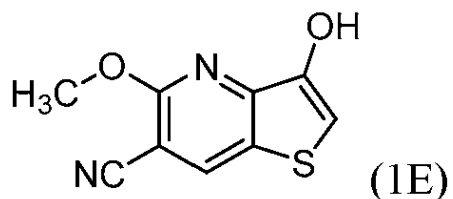


10 Una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (49.3 g, 194 mmol), 3-bromo-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (47.5 g, 177 mmol), acetato de potasio (34.6 g, 353 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11.53 g, 14.12 mmol) en THF (700 ml) se
 15 purgó con nitrógeno durante alrededor de 10 min y se agitó a 60°C durante la noche. El análisis de LC/MS reveló que la reacción no se había completado (quedó alrededor de 20 % de material de inicio). Se agregó catalizador de paladio adicional (2 g), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C
 20 (temperatura del baño) durante 5 h.

La mezcla se enfrió hasta 15°C, y luego se agregó solución acuosa (aproximadamente 10 %) de N-acetil-L-cisteína (aproximadamente 300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Un sólido marrón se precipitó durante este tiempo, el cual se aisló

mediante filtración; lo que produjo ácido (6-ciano-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-3-il)borónico crudo (40 g, 97 % de rendimiento crudo) (sólido marrón). LC/MS (Método A) t_R 0.7 min, m/z 235 $[M+H]^+$.

Intermediario 1E: 3-hidroxi-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-
5 6-carbonitrilo

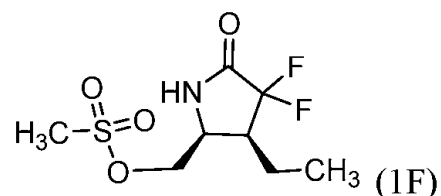


A una solución de carbonato de sodio (3.12 g, 29.5 mmol)
10 en agua (200 ml), se agregó una solución de ácido (6-ciano-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-3-il)borónico (2.3 g, 9.83 mmol) en THF (500 ml). A la mezcla de reacción transparente resultante, se agregó 35 % de peróxido de hidrógeno (2.87 g, 29.5 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de
15 reacción se monitoreó mediante LC/MS usando iones moleculares del material de inicio y del producto deseado (el material de inicio y el producto deseado presentaron tiempos de retención idénticos en dos sistemas de LC/MS separados).

Después de agitar a temperatura ambiente durante
20 aproximadamente 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con tiosulfato semisaturado (2X) y salmuera (1X). Todas las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó ($MgSO_4$) y se concentró, lo que
25 produjo el producto crudo. El producto crudo se sometió a

cromatografía flash (gel de sílice/gradiente DCM:MeOH 100:0 a 90:10) para obtener 3-hidroxi-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (1.55 g, 76 % de rendimiento). LC/MS (Método A) t_R 0.7 min, m/z 207 $[M+H]^+$.

5 Intermediario 1F: metansulfonato de ((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metilo



10 Se agregaron secuencialmente cloruro de metansulfonilo (52.6 μ l, 0.675 mmol) y TEA (111 μ l, 0.798 mmol) a una solución agitada de (4S,5S)-4-etil-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (110 mg, 0.614 mmol) (véase la referencia WO 2015/150995) en THF (0.1 ml) y DCM (0.3 ml) a -

15 10°C, se agitó durante 5 min y se calentó hasta 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía

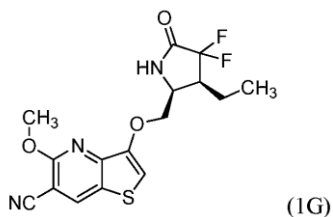
20 flash (gel de sílice/gradiente EtOAc-MeOH 100:0 a 90:10, que se eluyó fácilmente) para obtener metansulfonato de ((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 95 % de rendimiento) como una goma incolora. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7.08 (br s, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.17-3.92

25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.85-2.55 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 1H),

1.63-1.51 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.4 Hz, 3H).

Intermediario 1G: 3-(((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

5



Una mezcla de metansulfonato de ((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 0.583 mmol), 3-
 10 hidroxí-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (110 mg, 0.533 mmol) se absorbió en THF (3 ml) y se concentró hasta secarse. El residuo y carbonato de cesio anhidro (348 mg, 1.067 mmol) se absorbieron en DMF (3 ml) y se calentaron a 90°C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con
 15 EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash (gel de sílice/gradiente hexano-EtOAc 100:0 a 0:100) para obtener 3-(((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-
 20 carbonitrilo (170 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (Método A) *t_R* 0.88 min, *m/z* 368 [M+H]⁺.

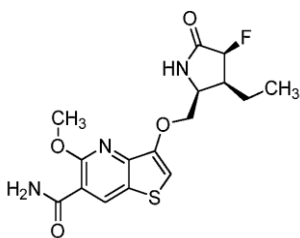
Ejemplo 1:

Se agregó peróxido de hidrógeno (35 %, 135 mg, 1.388 mmol) a una mezcla agitada de 3-(((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-
 25

carbonitrilo (170 mg, 0.463 mmol) y carbonato de potasio (192 mg, 1.388 mmol) en DMSO (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se sometió a HPLC preparativa (columna ODS/gradiente agua-MeOH-TFA 90:10:0.05 a 10:90:0.05) para obtener un sólido blanco. El material sólido se disolvió en DCM y algunas gotas de MeOH, y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el producto que se recrystalizó de MeOH para obtener 3-(((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (82 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco (la concentración del licor madre produjo 40 mg de un lote menos puro). LC/MS (Método A) t_R 0.72 min, m/z 386 $[M+H]^+$. RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄ + CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.31 (dd, J=8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 5H), 2.92-2.56 (m, 1H), 1.96-1.51 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.4 Hz, 3H).

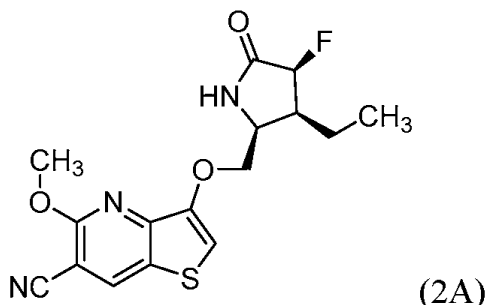
EJEMPLO 2

3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b] piridin-6-carboxamida



Intermediario 2A: 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

5



Se agregaron secuencialmente cloruro de mesilo (148 μ l, 1.904 mmol) y TEA (314 μ l, 2.250 mmol) a una solución agitada de (3S,4S,5S)-4-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (279 mg, 1.731 mmol) en DCM (5 ml) a -10°C , se agitó durante 5 min y luego se calentó hasta 0°C . La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para obtener el producto crudo.

El producto crudo y 3-hidroxi-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (321 mg, 1.558 mmol) se absorbieron en DMF (5 ml), y luego se agregó carbonato de cesio (1128 mg, 3.46 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash (gel de sílice/ gradiente hexano-EtOAc 100:0 a 0:100) para obtener 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-

metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 33 % de rendimiento). LC/MS (Método B) t_R 0.86 min, m/z 350 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida

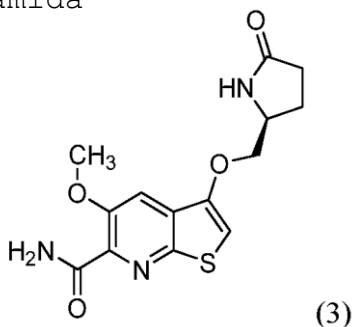
5 Se agregó peróxido de hidrógeno (35 %, 167 mg, 1.717 mmol) a una mezcla agitada de 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (200 mg, 0.572 mmol) y carbonato de potasio (237 mg, 1.717 mmol) en DMSO (3 ml), y la mezcla se agitó a
 10 temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna ODS/ gradiente agua-MeOH-TFA 90:10:0.1 a 10:90:0.1) para obtener el sólido blanco. El
 15 material sólido se disolvió en DCM y algunas gotas de MeOH, y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener el producto que se trituroó con MeOH para obtener 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-
 20 carboxamida (125 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.84 (dd, $J=53.1$, 5.6 Hz, 1H, se superpone con el pico de agua), 4.54-4.29 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 5H), 2.76-2.49 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.12 (t, $J=7.3$
 25 Hz, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, metanol- d_4) δ -200.62 (s, 1F).

LC/MS (Método B) t_R 0.7 min, m/z 368 $[M+H]^+$.

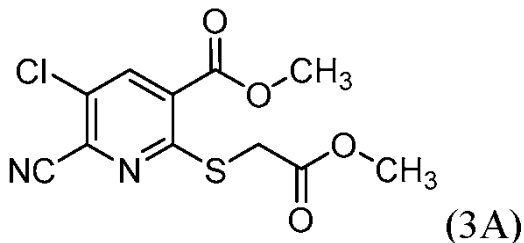
EJEMPLO 3

(S)-5-metoxi-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida

5



10 Intermediario 3A: 5-cloro-6-ciano-2-((2-metoxi-2-oxoetil)tio)nicotinato de metilo



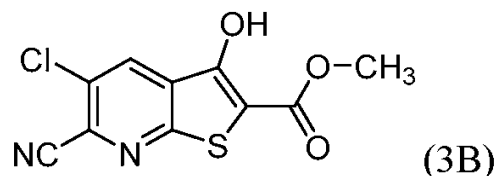
15

2,5-Dicloro-6-cianonicotinato de metilo (0.495 g) se preparó a partir de 2,5-dicloronicotinato como se describió en la solicitud internacional PCT 2011130342.

Se agregó LiHMDS (1M en THF) (1.35 ml, 1.35 mmol) a 0°C
 20 a una solución de 2-mercaptoacetato de metilo (0.12 ml, 1.29 mmol) en THF (1 ml) y se agitó durante 5 minutos. Luego, se agregó una solución de 2,5-dicloro-6-cianonicotinato de metilo (0.297 g, 1.29 mmol) en THF (5 ml) y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta
 25 temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua. La

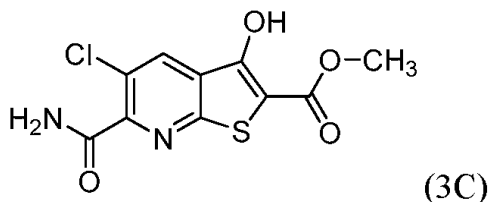
mezcla se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró. El crudo se purificó usando cromatografía flash (gel de sílice/ gradiente hexanos/ acetato de etilo 100:0 a 0:100) para obtener 5-
 5 cloro-6-ciano-2-((2-metoxi-2-oxoetil)tio)nicotinato de metilo (0.258 g, 66.7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.36 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

Intermediario 3B: 5-Cloro-6-ciano-3-hidroxitieno[2,3-
 10 b]piridin-2-carboxilato de metilo



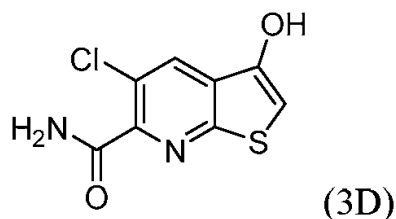
Una solución de 5-cloro-6-ciano-2-((2-metoxi-2-
 15 oxoetil)tio)nicotinato de metilo (0.258 g, 0.86 mmol) y DBU (0.142 ml, 0.94 mmol) en tolueno (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó HCl (1N) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó
 20 usando cromatografía flash (gel de sílice/ gradiente hexanos- acetato de etilo 100:0 a 0:100) para obtener 5-cloro-6-ciano-3-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (0.181 g, 79 % de rendimiento) como un sólido naranja. LC MS (Método A) *t_R* 0.72, *m/z* 267 [M-H]. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ
 25 10.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

Intermediario 3C: 6-Carbamoil-5-cloro-3-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



Una solución de 5-cloro-6-ciano-3-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (0.602 g, 2.24 mmol) en ácido sulfúrico (3 ml, 56.3 mmol) se agitó a 60°C durante 2 horas, se enfrió hasta 0°C, y luego se agregó HCl 1N. El sólido precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua para obtener 6-carbamoil-5-cloro-3-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (0.625 g, 97 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC/MS (Método B) t_R 0.69, m/z 287 $[M-H]^+$.

Intermediario 3D: 5-cloro-3-hidroxitieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida

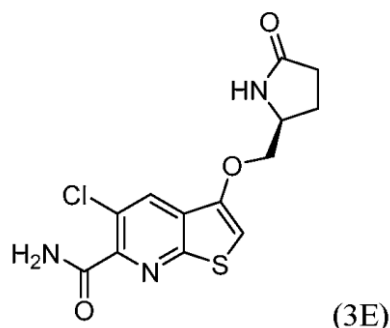


A una solución agitada de ter-butóxido de potasio (2.446 g, 21.8 mmol) en DMSO (15 ml), se agregó 6-carbamoil-5-cloro-3-hidroxitieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (0.625 g, 2.18 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2.5 horas (BMCL 22 (2012) 5031-5034). La mezcla se

diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se disolvió en piridina (10 ml) y se agitó a 80°C durante 15 minutos. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, agua, se
 5 secó (MgSO₄) y se concentró. El material crudo se purificó usando cromatografía flash (gel de sílice/ gradiente hexanos-acetato de etilo-metanol 100:0:0 a 0:90:10) para obtener 5-cloro-3-hidroxitieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida (0.369 g, 74 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC/MS (Método B)
 10 t_R 0.54, m/z 229 [M+H]⁺. RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 6.66 (s, 1H).

Intermediario 3E: (S)-5-cloro-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida

15



Una mezcla de 5-cloro-3-hidroxitieno[2,3-b]piridin-6-
 20 carboxamida (0.1 g, 0.44 mmol) 4-metilbencensulfonato de (S)-
 (5-oxopirrolidin-2-il)metilo (0.118 g, 0.44 mmol) y carbonato de cesio (0.285 g, 0.88 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 65°C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El material crudo se purificó usando HPLC
 25 preparativa (columna Phen. Luna Axia C18 5 μ ; 30 X 100 mm;

detección a 220 nm; velocidad de flujo 40 ml/min; gradiente continuo de 0 % de B a 100 % de B durante 10 min, un mantenimiento de 2 min a 100 % de B, en donde A = 10:90:0.1 MeOH-H₂O-TFA y B = 90:10:0.1 MeOH-H₂O-TFA) para obtener (S)-5-cloro-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida (21 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. LC/MS (Método B) t_R 0.58, m/z 326 [M+H]⁺. RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.10 (s, 1H), 4.22 (dd, $J=9.0$, 3.4 Hz, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 2.37-2.12 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H).

EJEMPLO 3:

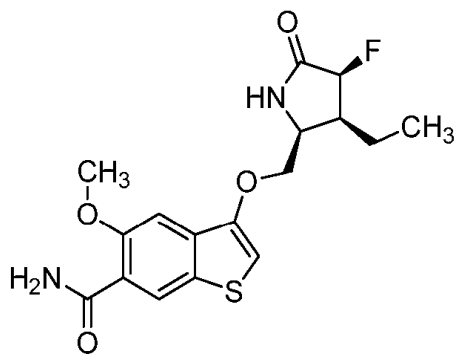
Una solución de (S)-5-cloro-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida (12 mg, 0.04 mmol), yoduro de cobre(I) (0.702 mg, 3.68 μ mol) y metóxido de sodio (25 % en MeOH) (0.13 ml, 0.55 mmol) se agitó a 65°C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró. El producto crudo se purificó usando HPLC preparativa (columna Phen. Luna Axia C18 5 μ ; 21.2 X 100 mm; detección a 220 nm; velocidad de flujo = 40 ml/min; gradiente continuo de 0 % de B a 100 % de B durante 10 min + un mantenimiento de 2 min a 100 % de B, donde A = MeOH-H₂O-TFA 10:90:0.1 y B = MeOH-H₂O-TFA 90:10:0.1) para obtener (S)-5-metoxi-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[2,3-b] piridin-6-carboxamida (4.1 mg, 33.3 % de rendimiento) como un sólido

amarillo. LC/MS (Método A) t_R 0.48, m/z 322 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 4

3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carboxamida

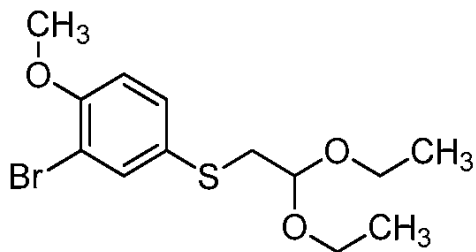
5



(4)

10

Intermediario 4A: 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofeno



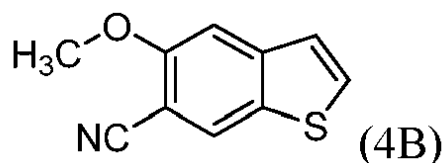
(4A)

15

Una mezcla de 3-bromo-4-metoxitiofenol (1.08 g, 4.93 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (1.001 g, 5.08 mmol) y K_2CO_3 (0.783 g, 5.67 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a $110^\circ C$ durante 7 horas. La mezcla alcanzó temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con 10 % de LiCl. La capa orgánica luego se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener (3-bromo-4-metoxifenil)(2,2-dietoxietil)sulfano (1.6 g, 4.77 mmol, 97 % de rendimiento).

25

Intermediario 4B: 5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carbonitrilo

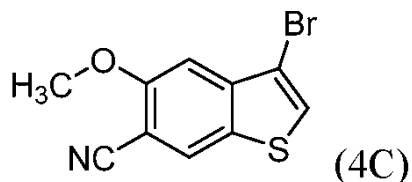


5 Una solución de (3-bromo-4-metoxifenil) (2,2-dietoxietil)sulfano (1.6 g, 4.77 mmol) en clorobenceno (2 ml) se agregó a una mezcla agitada precalentada de clorobenceno (8 ml) y PPA (0.534 ml, 4.93 mmol) a 120°C. La mezcla se agitó a 120°C durante 6 h, se enfrió hasta temperatura
10 ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica luego se concentró, y el producto crudo se sometió a cromatografía flash (gel de sílice/gradiente hexanos-EtOAc 100:0 a 0:100) para obtener una mezcla de dos regioisómeros (535 mg).

15 La mezcla anterior, cianuro de zinc (700 mg, 5.96 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (197 mg, 0.170 mmol), se absorbió en DMF (9 ml), se purgó con nitrógeno y se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se
20 concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía flash (gel de sílice/gradiente hexano-EtOAc 100:0 a 30:70) para obtener una mezcla más pura de los dos regioisómeros. El material se sometió a SFC (columna de celulosa-4 de 5 µm/CO₂-MeOH 85:15 a 35°C) para obtener 5-
25 metoxibenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo como el isómero que se

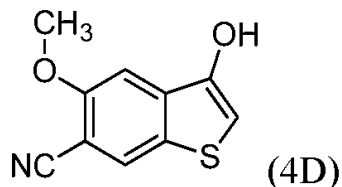
eluyó más rápido, y el producto 5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carbonitrilo (225 mg) como el isómero que se eluyó más lento. RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.71-7.72 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32-7.33 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

5 Intermediario 4C: 3-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carbonitrilo



10 Una mezcla de 5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carbonitrilo (225 mg, 1.189 mmol) y NBS (275 mg, 1.546 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 60°C durante 3 h, se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con 10 % de LiCl y salmuera. La capa orgánica luego se secó en Na₂SO₄, se concentró, y el residuo se trituró
15 con MeOH para obtener 3-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carbonitrilo (245 mg, 7 % de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8.06 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 4H).

20 Intermediario 4D: 3-hidroxi-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carbonitrilo



A una solución agitada de 3-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carbonitrilo (242 mg, 0,903

mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (248 mg, 0.975 mmol) y acetato de potasio (186 mg, 1.895 mmol). La mezcla se purgó con N₂,
 5 luego se agregó aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (73.7 mg, 0.090 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se agitó con sílice unido a mercaptopropilo en THF (5 ml) a 40°C
 10 durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado luego se trató secuencialmente con bicarbonato de sodio (379 mg, 4.51 mmol) en agua (3 ml) y 35 % de peróxido de hidrógeno (0.138 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45
 15 minutos, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó en Na₂SO₄, se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía flash (gel de sílice/ gradiente hexano-EtOAc 100:0 a 0:100) para obtener 3-hidroxibenzotiofen-6-carbonitrilo (10 mg, 0.049 mmol, 5.4 % de rendimiento).
 20

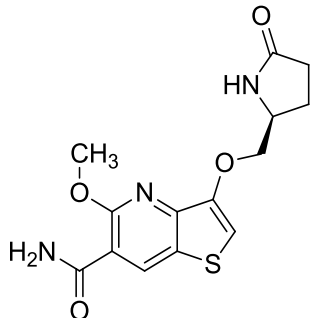
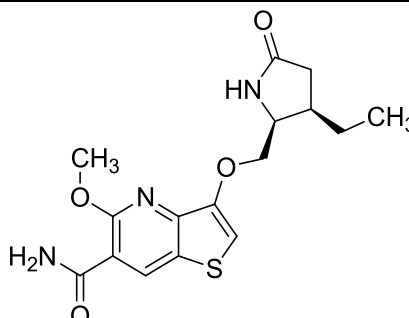
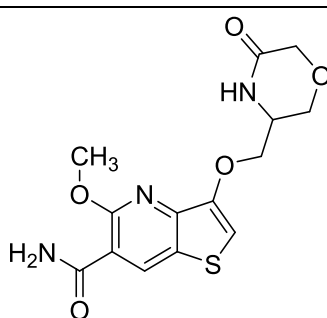
Ejemplo 4:

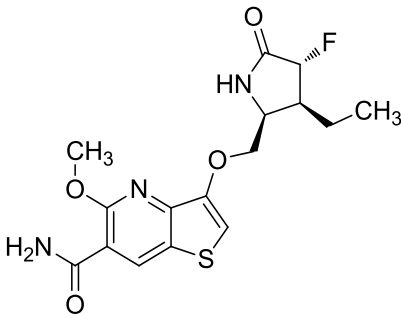
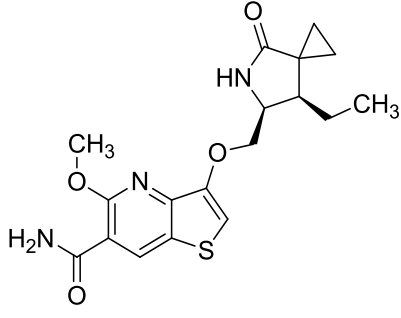
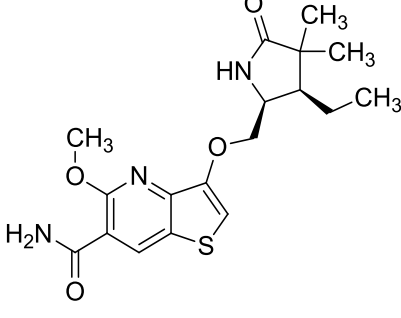
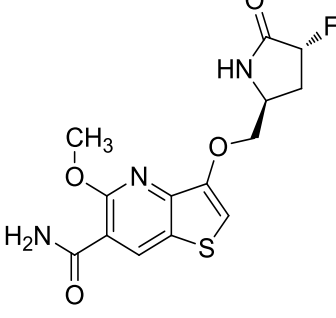
Una mezcla de 4-metilbencensulfonato de ((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metilo (24.43 mg, 0.077 mmol), 3-hidroxibenzotiofen-6-carbonitrilo (15 mg, 0.073 mmol)
 25

y Cs_2CO_3 (50 mg, 0.153 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 10 % de LiCl. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se
 5 disolvió en DMSO (1.5 ml). Se agregaron K_2CO_3 (25.3 mg, 0.183 mmol) y 35 % de peróxido de hidrógeno (0.112 ml, 1.096 mmol). La mezcla se agitó a 48°C durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se sometió a HPLC preparativa (columna C18/agua-acetonitrilo con 10 mM de
 10 acetato de amonio gradiente 90:10 a 10:90) para obtener 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carboxamida (4.2 mg). LC/MS (Método C) t_R 1.19, m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.77
 15 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.87 (dd, $J=53.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.00 (br t, $J=7.6$ Hz, 3H).

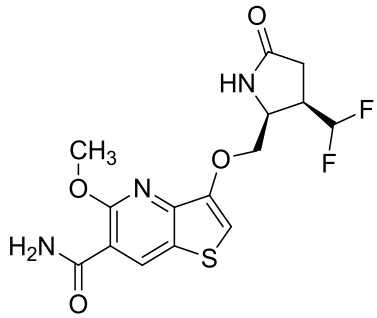
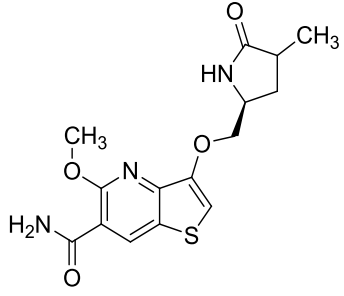
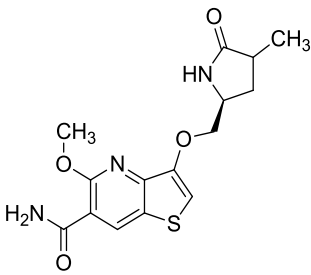
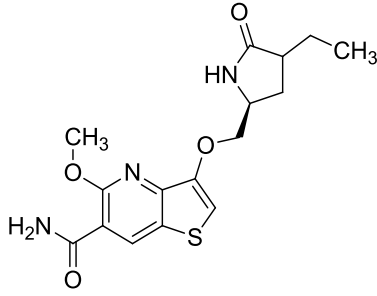
Los ejemplos en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo
 20 con los métodos descritos para los Ejemplos 1-4 usando materiales de inicio adecuados.

Tabla 1

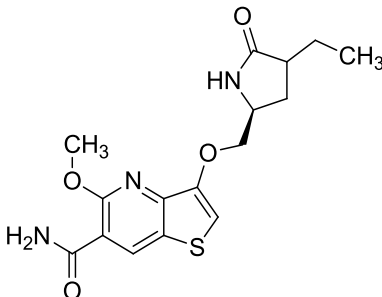
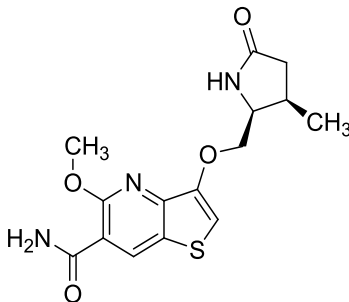
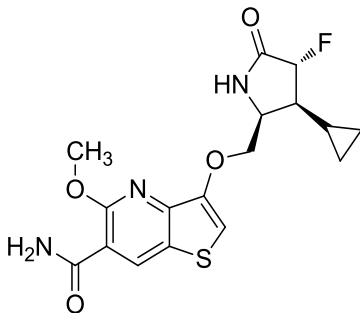
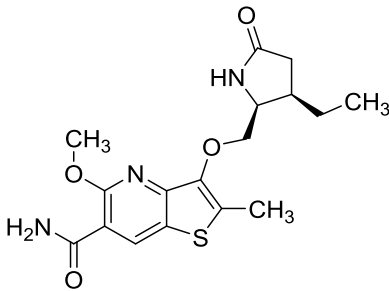
No. Ej.	Estructura	R _T de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5		0.57	Método B	322.0
6		1.09	Método C	350.0
7	 racémico	0.91	Método C	338.0

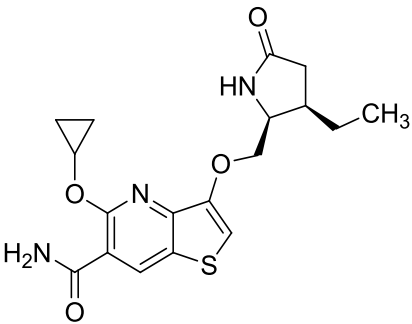
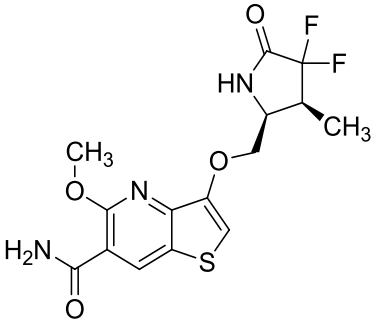
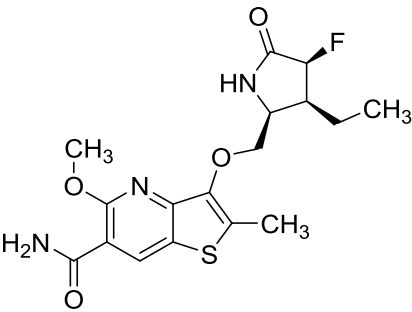
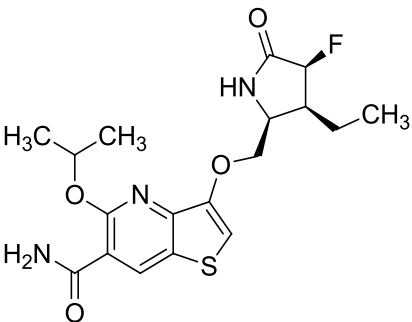
No. Ej.	Estructura	R _T de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5 8		1.15	Método C	368.0
10 9		1.15	Método C	348.0
15 10		1.01	Método C	350.0
20 11		0.86	Método C	340.0

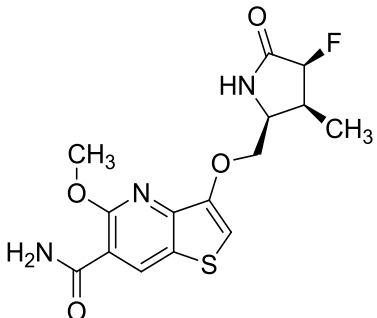
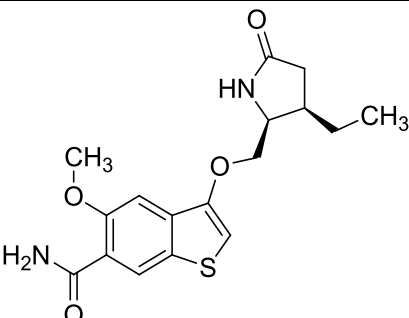
5

No. Ej.	Estructura	R _T de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
12		0.64	Método B	372.0
13	 Diastereómero 1	0.91	Método C	336.0
14	 Diastereómero 2	0.90	Método C	336.0
15	 Diastereómero 1	1.22	Método C	350.0

25

No. Ej.	Estructura	R _T de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5 16	 Diastereómero 2	1.26	Método C	350.0
10 17		0.98	Método C	336.0
15 18		0.73	Método B	380.0
20 19		1.38	Método C	364.0

No. Ej.	Estructura	R _T de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5 20		1.43	Método C	376.0
10 21		1.13	Método C	372.0
15 22		1.31	Método C	382.0
20 23		1.36	Método C	396.0
25				

No. Ej.	Estructura	R _T de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5 28		0.66	Método B	354.0
10 29		1.13	Método C	349.0

15

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se pueden confirmar mediante varios ensayos biológicos. Los ejemplos de ensayos biológicos, que aparecen a

20 continuación, se llevaron a cabo con los compuestos de la invención.

Ensayo de inhibición de IRAK4

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pozos con fondo en forma de U. El volumen final del ensayo fue de 30 μ l,

25 preparado de adiciones de 15 μ l de enzimas y sustratos (péptido

con fluoresceína y ATP) y compuestos de prueba en la solución amortiguadora de ensayo (20 mM de HEPES, pH 7.2, 10 mM de MgCl_2 , 0.015 % de Brij 35 y 4 mM de DTT). La reacción se inició mediante la combinación de IRAK4 con sustratos y compuestos de prueba. La mezcla reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos y finalizó mediante la adición de 45 μl de 35 mM de EDTA a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante la separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon comparando las reacciones de control no enzimáticas para 100 % de inhibición y reacciones solo de vehículo para 0 % de inhibición. Las concentraciones finales de los reactivos en los ensayos son ATP, 500 μM ; FL-IPTSPITTTYFFFKKK péptido 1.5 μM ; IRAK4, 0.6 nM; y DMSO, 1.6 %.

Ensayo de permeabilidad de Caco-2

13 a 27 días antes del ensayo, se sembraron células Caco-2 en membranas con filtro de polycarbonato recubierto con colágeno en placas Transwell de 24 pozos a una densidad de 1.45×10^5 células/ cm^2 , aproximadamente, 4.8×10^4 células por pozo. Las células se cultivaron en un medio de cultivo que consistía en DMEM enriquecido con 10 % de suero bovino fetal, 10 mM de HEPES, 1 % de aminoácidos no esenciales, 2 mM de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina G y 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina. El medio de cultivo se reemplazó cada 3 días, y las células se

mantuvieron a 37°C en 95 % de humedad relativa y 5 % de atmósfera de CO₂. Las células se evaluaron para identificar la formación de uniones herméticas justo antes del ensayo. El compuesto de prueba se solubilizó a 10 mM en 100 % de DMSO y se diluyó a 3 µM en amortiguador de ensayo. Los estudios de permeabilidad se iniciaron agregando 200 µl de amortiguador de ensayo con/sin compuesto al compartimiento de Transwell apical y 600 µl de amortiguador de ensayo con/sin compuesto al compartimiento basolateral del paquete de placas de baja fijación Transwell de 24 pozos. Para la permeabilidad (dirección de absorción) apical a basolateral (A a B), se colocó amortiguador que contenía compuesto en el compartimiento apical (pozos donantes), mientras que se colocó solo amortiguador en los compartimientos basolaterales correspondientes (pozos receptoras). Para la permeabilidad (dirección secretora) basolateral a apical (B a A), se colocó amortiguador que contenía compuesto en el compartimiento basolateral (pozos donantes), mientras que se colocó solo amortiguador en los compartimientos apicales correspondientes (pozos receptoras). Las placas Transwell luego se incubaron durante 2 horas a 37°C en 95 % de humedad relativa y 5 % de atmósfera de CO₂ con agitación leve. Después de la incubación, se retiraron 100 µl de cada compartimiento apical y basolateral y se transfirieron a placas de baja fijación de 96 pozos previamente cargadas con 100 µl/pozo de acetonitrilo que

contenía 250 nM de propranolol, 250 nM de diclofenac y 500 nM de tolbutamida como estándares internos. Las muestras se analizaron posteriormente mediante LC-MS/MS para determinar las concentraciones de compuesto.

5 Ensayo de IRAK4 en sangre

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

Ensayo de IL-6 inducido por PBMC TLR2.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron de sangre humana que contenía el anticoagulante EDTA
20 (2.5 mM) mediante centrifugación en un gradiente Ficoll. Las PBMC (250000 células/pozo) se cultivaron en un medio de ensayo (RPMI con 10 % de FCS termoinactivado) con compuestos durante 30 minutos a 37°C en una incubadora con 5 % de CO₂. Después del pretratamiento con compuestos, las células se estimularon
25 durante 5 horas con 10 µg/ml de ácido lipoteicoico (Invivogen,

San Diego, CA), un agonista de TLR2. Al final del cultivo, las placas se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos para convertir las células en pelotillas. Los sobrenadantes se cosecharon y se analizaron para determinar los niveles de IL-6
 5 mediante ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA).

La siguiente tabla enumera los valores IC_{50} de IRAK4, los valores EC_{50} en sangre y los valores de permeabilidad de Caco-2 para los siguientes ejemplos de la presente invención medidos en el ensayo de inhibición de IRAK4, el ensayo de IRAK4 en
 10 sangre y el ensayo de permeabilidad de Caco-2. De acuerdo con los ejemplos que se encuentran a continuación, los compuestos de la presente invención mostraron valores de inhibición IC_{50} de IRAK menores de 0.6 μM .

Tabla 2

15 **Datos de inhibición de IRAK4**

Ej. No.	IC_{50} de IRAK4 (μM)	EC_{50} de Sangre entera (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
1	0.0006	0.058	102
2	0.0012	0.205	73
3	0.5578	-	-
4	0.0004	0.153	85
5	0.0203	2.007	-

25

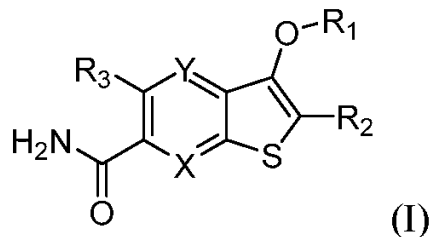
	Ej. No.	IC ₅₀ de IRAK4 (μ M)	EC ₅₀ de Sangre entera (μ M)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
5	6	0.0010	3.211	81
	7	0.6151	–	–
	8	0.0007	0.092	42
	9	0.1296	–	–
	10	0.5953	–	–
10	11	0.0040	0.473	–
	12	0.0025	0.261	–
	13	0.0362	–	–
	14	0.4593	–	–
	15	0.0634	–	–
15	16	0.0981	–	–
	17	0.0060	0.893	–
	18	0.0028	0.962	–
	19	0.0106	3.,299	225
	20	0.0191	0.473	–
20	21	0.0013	0.127	136
	22	0.0336	–	–
	23	0.0014	0.189	184
25				

Ej. No.	IC ₅₀ de IRAK4 (μ M)	EC ₅₀ de Sangre entera (μ M)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
5	24	0.0202	>10
	25	0.1279	-
	26	0.0068	-
	27	0.0011	35
	28	0.0133	59
10	29	0.736	58
	29	0.0009	0.363
			-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)

5



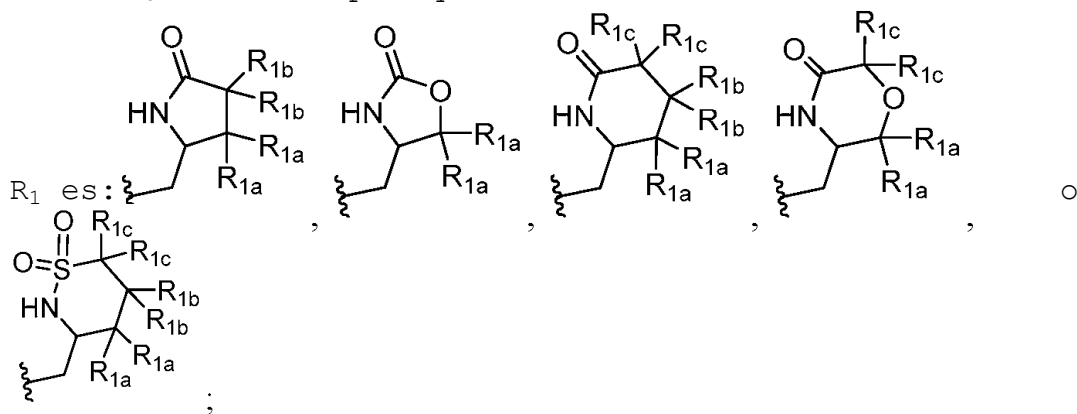
o una sal o un profármaco del mismo, caracterizado porque:

X es CR₄ o N;

10

Y es CR₅ o N; siempre que solo uno de X e Y sea N;

15



cada R_{1a} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; o dos R_{1a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

cada R_{1b} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fluoroalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₆; o dos R_{1b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de

25

espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

cada R_{1c} es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ; o dos R_{1c} , junto con el átomo de carbono al
5 que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R_{1a} y R_{1b} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 4 miembros;

10 R_{1b} y R_{1c} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 4 miembros;

R_2 es H, halo, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R_3 es alcoxi C_{1-4} , fluoroalcoxi C_{1-4} o cicloalcoxi C_{3-6} ;

15 R_4 es H, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; y

R_5 es H, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 o una sal o un profármaco del mismo, caracterizado porque:

cada R_{1a} es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-3} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , fluoroalcoxi C_{1-2} o cicloalquilo C_{3-6} ; o dos R_{1a} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de
25 espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

cada R_{1b} es independientemente H, -OH, F, alquilo C_{1-2} , fluoroalquilo C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} , fluoroalcoxi C_{1-2} o cicloalquilo C_{3-6} ; o dos R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

cada R_{1c} es independientemente H, F, alquilo C_{1-2} , fluoroalquilo C_{1-2} o cicloalquilo C_{3-6} ; o dos R_{1c} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 a 4 miembros;

10 R_2 es H, F, Cl, alquilo C_{1-2} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R_3 es alcoxi C_{1-3} , fluoroalcoxi C_{1-2} o cicloalcoxi C_{3-6} ;

R_4 es H, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; y

R_5 es H, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o 15 cicloalquilo C_{3-6} .

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal o un profármaco del mismo, caracterizado porque:

cada R_{1a} es independientemente H o alquilo C_{1-2} ;

20 cada R_{1b} es independientemente H, F, $-CH_3$, $-CHF_2$ o ciclopropilo; o dos R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de espirocicloalquilo de 3 miembros;

cada R_{1c} es H;

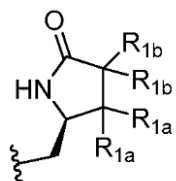
25 R_2 es H o CH_3 ;

R_3 es $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{O}(\text{ciclopropilo})$;

R_4 es H; y

R_5 es H.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal o un profármaco del mismo, caracterizado porque:



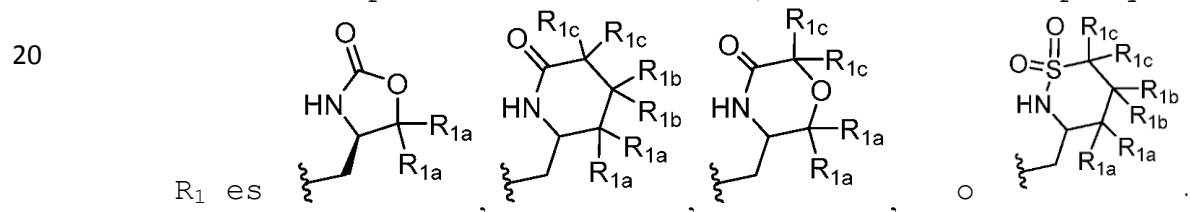
R_1 es:

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 4, o una sal o un profármaco del mismo, caracterizado porque:

cada R_{1a} es independientemente H o alquilo C_{1-2} ; y

cada R_{1b} es independientemente H, F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CHF}_2$ o ciclopropilo; o dos R_{1b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de espirocicloalquilo de 3 miembros.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal o un profármaco del mismo, caracterizado porque:



7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o un profármaco del mismo, caracterizado porque:

25

cada R_{1a} es independientemente H o alquilo C_{1-2} .

cada R_{1b} es independientemente H, F, $-CH_3$, $-CHF_2$ o ciclopropilo; y

cada R_{1c} es H.

- 5 8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo, caracterizado porque se selecciona de: 3-(((2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (1); 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b] piridin-6-carboxamida (2); (S)-5-metoxi-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[2,3-b]piridin-6-carboxamida (3); 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carboxamida (4); (S)-5-metoxi-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (5); 3-(((2S,3R)-3-etil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (6); 5-metoxi-3-((5-oxomorfolin-3-il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (7); 3-(((2S,3S,4R)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (8); 3-(((6S,7R)-7-etil-4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptan-6-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (9); 3-(((2S,3R)-3-etil-4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (10); 3-(((2S,4R)-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-
- 10
- 15
- 20
- 25

b]piridin-6-carboxamida (11); 3-(((2S,3R)-3-(difluorometil)-
 5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-
 carboxamida (12); 5-metoxi-3-(((2S)-4-metil-5-oxopirrolidin-
 2-il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (13-14); 3-
 5 (((2S)-4-etil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-
 b]piridin-6-carboxamida (15-16); 5-metoxi-3-(((2S,3R)-3-
 metil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[3,2-b] piridin-6-
 carboxamida (17); 3-(((2S,3S,4R)-3-ciclopropil-4-fluoro-5-
 oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-
 10 carboxamida (18); 3-(((2S,3R)-3-etil-5-oxopirrolidin-2-
 il)metoxi)-5-metoxi-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida
 (19); 5-ciclopropoxi-3-(((2S,3R)-3-etil-5-oxopirrolidin-2-
 il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (20); 3-
 (((2S,3S)-4,4-difluoro-3-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-
 15 5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (21); 3-
 (((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-
 metoxi-2-metiltieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (22); 3-
 (((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-
 isopropoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (23); 5-
 20 ciclopropoxi-3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-
 2-il)metoxi)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (24); (S)-5-
 metoxi-2-metil-3-((5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)tieno[3,2-
 b]piridin-6-carboxamida (25); 3-(((4R,5S)-5-etil-2-
 oxooxazolidin-4-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-
 25 carboxamida (26); 3-(((2S,3S,4R)-4-fluoro-3-metil-5-

oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (27); 3-(((2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxitieno[3,2-b]piridin-6-carboxamida (28); y 3-(((2S,3R)-3-etil-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofen-6-carboxamida (29).

9. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

10 10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal del mismo, o una composición de conformidad con la reivindicación 11, para usarse en el tratamiento.

15 11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal del mismo, o una composición de conformidad con la reivindicación 9, para usarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria o cáncer.

20 12. El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 11, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedero, rechazo al aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, 25 nefritis lúpica, lupus cutáneo, psoriasis; síndromes

periódicos asociados a criopirina, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, 5 gota y artritis gotosa.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen los compuestos de la Fórmula (I) o una sal o un profármaco del mismo, en donde: X es CR₄ o N; Y es CR₅ o N; siempre que solo uno de X e Y sea N; (R₁) es: o; en donde

5 R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R₂ y R₃ se definen en la presente. También se describen métodos para usar tales compuestos como moduladores de IRAK4, y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. Estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o ralentizar enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, o

10 para el tratamiento contra el cáncer.