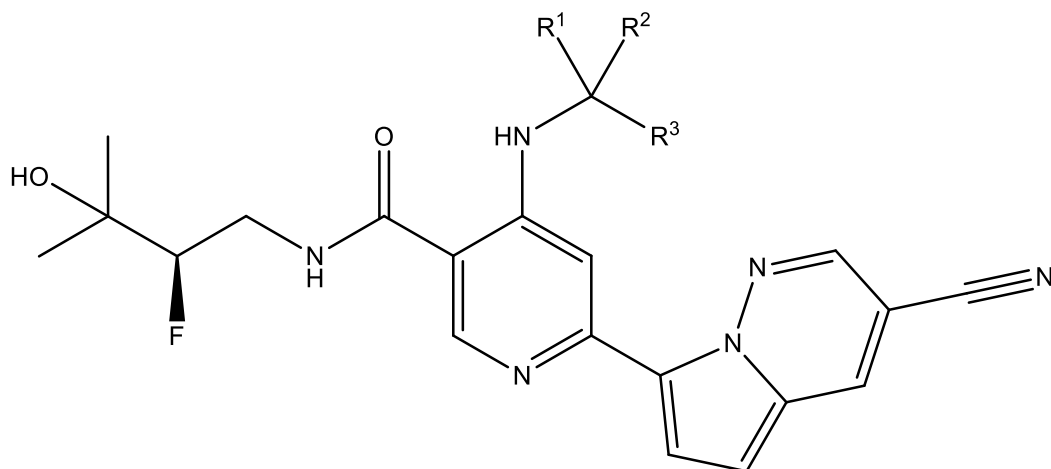


DERIVADOS DE PIRROLO [1,2-B] PIRIDAZINA

RESUMEN-Objetivo y finalidad de la invención

5

Un compuesto de fórmula (I):



, sus sales

farmacéuticamente aceptables, análogos deuterados de los mismos, composiciones de los mismos, y métodos para tratar enfermedades usando un compuesto del mismo, donde los
10 sustituyentes variables se describen en el presente documento.

Sector tecnológico: Química

Subsector: Productos farmacéuticos

DERIVADOS DE PIRROLO [1,2-B] PIRIDAZINA

CAMPO

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de la quinasa IRAK4. La descripción también se refiere a métodos para preparar los compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

ANTECEDENTES

Interleucina-1 asociada a la quinasa-4 (IRAK4 por sus siglas en inglés) es una serina-treonina quinasa que actúa como mediador en las cascadas de señalización interleucina-1 / receptor tipo Toll (IL-1/TLR por sus siglas en inglés). Más particularmente, IRAK4 está involucrado en la activación de las cascadas de señalización del gen 88 de la respuesta primaria de la diferenciación mieloide de la proteína adaptadora (MyD88) y se cree que desempeña un papel en los trastornos inflamatorios y fibróticos, como la artritis reumatoide (RA), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), gota, enfermedad de Lyme, artritis, psoriasis, enfermedad inflamatoria pélvica, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, miocarditis viral, lesión tisular aguda y crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis alcohólica y enfermedad renal, incluida la enfermedad renal crónica y la enfermedad renal diabética. Adicionalmente, IRAK4 desempeña un papel en ciertos cánceres y se cree que desempeña un papel en la inflamación asociada con infecciones gastrointestinales, incluyendo *C. difficile*. La señalización a través de IL-1R / TLR da como resultado la activación de MyD88 que recluta IRAK4 y IRAK1 para formar un complejo de señalización. Este complejo luego interactúa con una serie de quinasas, proteínas adaptadoras y ligasas, En última instancia, resulta en la activación del factor nuclear potenciador-de cadena ligera-kappa de células B activadas (NF-κB), proteína activadora-1 (AP1), proteína cíclica de unión a elemento sensible a AMP (CREB) y los factores reguladores del interferón (IRFs), incluyendo IRF5 e IRF7, induciendo la generación de citoquinas proinflamatorias e interferones de tipo I.

Por lo tanto, los inhibidores de IRAK4 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y fibróticos, como la artritis reumatoide (RA), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), gota, enfermedad de Lyme, artritis, psoriasis, enfermedad inflamatoria pélvica, lupus

eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, inflamación asociada con infecciones gastrointestinales, que incluye *C. difficile*, miocarditis viral, lesión tisular aguda y crónica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis alcohólica y enfermedad renal, incluida la enfermedad renal crónica y la enfermedad renal diabética. **(Joosten, L.A.B et al., TOLL-LIKE**

5 **RECEPTORS AND CHRONIC INFLAMMATION IN RHEUMATIC DISEASES: NEW DEVELOPMENTS**, Nat. Rev. Rheumatol., **346** | JUNIO 2016 12; 344-357 Publicado en línea 12 May 2016) (Valaperti, A. et al., INNATE IMMUNE INTERLEUKIN-1RECEPTOR-ASSOCIATED KINASE 4 EXACERBATES VIRAL MYOCARDITIS BY REDUCING CCR5⁺CD11b⁺ MONOCYTE MIGRATION AND IMPAIRING INTERFERON

10 **PRODUCTION**, Circulation, **128** | SEPTIEMBRE 2013 14; 1542-1554), así como las interferonopatías de Tipo I, como el síndrome de Aicardi-Goutières, el lupus de Chilblain familiar y la vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral, **(Lee-Kirsch et al., TYPE I INTERFERONOPATHIES—AN EXPANDING DISEASE SPECTRUM OF IMMUNODYSREGULATION**, Semin. Immunopathol. (2015) 37:349–357), **(Leaf, I.A. et al.,**

15 **PERICYTE MYD88 AND IRAK4 CONTROL INFLAMMATORY AND FIBROTIC RESPONSES TO TISSUE INJURY**, The Journal of Clinical Investigation, **127** | ENERO 2017 1; 321-334), **(Seki, E. et al., TLR4 ENHANCES TGF- β SIGNALING AND HEPATIC FIBROSIS**, Nature Medicine, **13** | NOVIEMBRE 2007 11; 1324-1332), **(Garcia-Martinez, I. et al., HEPATOCYTE MITOCHONDRIAL DNA DRIVES NONALCHOLIC**

20 **STEATOHEPATITIS BY ACTIVATION OF TLR9**, The Journal of Clinical Investigation, **126** | MARZO 2016 3; 859-864).

Además, ciertos cánceres, incluidos los linfomas, pueden contener una o más mutaciones en la proteína adaptadora MYD88, lo que lleva a una cascada de señalización constitutivamente

25 activa que puede promover la supervivencia de las células tumorales. (Kelly et al., IRAK4 inhibitors for autoimmunity y lymphoma, J. Exp. Med. 2015 Vol. 212 No. 13 2189–2201)

Por lo tanto, un inhibidor de IRAK4 puede ser útil en el tratamiento de cánceres, incluidos los linfomas.

Actualmente no hay productos farmacéuticos inhibidores de IRAK4 aprobados. Por lo tanto, sería útil proporcionar un compuesto inhibidor de IRAK4 con propiedades adecuadas para la administración como agente farmacéutico a un mamífero, particularmente un humano. Las consideraciones para seleccionar un compuesto farmacéutico son multifactoriales. Las características de los compuestos, incluida la potencia en el blanco, la farmacocinética, la pKa, la solubilidad, la estabilidad (por ejemplo, la estabilidad metabólica) y las responsabilidades fuera del objetivo (incluida la toxicidad cardíaca potencial), así como las posibles interacciones entre farmacológicas son frecuentemente perfiladas.

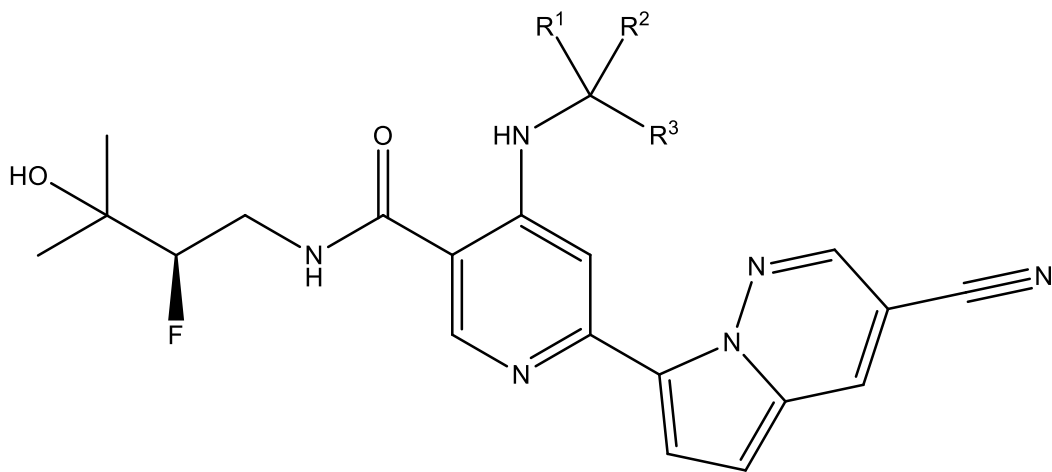
La inhibición del canal de iones cardíacos codificado por el gen humano relacionado con el éter-à-gogo (hERG) puede provocar arritmia cardíaca, que es una preocupación importante en el descubrimiento y desarrollo de fármacos. La pinza de parche electrofisiológico automatizada Permite la evaluación de los efectos del canal hERG temprano en el desarrollo de fármacos para ayudar a los programas de química medicinal y se ha convertido en rutina en las empresas farmacéuticas. *Early identification of hERG liability in drug discovery programs by automated patch clamp*, Front Pharmacol.(2 Sept. 2014); 5: 203.

WO2016210034, WO2016210036, WO2015150995, WO2016127024, y WO2016210037 recitan compuestos que se dice que son útiles como inhibidores de IRAK4.

RESUMEN DE LA INVENCION

En este documento se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas útiles como inhibidores de IRAK4. Algunos compuestos de la divulgación pueden encontrar uso en composiciones farmacéuticas, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de un sujeto que lo necesite. También se ha encontrado que los compuestos de la presente divulgación inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-23 y los interferones tipo I IFN α y IFN β , todos los cuales son mediadores de la inflamación y la respuesta inmune. La descripción también proporciona composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos para usar y hacer los compuestos.

En una realización de la divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero estructural del mismo, en donde:

- 5 R¹ se selecciona de H, deuterio o alquilo C₁₋₄, y dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno;

 R² se selecciona de H, deuterio o alquilo C₁₋₄, y dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno; o

- R¹ y R², junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo
10 C3-C6; y

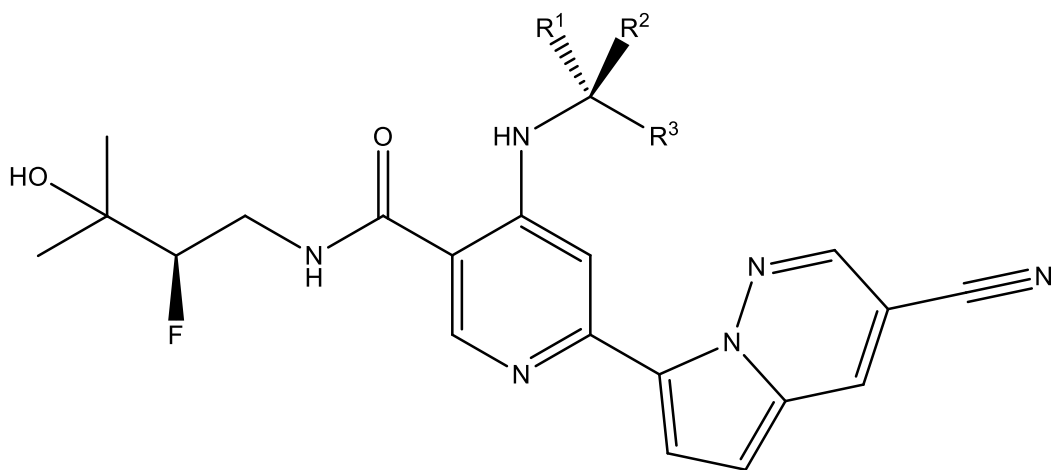
 R³ es alquilo C₀₋₄-CN.

En una realización, R² es H.

En una realización, R¹ es metilo.

En una realización, R³ es -CN.

- 15 En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula II:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero estructural del mismo, donde:

R¹ se selecciona de H, deuterio o alquilo C₁₋₄, y dicho alquilo C₁₋₄ tiene uno o más átomos de hidrógeno opcionalmente reemplazados con deuterio.

R² se selecciona de H, deuterio o alquilo C₁₋₄, y dicho alquilo C₁₋₄ tiene uno o más átomos de hidrógeno opcionalmente reemplazados con deuterio; y

R³ es alquilo C₀₋₄-CN.

En una realización de la fórmula (II), R² es H.

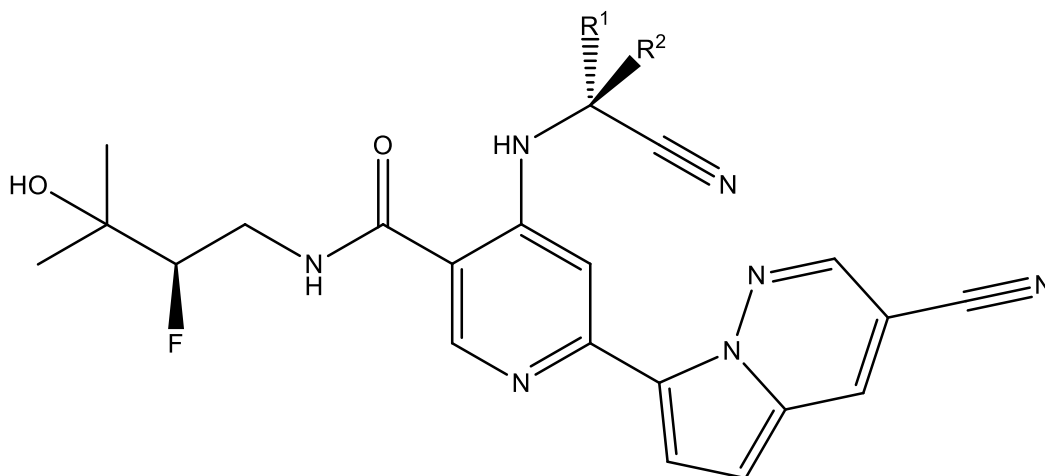
En otra realización, R² es deuterio.

En una realización de la formula (II), R¹ es metilo.

En una realización de la formula (II), R¹ es metilo, con uno o más átomos de hidrógeno unidos al metilo reemplazado con deuterio.

En una realización, R³ es -CN.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (III):

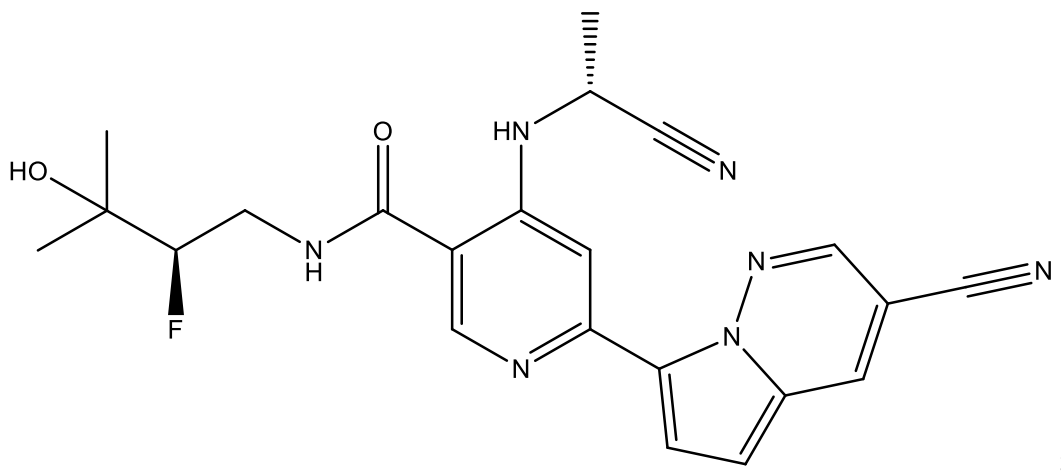


(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable, o análogo deuterado de los mismos, donde:

- 5 R¹ es H, deuterio o metilo, dicho metilo tiene uno o más átomos de hidrógeno opcionalmente reemplazados con deuterio.

En una realización, se proporciona un compuesto que tiene la estructura:



;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con

15 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un diluyente.

5

Otra realización de la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la inflamación en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la divulgación, o una composición farmacéutica del mismo.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE EL INVENTO

Definiciones

La siguiente descripción expone métodos ejemplares, parámetros y similares. Sin embargo, debe reconocerse que tales descripciones no pretenden ser una limitación del alcance de la presente divulgación, pero en su lugar se proporciona como una descripción de realizaciones ejemplares.

15

Un guión (“-”) que no se encuentra entre dos letras o símbolos, se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH_2 está unido a través del átomo de carbono. Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado habitual. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que sea químicamente o estructuralmente requerido, ninguna direccionalidad está indicada o implícita por el orden en que un grupo químico se escribe o se nombra.

20

El prefijo “ C_{u-v} ” indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C_{1-6} ” Indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. C_0 indica que no hay carbonos presentes, o en otras palabras, un enlace al siguiente sustituyente.

25

La referencia a "aproximadamente" a un valor o parámetro aquí incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor de parámetro *per se*. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En otras realizaciones, el término

5 "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, para el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el/la" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos

10 conocidos por los expertos en la técnica.

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada no ramificada o ramificada. Como se usa en este documento, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁₋₂₀), 1 a 8 átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁₋₈), 1 a 6 átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁₋₆), o 1 a 4 átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁₋₄). Ejemplos de

15 grupos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos es nombrado por nombre químico o identificado por fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos pueden incluirse; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo (por

20 ejemplo -(CH₂)₃CH₃), sec-butilo (por ejemplo -CH(CH₃)CH₂CH₃), isobutilo (por ejemplo -CH₂CH(CH₃)₂) y terc-butilo (por ejemplo -C(CH₃)₃); y "Propilo" incluye n-propilo (por ejemplo -(CH₂)₂CH₃) y isopropilo (por ejemplo -CH(CH₃)₂).

"Ciano" se refiere al grupo -CN.

"Halogéno" se refiere a -F, -Cl, -Br, -I.

25 Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "aril" divalente, etc., También se puede denominar un grupo "alquilenilo" o un grupo "alquilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilnil", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando

las combinaciones de grupos se mencionan aquí como un solo resto, *p.ej.*, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual la porción está unida al resto de la molécula.

Los términos "opcional" o "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado puede o no ser reemplazado por un resto que no sea hidrógeno. "Opcionalmente sustituido" puede ser cero al número máximo de posibles sustituciones, y cada aparición es independiente. Cuando se usa el término "sustituido", entonces esa sustitución debe hacerse en un átomo de hidrógeno sustituible del sustituyente indicado. Una sustitución opcional puede ser la misma o diferente de una sustitución (requerida).

Cuando un grupo es "opcionalmente sustituido", y Se hace referencia a un término general, como cualquiera de "alquilo," "Alquenilo", "alquinilo", "haloalquilo", "cicloalquilo", "arilo" o "heteroarilo" entonces el término general puede referirse a cualquier antecedente específicamente recitado, como (alquilo C₁₋₃), (alquilo C₄₋₆), -O(alquilo C₁₋₄), (cicloalquilo C₃₋₁₀), O-(cicloalquilo C₃₋₁₀) y similares. Por ejemplo, "cualquier arilo" incluye tanto "arilo" como también ejemplos de arilo, tales como fenilo o naftilo y similares. Además, el término "cualquier heterociclilo" incluye heterociclilos, tal como oxetanilo, tetrahidropiranilo, morfolino, piperidinilo y similares. De la misma manera, el término "cualquier heteroarilo" incluye heteroarilos, tales como piridina, piridazina, tiazol, tiadiazol, quinolina y similares.

Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de los tautómeros mostrados, y con independencia de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, los expertos en la técnica entienden que los compuestos comprenden tanto tautómeros de ácido amídico como imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número de masa. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como, entre otros, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{15}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C se incorporan. Tales compuestos marcados con isótopos pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de reacción cinética, detección o técnicas de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

La descripción también incluye "análogos deuterados" de compuestos de Fórmula I en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en la que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administran a un mamífero, particularmente un humano. Ver, por ejemplo, Foster, "Deuterio Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con Deuterio de la divulgación pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética), en relación a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo*, reducción de los requisitos de dosis y / o mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta

descripción y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que las posiciones tienen hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) está destinado a representar a deuterio.

En muchos casos, los compuestos de esta descripción son capaces de formar sales de ácidos y / o bases en virtud de la presencia de grupos amino y / o carboxilo o grupos similares.

También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para uso veterinario o farmacéutico en humanos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o por lo demás indeseables. "Las sales farmacéuticamente aceptables o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico.. Además, si los compuestos descritos aquí se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales

para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, y similares. Del mismo modo, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, solo a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como las aminas de alquilo (por ejemplo, $\text{NH}_2(\text{alquilo})$), dialquilo aminas (por ejemplo, $\text{HN}(\text{alquilo})_2$), trialquilo aminas (por ejemplo, $\text{N}(\text{alquilo})_3$), aminas de alquilo sustituidas (por ejemplo, $\text{NH}_2(\text{alquilo sustituido})$), aminas de di(alquilo sustituidas) (por ejemplo, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$), aminas de tri(alquilo sustituido) (por ejemplo, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$), alquenilaminas (por ejemplo, $\text{NH}_2(\text{alquenilo})$), dialquenilaminas (por ejemplo, $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$), trialquenilaminas (por ejemplo, $\text{N}(\text{alquenilo})_3$), alquenilaminas sustituidas (por ejemplo, $\text{NH}_2(\text{alquenilo sustituido})$), di (alquenilo sustituido) aminas (por ejemplo, $\text{HN}(\text{alquenilo sustituido})_2$), tri (alquenilo sustituido) aminas (por ejemplo, $\text{N}(\text{alquenilo sustituido})_3$), mono-, di- o tri- cicloalquilo aminas (por ejemplo, $\text{NH}_2(\text{cicloalquilo})$, $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$, $\text{N}(\text{cicloalquilo})_3$), mono-, di-, o triarilaminas (por ejemplo, $\text{NH}_2(\text{arilo})$, $\text{HN}(\text{arilo})_2$, $\text{N}(\text{arilo})_3$), o aminas mixtas, etc. Los ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilo amina, dietilamina, tri (isopropil) amina, tri (n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetiloaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares.

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo de átomos designado es reemplazado por uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que la valencia normal del átomo designado no sea excedida. Los uno o más sustituyentes

incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, guanidino, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilosulfinilo, ácido sulfónico, alquilosulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de los

5 mismos. Polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llegó mediante la definición de sustituyentes con más sustituyentes agregados hasta el infinito (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo que está a su vez sustituido con un grupo arilo sustituido, que está además sustituido con un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados a ser incluidos aquí. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los

10 compuestos descritos aquí es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitadas a ((arilo sustituido) arilo sustituido) arilo sustituido. Del mismo modo, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución inadmisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 fluoros o grupos heteroarilo que tienen dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de

15 sustitución inadmisibles son bien conocidos por los expertos en la técnica. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos aquí. A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo no está sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el término "alquilo disponible" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno

20 o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halógeno, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras ocasiones, los sustituyentes uno o más pueden ser sustituidos con halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otros términos, los sustituyentes pueden ser sustituidos adicionalmente con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo,

25 arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido. Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de la fórmula genérica de este documento deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos que tienen tal estabilidad

30 están dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica debe entender que

cualquier combinación de las definiciones y los sustituyentes descritos anteriormente no debe dar como resultado una especie o compuesto inoperable.

Como se usa en este documento, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos los disolventes, medios de dispersión,
5 recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción isotónicos y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también pueden
10 incorporarse en las composiciones.

Un "solvato" es formado por la interacción de un solvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en el presente documento. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en el presente documento.

Combinaciones

15 Los pacientes tratados mediante la administración de los inhibidores de IRAK4 de la divulgación a menudo presentan enfermedades o afecciones que se benefician del tratamiento con otros agentes terapéuticos. Estas enfermedades o afecciones pueden ser de naturaleza inflamatoria o pueden estar relacionadas con cáncer, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales y similares. Por lo tanto, un aspecto de la divulgación es un método para tratar
20 una enfermedad o afección relacionada con la inflamación, un trastorno metabólico, un trastorno gastrointestinal, un cáncer y similares que comprenden administrar un compuesto del en combinación con uno o más compuestos útiles para el tratamiento de tales Enfermedades de un sujeto, particularmente un sujeto humano, que lo necesite.

En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación se formula
25 conjuntamente con uno o más ingredientes adicionales. En algunas realizaciones, el otro ingrediente activo se administra aproximadamente al mismo tiempo, en una forma de dosificación separada. En algunas realizaciones, los otros ingredientes activos se administran

secuencialmente, y puede administrarse en diferentes momentos en relación con un compuesto de la presente divulgación.

Combinaciones para enfermedades y afecciones inflamatorias

Por ejemplo, un compuesto de la presente divulgación se puede combinar con uno o más

5 inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de la acetilcolinesterasa, Inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), agonistas del receptor de ACTH, antagonistas del receptor de activina, Inhibidores de la aciltransferasa, ligandos de la hormona adrenocorticotrófica, inhibidores del gen AKT1, moduladores de la fosfatasa alcalina, Estimuladores de la fosfatasa alcalina, agonistas del receptor de andrógenos, antagonistas de apolipoproteína C3, inhibidores de la

10 ASK1 quinasa, Estimuladores de la proteína de permeabilidad bactericida, antagonistas de los receptores adrenérgicos beta, inhibidores de la beta-glucuronidasa, inhibidores del antígeno CD20 de linfocitos, Moduladores del receptor de bradiquinina, inhibidores de la quinasa BTK, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de los canales de calcio, moduladores del receptor Cannabinoid CB1, moduladores del receptor Cannabinoid CB2, Antagonistas de los receptores

15 cannabinoides, moduladores de los receptores cannabinoides, inhibidores de la caspasa, inhibidores de la catepsina S, estimuladores de la proteína CCN, antagonistas de quimiocinas CCR3, antagonistas de quimiocinas CCR5, Antagonistas de quimiocinas CCR9, moduladores de CD3, inhibidores de ligando de CD40, antagonistas de receptor de ligando de CD40, antagonistas de CD49b, antagonistas de CD49d, agonistas de CD89, Inhibidores de la molécula

20 de adhesión celular, inhibidores del ligando de quimiocina CXC, inhibidores del gen CHST15, moduladores de colágeno, Agonistas de CSF-1, antagonistas de CSF-1, inhibidores del ligando de quimiocinas CXC10, antagonistas de quimiocinas CXCR2, inhibidores de fosfodiesterasa GMP cíclicos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, Inhibidores de la ciclooxigenasa, estimuladores de la ciclooxigenasa, inhibidores del citocromo P450 3A4, estimuladores de la

25 proteína 4 de los linfocitos T citotóxicos, inhibidores de la dihidroceramida delta 4 desaturasa, Inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa, inhibidores de la ADN polimerasa, inhibidores de la DPP-4, moduladores del receptor de tirosina quinasa de la familia EGFR, inhibidores de la peroxidasa de eosinófilos, inhibidores del ligando de eotaxina, Agonistas del receptor prostanoide EP4, agonistas del factor de crecimiento epidérmico, ligandos del factor de

30 crecimiento epidérmico, agonistas beta del receptor de estrógeno, agonistas del factor XIII,

ligandos de FGF-10, agonistas del receptor de FGF2, Inhibidores del ligando de fractalina, antagonistas del receptor de ácido graso libre 2, agonistas de FXR, inhibidores del factor de transcripción GATA 3, agonistas del péptido 1 similar al glucagón, agonistas del péptido 2 similar al glucagón, agonistas del glucocorticoide, Agonistas del receptor de GM-CSF,

5 antagonistas del receptor 84 acoplados a la proteína G, agonistas del receptor de guanilato ciclase, antagonistas del receptor de histamina H2, inhibidor de la histona acetiltransferasa, Inhibidores de la histona desacetilasa, moduladores del antígeno HLA clase II, inhibidores de la hidrolasa, inhibidores de la HSD17 α 13, inhibidores del gen ICAM1, inhibidores de la ICAM-1, inhibidores del gen IL1, agonistas de la IL-10, estimuladores del gen IL10, Agonistas de IL-11,

10 antagonistas de IL-12, inhibidores del gen IL12, antagonistas de IL-13, antagonistas de IL-17, antagonistas de IL-2, inhibidores de la subunidad alfa del receptor de IL-2, antagonistas de IL-21, antagonistas de IL-23, IL-6 antagonistas, inhibidores del gen IL6, moduladores del receptor de IL-6, antagonistas de IL-7, antagonistas de IL-8, agonistas de la inmunoglobulina G1, moduladores de la inmunoglobulina G2, inhibidores de la monofosfato deshidrogenasa de

15 inosina, sensibilizadores de la insulina, Antagonistas de la integrina alfa-4 / beta-1, Antagonistas de la integrina alfa-4 / beta-7, Antagonistas de la integrina alfa-E, Antagonistas de la integrina, Antagonistas de la integrina beta-7, Ligandos de interferón beta, Inhibidores del ligando de interleucina 17E, Inhibidores del ligando de interleucina, Antagonistas del receptor 17A de interleucina, Antagonistas del receptor 17B de interleucina, Ligandos beta de interleucina-1,

20 Moduladores del ligando beta de interleucina-1, Inhibidores del ligando 6 de interleucina, Inhibidores de la tirosina quinasa JAK, Inhibidores de la tirosina quinasa Jak1, Inhibidores del gen JAK2, Inhibidores de la tirosina quinasa jak3, Inhibidores de la quinasa terminal Jun N, Moduladores de la proteína tipo LanC, Antagonistas del receptor de leucotrieno BLT, moduladores de la lipoxigenasa, antagonistas de la L-selectina, inhibidores de la MAdCAM,

25 inhibidores de la metaloproteasa de la matriz, moduladores de la metaloproteasa de la matriz, agonistas de la melanocortina, Inhibidores de la membrana amina oxidasa de cobre, inhibidores de la metaloproteasa-2, inhibidores de la metaloproteasa-9, inhibidores del ligando alfa MIP 3, inhibidores mitocondriales de proteínas de choque térmico de 10 kDa, inhibidores de la diferenciación de los monocitos CD14, inhibidores de la mTOR, estimuladores de la mucina,

30 inhibidores de la mucina dependientes de la NAD⁺, Agonistas del receptor C del péptido natriurético, ligandos de neuregulina 4, Agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina,

moduladores de la subunidad del receptor alfa 4 nicotínico, estimuladores de la subunidad del receptor alfa 7 nicotínico, moduladores de la subunidad beta 2 del receptor nicotínico de la ACh, antagonistas del receptor NK1, NKG2 D activando los antagonistas del receptor NK, los inhibidores del factor nuclear kappa B, los agonistas del receptor del factor de crecimiento opioide, los antagonistas del receptor opioide, los antagonistas delta del receptor opioide, los inhibidores de la oxidorreductasa, los agonistas purinoceptores P2X7, Inhibidores de p38 MAP quinasa, inhibidores de PARP, inhibidores de PDE 4, agonistas del receptor de PDGF, moduladores de péptidos estimuladores de la fagocitosis, inhibidores de la fosfatasa pentapéptido transferasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, antagonistas del receptor del factor de activación plaquetario, inhibidores del canal de potasio, agonistas alfa del PPAR, agonistas delta del PPAR, agonistas gamma del PPAR, estimuladores de la proteína CYR61, Inhibidores de la proteína fimH, Inhibidores de la proteína quinasa C alfa, Inhibidores de la proteína quinasa C beta, Inhibidores de la proteína quinasa C delta, Inhibidores de la proteína quinasa C epsilon, Inhibidores de la proteína quinasa C eta, Inhibidores de la proteína quinasa C theta, Inhibidores de la proteína quinasa G, Inhibidores de la proteína quinasa, Inhibidores de la glicoproteína P-selectina ligando-1, Inhibidores de la proteína de biosíntesis de purina PurH, Agonistas alfa del receptor de ácido retinoico, Agonistas del receptor de ácido retinoico beta, agonistas del receptor de retinoides, inhibidores de la ARN polimerasa, inhibidores de SMAD-7, inhibidores del canal de sodio, agonistas del receptor de somatostatina, estimuladores de esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1, Moduladores de la esfingosina 1 fosfato fosfatasa, inhibidores de la esfingosina quinasa 1, inhibidores de la esfingosina quinasa 2, agonistas del receptor de la esfingosina-1-fosfato-1, antagonistas del receptor-1 de la esfingosina-1-fosfato, Moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato-5, inhibidores del gen STAT3, inhibidores de STAT-3, inhibidores de STAT-4, inhibidores del antígeno 1 de células madre, moduladores de superóxido dismutasa, estimuladores de superóxido dismutasa, Inhibidores de la quinasa SYK, inhibidores de la glucoproteína CD28 de la superficie de las células T, inhibidores del ligando TGF beta 1, agonistas de la timulina, agonistas de THR- β , antagonistas de TLR-2, antagonistas de TLR-4, agonistas de TLR-9, Inhibidores del ligando TNF alfa, moduladores del ligando TNF alfa, antagonistas del TNF, inhibidores de la quinasa TPL2, moduladores del factor de trébol, inhibidores de la triptasa, inhibidores de la triptófano 5-hidroxilasa, moduladores del ligando del factor 14 de necrosis tumoral, Inhibidores de la quinasa TYK2, antagonistas del receptor de TNF

de tipo I, moduladores del receptor de TNF de tipo II, moduladores del receptor del factor de crecimiento no especificados, agonistas de Vaniloide VR1, agonistas del receptor de vitamina D3, inhibidores de la zonulina, abatacept; acemannan adalimumab; DCCT-10; apremilast AST-120; balsalazida; balsalazida sódica; basiliximab; dipropionato de beclometasona; budesonida; 5 D-9421; budesonida MMX; catridecacog; certolizumab pegol; Clostridium butyricum; etanercept; fingolimod; acetato de glatiramer; golimumab; infliximab; infliximab biosimilar; infliximab de seguimiento biológico; interferón beta-1a; lenalidomida; mesalazina; GED-0001; AJG-501; acetato de metenkefalina con tridecactida acetat, micofenolato mofetilo; naltrexona; natalizumab; nitazoxanida; olsalazina; oprelvekin; propionil-L-carnitina; interferón beta-1a 10 recombinante; remestemcel-L; rifaximina; rituximab; ropivacaína; rosiglitazona; sargramostim; secukinumab; SPD-480; tacrolimus; tamibaroteno; teduglutida; talidomida; tocilizumab; RO-4877533; tofacitinib; CP-690550; trichuris suis ova; ASP-1002; ustekinumab; valganciclovir; vedolizumab; zileuton; agente de imagen anti-CD3 (fragmento de anticuerpo, cáncer / enfermedad autoinmune), ImaginAb; AVX-470; ciclosporina; CXCR1 / 2 ligandos mAb 15 (inmunología), Eli Lilly; FFP-102; GSK-3050002; INN-108; IR-777; SGM-1019; peg-ilodecakin; PF-06480605; PF-06651600; SER-287; Syn-1002; Thetanix; terapia de células dendríticas tolerogénicas TOP-1288; VBY-036; VBY-129; 946414-98-8; BMS-936557; 99mTc-anexina V-128; ABC-294640; abrilumab; Alequel; AMG-139; amiselimod; APD-334; ASP-3291; dipropionato de beclometasona; bertilimumab; ciclosporina; clazakizumab; DLX-105; 20 dolcanatida; E-6011; ETX-201; FFP-104; filgotinib; foralumab; GED-0507-34-Levo; givinostat; GLPG-0974; GLPG-1205; iberogast N (ulcerative colitis), Bayer; BAY98-7410; INV-103; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; larazotide acetate; CB-01-05-MMX; LY-3074828; mesalamina con N-acetilcisteína; midismase; Molgramostim seguir en biológico con fosfomicina con carbapenem, Reponex; Terapia de células progenitoras adultas multipotentes 25 (isquemia / parálisis cerebral), Athersys / Healios; NN-8828; olokizumab; OvaSave; P-28-GST; PDA-002; PF-4236921; PF-547659; prednisolona; PUR-0110; QBECO; RBX-2660; naltrexona reutilizada; JKB-122; SB-012; sotrastaurina; STNM-01; TAK-114; tetomilast; Debio-0512; TRK-170; TRX-318; vatelizumab; VB-201; ZP-1848; zucapsaicina; ABT-494; alicaforsen; Ampion; BI-655066; briakinumab; cannabidiol; metilo carotegásico; cobitolimod; fosfato de 30 sodio de dexametasona; elafibranor; etrolizumab; GS-5745; HMPL-004; LP-02; mesalazina; metronidazol mongersen; ocrelizumab; ozanimod; peficitinib; RHB-104; rifaximina;

tildrakizumab; tralokinumab; brodalumab; laquinimod; plecanatida; telotristat etiprate; biosimilar de infliximab, Samsung Bioepis; AZD-058 y rifabutina con claritromicina y más con clofazimina.

Además, la siguiente lista no exhaustiva de clases de compuestos y compuestos se puede

5 combinar con un compuesto de la presente divulgación: Inhibidores de la 5-lipoxigenasa, tales como zileutón, etalocibm FPL-64170, E-3040 y BU-4601A; Inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como BL-7040; Agonistas del receptor de ACTH, como el acetato de metenkefalina con acetato de tridecactida, y FAR-404; Antagonistas del receptor de activina, tales como folistatina; Inhibidores de aciltransferasa tales como AZD-0585; Ligandos de la hormona

10 adrenocorticotrófica, tales como acetato de metenkefalina con acetato de tridecactida, y FAR-404; Inhibidores del gen AKT1, tales como vidofludimus; Moduladores de la fosfatasa alcalina, como la fosfatasa alcalina humana recombinante (oral, colitis ulcerosa), AM-Pharma; Estimuladores de la fosfatasa alcalina, como la fosfatasa alcalina bovina; Agonistas de los receptores de andrógenos, tales como PB-005; Antagonistas de apolipoproteína C3, tales como

15 AZD-0585; Estimuladores de la proteína de la permeabilidad bactericida, como opebacan; Antagonistas de los receptores adrenérgicos beta, como NM-001; Inhibidores de la beta-glucuronidasa, tales como KD-018; Inhibidores de CD20 del antígeno de linfocitos B, como ocrelizumab, rituximab; Moduladores del receptor de bradiquinina, tales como givinostat; Inhibidores de la calcineurina, como tacrolimus, ciclosporina; Inhibidores de los canales de

20 calcio, como el clotrimazol; Moduladores del receptor cannabinoide CB1, tales como GWP42003-P, cannabidiol; Moduladores del receptor cannabinoide CB2, tales como GWP42003-P, cannabidiol; Antagonistas de los receptores cannabinoides, tales como fingolimod; Moduladores del receptor cannabinoide, tales como GWP42003-P, cannabidiol; Inhibidores de catepsina S, tales como VBY-129, VBY-036; Estimuladores de proteínas CCN, tales como CSA-13; Antagonistas de quimiocinas CCR3, tales como bertilimumab; Antagonistas de quimiocinas CCR5, tales como HGS-1025; Antagonistas de quimiocinas CCR9, como MLN-3126, vercirnon, CCX-025; Moduladores de CD3, tales como visilizumab; Inhibidores de

25 ligando CD40, tales como FFP-104; Antagonistas del receptor de ligando CD40, tales como FFP-104, FFP-102, toralizumab; Antagonistas de CD49b, tales como vatelizumab; Antagonistas de CD49d, tales como ELND-004; Agonistas de CD89, tales como HF-1020; Inhibidores de la

30 molécula de adhesión celular, tales como natalizumab, alicaforsen (intravenosa), ASP-2002,

ISIS-2302; Inhibidores del ligando de quimiocina CXC, como los ligandos CXCR1 / 2 mAb (inmunología), Eli Lilly; Inhibidores del gen CHST15, tales como STNM-01; Moduladores de colágeno, como la terapia con células madre derivadas de tejido adiposo (Celution System), Cytori, DCCT-10; Los agonistas de CSF-1, como sargramostim, molgramostim, siguen

5 biológicos con fosfomicina con carbapenem (intrauterino, enfermedad de Crohn), Reponex; Antagonistas de CSF-1, tales como JNJ-40346527; Inhibidores del ligando de quimiocinas CXC10, tales como 946414-98-8, BMS-936557; Antagonistas de quimiocinas CXCR2, como elubrixin; Inhibidores de fosfodiesterasa GMP cíclicos, tales como CEL-031; Inhibidores de la ciclooxigenasa 2, tales como P-54; Inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como mesalazina, 4-

10 aminosalicilato de sodio, AJG-501, AGI-022; Estimuladores de la ciclooxigenasa, tales como nicotina polacrilex; Inhibidores del citocromo P450 3A4, como KD-018; Estimuladores de la proteína 4 de los linfocitos T citotóxicos, como el abatacept; Dihidroceramida delta 4 inhibidores de la desaturasa, tales como ABC-294640; Inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa, tales como vidofludimus; Inhibidores de la ADN polimerasa, tales como valganciclovir; Los

15 moduladores del receptor de tirosina quinasa de la familia EGFR, como la neuregulina 4 (enfermedad de Crohn / colitis ulcerativa / enterocolitis necrotizante), Avexegen Therapeutics / Children's Hospital de Los Ángeles; Inhibidores de la peroxidasa de eosinófilos, tales como AWEPOPD-01, AWEPO-003; Inhibidores del ligando de eotaxina, como bertilimumab; Agonistas del receptor prostanoide EP4, tales como KAG-308; Agonistas del factor de

20 crecimiento epidérmico, como el factor similar a heparina-EGF, Scios Nova; Ligandos del factor de crecimiento epidérmico, tales como Hebervis; Agonistas beta del receptor de estrógeno, como prinaberel; Agonistas del factor XIII, tales como catridecacog; Ligandos de FGF-10, tales como repifermin; Agonistas del receptor de FGF2, tales como F2A; Inhibidores del ligando de Fractalkine, tales como E-6011; Antagonistas del receptor 2 de ácidos grasos libres, como

25 GLPG-0974; Inhibidores del factor de transcripción GATA 3, tales como SB-012; Agonistas del péptido 2 de tipo glucagón, tales como teduglutida, ZP-1848, NB-1002; Agonistas de glucocorticoides, como budesonida, dipropionato de beclometasona, fosfato sódico de dexametasona, AJG-511, DOR-201, D-9421-C; Los agonistas del receptor de GM-CSF, como sargramostim, molgramostim, siguen biológicos con fosfomicina con carbapenem (intrauterino,

30 enfermedad de Crohn), Reponex; Antagonistas del receptor 84 acoplado a proteína G, tales como GLPG-1205; Agonistas del receptor de guanilato ciclasa, tales como dolcanatida, SP-333;

Antagonistas del receptor de histamina H2, como el bismuto, Medeva; Inhibidores de la histona acetiltransferasa, como los inhibidores de TIP60 (colitis ulcerosa / enfermedad inflamatoria intestinal / enfermedades autoinmunes), Universidad de Pennsylvania; Inhibidores de la histona desacetilasa, como el givinostat; Moduladores de antígeno HLA clase II, tales como

5 moduladores de proteína HLA clase II (enfermedad de Crohn), Nextera AS; Inhibidores de hidrolasa, tales como SC-56938; Inhibidores del gen ICAM1, como alicaforsen; Inhibidores de ICAM-1, como alicaforsen (intravenoso), ISIS-2302; Inhibidores del gen IL1, tales como PLR-14; Agonistas de IL-10, tales como peg-ilodecakin, AM-0010; Estimuladores del gen IL10, como la terapia génica (IL-10), Imperial College; Agonistas de IL-11, tales como oprelvekin,

10 YM-294; Antagonistas de IL-12, tales como ustekinumab, briakinumab, apilimod; Inhibidores del gen IL12, tales como RDP-58; Antagonistas de IL-13, tales como tralokinumab, anrukinzumab; Antagonistas de IL-17, tales como secukinumab, vidofludimus; Antagonistas de IL-2, tales como daclizumab; Inhibidores de la subunidad alfa del receptor de IL-2, como basiliximab, daclizumab, BSX-003, Ro-34-7375; Antagonistas de IL-21, tales como NN-8828,

15 ATR-107; Antagonistas de IL-23, como tildrakizumab, ustekinumab, BI-655066, AMG-139, briakinumab, LY-3074828, apilimod; Antagonistas de IL-6, tales como tocilizumab, clazakizumab, olokizumab, HMPL-004, AMG-220, FM-101; Inhibidores del gen IL6, tal como YSIL6-T-PS; Moduladores del receptor de IL-6, tales como tocilizumab; Antagonistas de IL-7, como los moduladores del receptor de interleucina 7 (colitis ulcerosa / leucemia linfoblástica

20 aguda de células T), Effimune; Antagonistas de IL-8, tales como elubrixin, clotrimazole; Agonistas de inmunoglobulina G1, tales como HF-1020; Moduladores de inmunoglobulina G2, tales como PF-547659; Inosina monofosfato deshidrogenasa, como micofenolato mofetilo; Sensibilizadores de insulina, tales como elafibranor, rosiglitazona, HE-3286, EGS-21; Antagonistas de integrina alfa-4 / beta-1, como natalizumab, TRK-170, fimategrast; Antagonistas

25 de la integrina alfa-4 / beta-7, como etrolizumab, vedolizumab, abrilumab, metilo carotegast, TRK-170, fimategrast; Antagonistas de la integrina alfa-E, como etrolizumab; Antagonistas de la integrina, como vatelizumab, ASP-2002; Antagonistas de la integrina beta-7, como etrolizumab; Ligandos de interferón beta, tales como interferón beta-1a, interferón beta-1a recombinante, Serono; Inhibidores del ligando de interleucina 17E, como el anticuerpo humanizado anti-IL-

30 17BR (fibrosis pulmonar / asma / colitis ulcerosa), Medical Research Council Technology; Inhibidores del ligando de interleucina, tales como HE-3286; Antagonistas del receptor de

interleucina 17A, como brodalumab; Antagonistas del receptor 17B de interleucina, como el anticuerpo humanizado anti-IL-17BR (fibrosis pulmonar / asma / colitis ulcerosa), Consejo de Investigación Médica de Tecnología; Interleucina-1 ligandos beta, como K (D) PT, PUR-0110, HMPL-004; Moduladores del ligando beta de interleucina-1, tales como PUR-0110, HMPL-004;

5 Inhibidores del ligando interleucina-6, como PF-4236921; Inhibidores de la tirosina quinasa JAK, como tofacitinib, peficitinib; Inhibidores de la tirosina quinasa Jak1, como ABT-494, tofacitinib, filgotinib, peficitinib, GLPG-0555, solcitinib; Inhibidores del gen JAK2, como vidofludimus; Inhibidores de la tirosina quinasa Jak3, como tofacitinib, peficitinib; Inhibidores de la quinasa terminal Jun N, como semapimod; LanC como moduladores de proteína 2, como

10 BT-11; Antagonistas del receptor de leucotrieno BLT, como ONO-4057, etalocib, SC-53228, SC-52798; Moduladores de la lipoxigenasa, tales como mesalazina; Antagonistas de L-Selectina, tales como BNP-001; Inhibidores de MAdCAM, como vedolizumab, PF-547659; Inhibidores de la metaloproteasa de matriz, tales como D-5410; Moduladores de metaloproteasa de matriz, tales como D-5410; Agonistas de la melanocortina, tales como ASP-3291; Inhibidores de la

15 membrana amina oxidasa de cobre, como vepalimomab; Inhibidores de la metaloproteasa-2, tales como KD-018, RWJ-68354; Inhibidores de la metaloproteasa-9, tales como GS-5745; Inhibidores del ligando alfa MIP 3, tales como GSK-3050002; Estimuladores mitocondriales de proteínas de choque térmico de 10 kDa, como el INV-103; Inhibidores de CD14 del antígeno de diferenciación de monocitos, como el antiinflamatorio CD14, Cornell; inhibidores de mTOR,

20 tales como P-2281; Estimuladores de la mucina, como rebamipide; Estimuladores de deacetilasa sirtuina-1 dependientes de NAD, como SRT-2104; Agonistas del receptor C del péptido natriurético, como plecanatida; Neuregulin-4 ligandos, como neuregulin 4 (enfermedad de Crohn / colitis ulcerosa / enterocolitis necrotizante), Avexegen Therapeutics / Children's Hospital de Los Angeles; Agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina, como TC-2403, nicotina

25 polacrilex, nicotina; Moduladores de subunidad del receptor alfa 4 nicotínico de ACh, tales como TC-2403; Estimuladores de la subunidad del receptor alfa 7 nicotínico de ACh, tales como GTS-21; Moduladores de la subunidad beta 2 del receptor ACh nicotínico, tales como TC-2403; Antagonistas del receptor NK1, tales como KD-018, besilato de nelpitantium; NKG2 D activando los antagonistas del receptor NK, como NNC-0142-002; Inhibidores del factor nuclear

30 kappa B, como KD-018, cobitolimod, CSA-13, HE-3286, HMPL-004, Avrina, mesalamina con N-acetilcisteína, P-54; Agonistas del receptor del factor de crecimiento opioide, como el acetato

de metenfalalina con acetato de tridecactido, FAR-404; Antagonistas de los receptores opioides, como la naltrexona, IRT-103; Antagonistas delta del receptor opioide, como KD-018; Inhibidores de la oxidorreductasa, como la olsalazina; Agonistas del purinoceptor P2X7, tales como givinostat; Inhibidores de p38 MAP quinasa, tales como RDP-58, doramapimod, semapimod, RWJ-68354; Inhibidores de PARP, tales como EB-47, INO-1003; Inhibidores de la PDE 4, como apremilast, tetomilast, CC-1088; Agonistas del receptor de PDGF, como oprelvekin, YM-294; Moduladores de péptidos estimulantes de la fagocitosis, tales como 99mTc-RP-128; Inhibidores de la fosfatasa pentapéptido transferasa, tales como SQ-641; Inhibidores de la fosfolipasa A2, como varespladib metilo; Antagonistas del receptor del factor activador de plaquetas, tales como dersalazina sódica; Inhibidores de los canales de potasio, como el clotrimazol; Agonistas alfa de PPAR, como el elafibranor (GFT-1007); Agonistas delta de PPAR, tales como elafibranor (GFT-1007); Agonistas de gamma PPAR, como rosiglitazona, GED-0507-34-Levo, etalocib; Estimuladores de proteína CYR61, como CSA-13; Inhibidores de la proteína fimH, tales como EB-8018; Inhibidores de la proteína quinasa C alfa, como la sotrastaurina (AEB-071); Inhibidores de la proteína quinasa C beta, como la sotrastaurina (AEB-071); Inhibidores de proteína cinasa C delta, tales como sotrastaurina (AEB-071); Inhibidores de la proteína quinasa C épsilon, como la sotrastaurina (AEB-071); Inhibidores de la proteína quinasa C eta, como la sotrastaurina (AEB-071); Inhibidores de la proteína quinasa C theta, como la sotrastaurina (AEB-071); Inhibidores de la proteína quinasa G, tales como CEL-031; Inhibidores de la proteína quinasa, tales como TOP-1288; Inhibidores del ligando 1 de la glicoproteína P-selectina, tales como SEL-K2; Inhibidores de la proteína de biosíntesis de purina PurH, como micofenolato mofetilo; Agonistas alfa del receptor de ácido retinoico, tales como tamibaroteno; Agonistas beta del receptor de ácido retinoico, tales como tamibaroteno; Agonistas de los receptores retinoides, tales como tamibaroteno; Inhibidores de la ARN polimerasa, tales como rifaximina; Inhibidores de SMAD-7, como mongersen (GED-0301); Inhibidores de los canales de sodio, tales como ropivacaína; Agonistas de los receptores de somatostatina, como vapreotide; Esfingosina 1 fosfato fosfatasa 1 estimuladores, tales como APD-334; Esfingosina 1 fosfato fosfatasa moduladores, tales como moduladores S1P (oral, esclerosis múltiple / colitis ulcerosa / artritis reumatoide), Akaal Pharma; Inhibidores de la esfingosina quinasa 1, tales como ABC-294640; Inhibidores de la esfingosina quinasa 2, como ABC-294640; Agonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato-1, tales como ozanimod (RPC-1063), KRP-203; Antagonistas

del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato, tales como amiselimod (MT-1303); Moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato-1, como fingolimod (FTY-720), ozanimod (RPC-1063), amiselimod (MT-1303); Moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato-5, tales como ozanimod; Inhibidores del gen STAT3, tales como vidofludimus; Inhibidores de STAT-3, tales como TAK-114; Inhibidores de STAT-4, como el oligonucleótido antisentido de STAT-4 (enfermedad de Crohn / colitis), NIAID; Inhibidores del antígeno 1 de células madre, como Ampion, DMI-9523; Moduladores de superóxido dismutasa, como midismase, LT-0011; Estimuladores de superóxido dismutasa, tales como superóxido dismutasa; Inhibidores de la glicoproteína CD28 de la superficie de las células T, como abatacept; Inhibidores del ligando TGF beta 1, como mongersen, GED-0301; Agonistas de timulina, tales como Syn-1002; Antagonistas de TLR-2, tales como VB-201; Antagonistas de TLR-4, tales como JKB-122, VB-201; Agonistas de TLR-9, tales como BL-7040, cobitolimod; Inhibidores del ligando TNF alfa, como adalimumab, certolizumab pegol, infliximab biosimilar, infliximab, golimumab, ISIS-104838, CSA-13, DLX-105, adalimumab biosimilar, dersalazina sódica, Debio-0512, HMPL-004, DLX-105, infliximab seguido biográfico, AZD-97777 CYT-020-TNFQb, DOM-0200; Moduladores del ligando TNF alfa, como PUR-0110, CDP-571; Antagonistas del TNF, como etanercept, certolizumab pegol, AVX-470, onercept; Moduladores del factor de trébol, tales como AG-012; Inhibidores de triptasa, tales como APC-2059; Inhibidores de la 5-hidroxilasa del triptófano, como telotristat etiprate; Moduladores del ligando del factor 14 de necrosis tumoral, como SAR-252067; Antagonistas del receptor de TNF de tipo I, como DOM-0100; Moduladores del receptor de TNF tipo II, como etanercept; Moduladores del receptor del factor de crecimiento no especificados, tales como AP-005; Agonistas vaniloides VR1, como la zucapsaicina; Agonistas del receptor de vitamina D3, como el calcitriol; Inhibidores de la zonulina, tales como larazotida acetato, AT-1001.

Además, la siguiente lista no exhaustiva de clases de compuestos y compuestos se puede combinar con un compuesto de la presente descripción: 14-3-3 inhibidores de la proteína eta, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de la Abl tirosina quinasa, agonistas del receptor de ACTH, Agonistas del receptor de adenosina A3, inhibidores de la adenosina desaminasa, ADP ribosil ciclasa-1 moduladores, inhibidores del factor de ribosilación ADP 6, ligandos de la hormona adrenocorticotrófica, inhibidores de la agrecanasa-2, moduladores de albúmina, Inhibidores del factor de transcripción AP1, Inhibidores de basigina, Inhibidores de la proteína

Bcr, Inhibidores del antígeno CD19 del linfocito B, Inhibidores del antígeno CD20 del linfocito B, Moduladores del antígeno CD20 del linfocito B, Inhibidores del ligando estimulador de linfocitos B, Moduladores del receptor de bradicinina, Inhibidores del gen BRAF, Inhibidores de la aminotransferasa 1 del aminoácido ramificado, Inhibidores de la proteína que contiene

5 bromodominio, Inhibidores de la tirosina quinasa Btk, Antagonistas de la cadherina-11, Inhibidores de la calcineurina, Inhibidores del canal de calcio, Inhibidores de la anhidrasa carbónica, inhibidores de la catepsina K, inhibidores de la catepsina S, antagonistas de quimiocinas CCR1, antagonistas de quimiocinas CCR2, moduladores del gen CCR3, antagonistas de quimiocinas CCR5, antagonistas CD126, moduladores CD29, moduladores CD3,

10 agonistas CD39, agonistas CD4, Antagonistas de CD4, inhibidores de ligando de CD40, antagonistas de receptor de ligando de CD40, moduladores de receptor de ligando de CD40, antagonistas de CD52, agonistas de CD73, moduladores de CD79b, antagonistas de CD80, antagonistas de CD86, antagonistas de CD95, inhibidores de la molécula de adhesión celular, inhibidores de la quinasa de colina, Complemento de los inhibidores del factor C5,

15 Complemento del factor estimuladores, inhibidores de la proteína C reactiva, CSF-1 antagonistas, inhibidores del ligando de quimiocinas CXCR10, CXCR4 antagonistas de la quimiocina, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina inhibidores de la quinasa 1, ciclina dependientes de la quinasa 4 inhibidores, Inhibidores de la quinasa-5 dependientes de la ciclina, Inhibidores de la quinasa-6 dependiente de la ciclina, Inhibidores de la quinasa-7 dependiente de

20 la ciclina, Inhibidores de la quinasa-9 dependiente de la ciclina, Inhibidores de la ciclooxigenasa 2, Moduladores de la ciclooxigenasa 2, Inhibidores de la ciclooxigenasa. moduladores de la proteína-4 de linfocitos, estimuladores de la proteína-4 de los linfocitos T citotóxicos, Inhibidores de la DHFR, Inhibidores de la diamina acetiltransferasa, Inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa, Inhibidores del factor de elongación 2, Inhibidores del ligando de

25 eotaxina 2, Antagonistas del receptor de prostanoides EP4, Agonistas del receptor de eritropoyetina, Fasfandas FGF-2, inhibidores de la ligadura FGF-2, Antagonistas del folato, agonistas del receptor del folato, antagonistas del receptor del folato beta, moduladores del receptor del folato, inhibidores del ligando de fractalina, inhibidores de la Fyn tirosina quinasa, antagonistas del receptor 15 acoplados a la proteína G, moduladores del receptor GABA A,

30 agonistas glucocorticoides, antagonistas del glucocorticoide, Estimuladores de la cremallera de leucina inducidos por glucocorticoides, inhibidores del ligando GM-CSF, antagonistas del

receptor GM-CSF, moduladores del receptor GM-CSF, inhibidores del ligando alfa de la proteína regulada por el crecimiento, H con K con inhibidores de la ATPasa, antagonistas del receptor de histamina H4, inhibidores de la histona desacetilasa, Inhibidores de la histona desacetilasa-6, inhibidores de la proteína gp120 del VIH-1, antígeno HQ clase II DQ-2

5 moduladores alfa, inhibidores del antígeno HLA clase II, moduladores del antígeno HLA clase II, inhibidores de la familia Hsp 70, inhibidores del factor 1 inducible por hipoxia, inhibidores del gen IFNB , inhibidores de I-kappa B quinasa beta, inhibidores de I-Kappa B quinasa, antagonistas de IL-1, agonistas de IL-10, agonistas de IL-11, antagonistas de IL-12, antagonistas de IL-15, antagonistas de IL-17, moduladores del receptor de IL-17, agonistas de IL-2,

10 antagonistas de IL-2, antagonistas de IL-21, antagonistas de IL-23, antagonistas de IL-3, agonistas de IL-4, antagonistas de IL-6, Moduladores del receptor IL-6, Antagonistas de inmunoglobulina, Agonistas de inmunoglobulina G1, Antagonistas de inmunoglobulina G1, Moduladores de inmunoglobulina G1, Antagonistas de inmunoglobulina G2, Moduladores de inmunoglobulina G2, Moduladores del receptor II de inmunoglobulina gamma Fc, Antagonistas

15 del receptor IIB de inmunoglobulina gamma Fc, Moduladores kappa de inmunoglobulina, Antagonistas de inmunoglobulina M, Inhibidores de la sintasa de óxido nítrico inducible, Inosina monofosfato deshidrogenasa inhibidores, Sensibilizadores de insulina, Antagonistas de la integrina alfa-1 / beta-1, Antagonistas de la integrina alfa-4 / beta-1, antagonistas de la integrina, ligandos de interferón beta, ligandos del interferón gamma, inhibidores de la interleucina 17A,

20 inhibidores de la interleucina 17F, inhibidores de la interleucina 23A, ligandos de la interleucina, antagonistas del receptor de la interleucina 17A, inhibidores de la interleucina-1 beta, ligandos de Interleucina-10, ligandos de Interleucina-2, ligandos de Interleucina-4, inhibidores de ligandos de Interleucina-6, inhibidores de tirosina quinasa Itk, inhibidores de tirosina quinasa JAK, inhibidores de tirosina quinasa Jak1, inhibidores de tirosina quinasa Jak2, inhibidores del

25 gen JAK3, inhibidores de tirosina quinasa Jak3, Inhibidores de la quinasa terminal Jun N, moduladores del canal 3 de potasio dependientes de voltaje KCNA, moduladores de la proteína 1 tipo Kelch asociados con ECH, inhibidores de la tirosina quinasa kit, moduladores de la proteína 2 tipo LanC, inhibidores del gen LITAF, antagonistas del receptor del antígeno 3 de la función de los linfocitos, inhibidores de la tirosina quinasa de Lyn, moduladores del receptor 1 de

30 manosa macrófaga, Inhibidores de MAdCAM, moduladores de la MAP quinasa, inhibidores del gen MAP3K2, inhibidores de MAPKAPK5, inhibidores de la metaloproteasa de la matriz,

inhibidores del gen MCL1, inhibidores de la proteína quinasa MEK, Inhibidores de la proteína quinasa MEK-1, Inhibidores de la proteína quinasa MEK-2, Inhibidores de la membrana amina oxidasa de cobre, Inhibidores de la metaloproteasa-2, Inhibidores de la metaloproteasa-9, Inhibidores del ligando Midkine, Estimuladores mitocondriales de 10 kDa de choque térmico,

5 inhibidores del complejo mTOR 1, inhibidores de mTOR, estimuladores de la ribosiltransferasa NAD ADP, inhibidores del gen NAMPT, estimuladores del inhibidor del NF kappa B, estimuladores del gen NFE2L2, Antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina, moduladores del receptor de células NK, antagonistas del receptor NK activador de NKG2 A B, antagonistas del receptor NK activador de NKG2 D, estimuladores del factor 2 relacionado con

10 el eritroide nuclear 2, inhibidores del factor nuclear kappa B, Inhibidores del factor kappa B p105 del factor nuclear, agonistas del receptor del factor de crecimiento opioide, antagonistas delta del receptor opioide, antagonistas del factor de diferenciación del osteoclasto, inhibidores del ligando del factor de diferenciación del osteoclasto, inhibidores de la oxidorreductasa, inhibidores P2X7 purinoceptor , Inhibidores de la PDE 5, agonistas del receptor de PDGF,

15 antagonistas del receptor de PDGF, Inhibidores del ligando de PDGF-B, inhibidores del gen PERK, inhibidores de la fosfoinositida-3 quinasa delta, inhibidores de la gamma de la fosfoinositida-3 quinasa, inhibidores de la fosfolipasa A2, antagonistas del receptor del factor activador de plaquetas, agonistas del gamma PPAR, moduladores de la proteína de la muerte celular programada 1, estimuladores de la prostaglandina D sintasa, inhibidores de Proteína

20 arginina deiminasa, Inhibidores de la proteína tirosina quinasa, inhibidores de la proteína de la biosíntesis de purina PurH, inhibidores de la proteína quinasa 2 asociados a Rho, inhibidores de la seprasa, moduladores del transductor de señal CD24, inhibidores de la transducción de señal, inhibidores del transportador de glucosa de sodio-2, moduladores de fosfatasa fosfato de la esfingosina 1, Inhibidores del gen STAT3, estimuladores de la superóxido dismutasa,

25 inhibidores de la tirosina quinasa de la familia SYK, inhibidores de la tirosina quinasa Syk, inhibidores de sindecán-1, antagonistas de los receptores de las células T, moduladores de los receptores de las células T, Inhibidores de la glucoproteína CD28 de la superficie de las células T, estimuladores de la glucoproteína CD28 de la superficie de las células T, moduladores de la proteína de unión a TAK1, moduladores de Talin, inhibidores de CD6 antígeno de diferenciación

30 de células T, Inhibidores de la glucoproteína CD8 de la superficie de células T, moduladores de la tenascina, agonistas de TGF beta, agonistas de timulina, antagonistas de TLR-2, antagonistas

de TLR-4, antagonistas de TLR-9, inhibidores del ligando de TNF alfa, moduladores de ligando de TNF alfa, antagonistas de TNF, inhibidores del gen de TNF Moduladores del receptor de TNF, inhibidores del gen TNFSF11, inhibidores del factor de transcripción p65, inhibidores del factor de transcripción RelB, moduladores de la transferrina, antagonistas del receptor del factor

5 13 de necrosis tumoral, inhibidores del ligando del factor 15 de necrosis tumoral, inhibidores del factor 13 de necrosis tumoral, Inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral, antagonistas del receptor IL-1 tipo I, antagonistas del receptor TNF tipo I, moduladores del receptor TNF tipo II, agonistas de GPCR no especificados, antagonistas del receptor VEGF, antagonistas del receptor VEGF-2, moduladores del receptor VEGF-2, ligando VEGF-B

10 inhibidores, inhibidores de la apoptosis ligados a X, inhibidores de la tirosina quinasa Zap70, Anexina V-128 marcada con 99mTc, abatacept, abatacept biosimilar, ABBV-257, ABT-122, ABT-494, acalabrutinib, aceclofenac, actarit, MS-392, adalimumab, adalimumab biosimilar, adalimumab biologico -0061, aminopterina, anakinra, anakinra biosimilar, anakinra biológico de seguimiento, ARG-301, ASLAN-003, ASP-5094, AT-132, AZD-9567, baricitinib, BI-655064,

15 bimekizumab, BiP (artritis reumatoide), Kings College London, BLHP-006, blisibimod, BMS-986104, BMS-986142, ABBV-105, BTT-1023, canakinumab, Cartistem, CCX-354, CD24-IgFc, celecoxib, certolizumab pegol, CF-101, CFZ-533, CHR-5154, cibinetide, ciclosporina, clazakizumab, CNTO-6785, corticotropin, Mallinckrodt, CR-6086, CreaVax-RA, CWG-92, CWG-940, Cx-611, DE-098, deflazacort, Rheumavax, denosumab, diacereina, diclofenaco, E-

20 6011, monoglicéridos de ácido eicosapentaenoico, etanercept, biosimilar de etanercept, biológico de continuación de etanercept, etodolac, etoricoxib, filgotinib, fosdagrocorat, gerilimzumab, ginsenósido CK, givinostat, anticuerpos policlonales de cabra, golimumab, HM-745, HM-7454, HM-5245, G-Pn. -RA (artritis reumatoide inyectable), Innobioscience, IB-RA (oral, artritis reumatoide), Innobioscience, iguratimod, IMD-2560, salicilato de imidazol, infliximab,

25 infliximab biobetter, infliximab biosimilar, INSIX RA, interferón gamma biologico, interleucina-2 (inyectable) 2 biológicos de seguimiento, INV-103, IR-501, itolizumab, JNJ-40346527, Ka Shu Ning, KD-025, ketoprofeno con omeprazol, leflunomida, lenzilumab, LLDT-8, lumiracoxib, LY-3090106, masitinib, mavrilimumab, MBS-2320, MEDI-5117, meloxicam, metotrexato, MGD-010, misoprostol con diclofenaco, MM-A01-01, monalizumab, MORAb-022, MP IV,

30 MRC-375, nabumetona, namilumab, naproxeno con esomeprazol, naproxeno con esomeprazol estroncio, ocaratuzumab, ofatumumab, OHR-118, olokizumab, OM-89, naproxeno una vez al día

(liberación oral controlada, dolor), Alvogen, ONO-4059, Oralgam, ozoralizumab, peficitinib, pelubiprofeno, PF-06687234, piperidona hidroclicloridum, piroxicam, prednisolona, prednisona, Prosorba, PRT-2607, PR -100, PRX-167700, QBSAU, rabeximod, RCT-18, anticuerpo monoclonal CD22 humano recombinante (infusión iv), Lonon Ryonn Pharma / SinoMab

5 Bioscience (Shenzhen), Antagonista del receptor de la interleucina-1 humana recombinante (artritis reumatoide), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical, proteína recombinante de la fusión del receptor 2-Fc del receptor de TNF recombinante de la interleucina-2 de Shanghai, RG-6125, RhuDex, rifabutina con claritromicina con clofazimina, rituximab, rituximab Biosimilar, rituximab biológico de seguimiento, RPI-78, SAN-300, sarilumab, SBI-087,

10 seliciclib, SHR-0302, sirukumab, spebrutinib, SSS-07, KDDF-201110-06, Syn-1002, T-5224, TAB-08, tacrolimus, TAK- 020, TAK-079, tarenflurbil (atomizador transdérmico, enfermedad de la piel / artritis reumatoide), MIKA Pharma / GALENpharma, tecnecio Tc 99m tilmanocept, tecnecio [99Tc] metilendifosfonato, tenoxicam, Debio-0512, tocilizumab, tofacitinibina, Trichuris suis ova, células madre mesenquimales derivadas de cordón umbilical (iv, AR /

15 enfermedad hepática), Alliances / Zhongyuan Union, ustekinumab, VAY-736, VB-201, WF-10, XmAb-5871, YHB-1411-2; 14-3-3 inhibidores de la proteína eta, como los mAbs anti-AGX-020 (artritis reumatoide), Augurex; Inhibidores de la 5-lipoxigenasa, como tenoxicam, darbufelone, tebufelone, licofelone, ZD-2138, etalocib, tenidap, tepoxalin, flobufen, SKF-86002, PGV-20229, L-708780, WY-28342, T-0757, T-0799, ZM-216800, L-699333, BU-4601A, SKF-104351, CI-

20 986; Inhibidores de la tirosina quinasa Abl, como imatinib; Agonistas del receptor de ACTH, como FAR-404, acetato de metenkefalina con acetato de tridecactida; Agonistas del receptor de adenosina A3, como el CF-101; Inhibidores de la adenosina desaminasa, como cladribina, pentostatina, FR-221647; ADP ribosil ciclasa-1 moduladores, como indatuximab ravtansine; Inhibidores del factor de ribosilación 6 de ADP, tales como NAV-2729; Ligandos de la hormona

25 adrenocorticotrófica, como corticotropina, Mallinckrodt, FAR-404, acetato de metenkefalina con acetato de tridecactida; Inhibidores de la agreganasa-2, tales como GIBH-R-001-2; Moduladores de albúmina, tales como ALX-0061, ONS-1210; Inhibidores del factor de transcripción AP1, tales como T-5224, tarenflurbil, SP-10030; Inhibidores de Basigin, tales como ERG-240; Inhibidores de la proteína Bcr, como imatinib; Inhibidores de CD19 del antígeno de linfocitos B,

30 como XmAb-5871, MDX-1342; Inhibidores de CD20 del antígeno de linfocitos B, como ocrelizumab, ofatumumab, rituximab, rituximab biosimilar, veltuzumab, rituximab biológico de

seguimiento, ocaratuzumab, BLX-301, IDEC-102, ABP-798, GP-2013, MK-8808, HLX-01, CT-P10, TL-011, PF-05280586, IBPM-001RX, IBI-301, AME-133v, BCD-020, BT-D004, SAIT-101; Moduladores del antígeno CD20 de linfocitos B, como rituximab biosimilar, SBI-087, TRU-015, DXL-625; Inhibidores del ligando del estimulador de linfocitos B, como belimumab, RCT-18, blisibimod, tabalumab, atacicept, briobacept; Moduladores del receptor de bradiquinina, tales como givinostat; Inhibidores del gen BRAF, tales como binimetinib; Inhibidores de la aminotransferasa 1 del aminoácido ramificado, como ERG-240; Bromodominio que contiene inhibidores de proteínas, como el RVX-297, ZEN-003694; Inhibidores de la tirosina quinasa Btk, como acalabrutinib, HM-71224, spebrutinib, inhibidor de BTK (artritis reumatoide), Humanwell Healthcare / Wuxi AppTech, BMS-986142, TAK-020, ONO-4059, TAS-5315, ABBV-105, AC-0025, RN-486, CG-026806, GDC-0834; Antagonistas de cadherina-11, tales como RG-6125; Inhibidores de la calcineurina, como HS-378, ciclosporina; Inhibidores de los canales de calcio, tales como RP-3128; Inhibidores de la anhidrasa carbónica, como polmacoxib; Inhibidores de la catepsina K, tales como CRA-013783, T-5224, AM-3876, VEL-0230, NPI-2019; Inhibidores de catepsina S, tales como MIV-247, AM-3876, RWJ-445380, NPI-2019; Antagonistas de quimiocinas CCR1, tales como BX-471, BMS-817399, BI-638683, CCX-354, MLN-3701, MLN-3897, CP-481715, PS-375179; Antagonistas de quimiocinas CCR2, tales como MK-0812, AZD-6942; Moduladores del gen CCR3, tales como CM-102; Antagonistas de quimiocinas CCR5, como maraviroc, OHR-118, NIBR-6465, AZD-5672, AZD-8566; Antagonistas de CD126, tales como sarilumab; Moduladores CD29, tales como PF-06687234; Moduladores de CD3, tales como orelizumab; Agonistas de CD39, como AAV5-CD39 / CD73 (artritis reumatoide), Artrógeno; Agonistas de CD4, tales como maraviroc; Antagonistas de CD4, tales como tregalizumab, zanolimumab, MTRX-1011A, BW-4162W94, EP-1645, clenoliximab; Inhibidores del ligando CD40, tales como dapirolizumab pegol; Antagonistas del receptor de ligando CD40, tales como BI-655064, anti-CD40-XTEN, teneliximab; Moduladores del receptor de ligando CD40, tales como CFZ-533; Antagonistas de CD52, como alemtuzumab; Agonistas de CD73, tales como AAV5-CD39 / CD73 (artritis reumatoide), artrógeno; Moduladores CD79b, tales como MGD-010; Antagonistas de CD80, tales como RhuDex, XENP-9523, ASP-2408, abatacept biobetter; Antagonistas de CD86, como ES-210, abatacept biosuperior, ASP-2408, XENP-9523; Antagonistas de CD95, como DE-098, CS-9507; Inhibidores de moléculas de adhesión celular, como natalizumab, alicaforsen, NPC-

17923, TK-280, PD-144795; Inhibidores de la colina quinasa, como los inhibidores de la colina quinasa (artritis reumatoide), UC San Diego; Estimuladores de clúster, como alemtuzumab; Complemento de los inhibidores del factor C5, como eculizumab, oligonucleótidos antisentido (artritis reumatoide), Leiden University Medical Center; estimuladores del factor de

5 complemento, como el CM-101; Inhibidores de la proteína C reactiva, tales como IB-RA (oral, artritis reumatoide), Innobioscience, ISIS-353512; Antagonistas de CSF-1, como masitinib, FPA-008, JNJ-27301937, JNJ-40346527, PLX-5622, CT-1578, PD-360324, JNJ-28312141; Inhibidores del ligando de quimiocinas CXC10, tales como 946414-98-8, BMS-936557; Antagonistas de quimiocinas CXCR4, tales como plerixafor; Inhibidores de la quinasa 1

10 dependientes de ciclina, como los inhibidores de CDK-1/2/5/7/9 (cáncer / tumorigénesis / artritis reumatoide), BioPatterns; Inhibidores de la quinasa-2 dependientes de ciclina, tales como seliciclib, BP-14; Inhibidores de la quinasa-4 dependientes de la ciclina, como el inhibidor de CDK-4/6 (artritis reumatoide), Teijin; Inhibidores de la quinasa-5 dependientes de ciclina, tales como BP-14; Inhibidores de la quinasa-6 dependientes de ciclina, como el inhibidor de CDK-4/6

15 (artritis reumatoide), Teijin; Inhibidores de la quinasa-7 dependientes de ciclina, como BP-14, seliciclib; Inhibidores de la quinasa-9 dependientes de ciclina, como BP-14, seliciclib; Inhibidores de la ciclooxygenasa 2, tales como celecoxib, etoricoxib, polmacoxib, laflunimus, etodolac, meloxicam, IB-RA (inyectable, artritis reumatoide), Innobioscience, IB-RA (oral, artritis reumatoide), Innobioscience, SKLB-023, meloxicam, lumiracoxib; Moduladores de

20 ciclooxygenasa 2, tales como DRGT-46; Inhibidores de la ciclooxygenasa, como aceclofenaco, diclofenaco, salicilato de imidazol, naproxcinod, naproxeno etemesil, misoprostol con diclofenaco, nabumetona, naproxeno con esomeprazol, naproxeno con esomeprazol estroncio, naproxeno de liberación oral una vez al día (liberación controlada oral, dolor), Alvogen, pelubiprofeno, LY-210073, tenoxicam, licofelona, NS-398, bromfenaco, L-746483, LY-255283,

25 tenidap, tepoxalina, flobufeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, SKF-86002, SC-57666, WY-28342, CI-986, bermoprofeno; Inhibidores de la fosfolipasa A2 citosólica, como AVX-002; Moduladores de la proteína 4 de los linfocitos T citotóxicos, como belatacept, ES-210; Estimuladores de la proteína 4 de los linfocitos T citotóxicos, como abatacept, biosimilar de abatacept, BMS-188667; Inhibidores de la DHFR, como el metotrexato, MPI-2505, MBP-Y003;

30 Inhibidores de la diamina acetiltransferasa, tales como diminazeno aceturato; Inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa, como los inhibidores de la DHODH (artritis reumatoide /

enfermedades autoinmunes), Universidad de Ciencia y Tecnología de China Oriental, ASLAN-003, laflunimus, leflunomida, HWA-486, ABR-224050; Inhibidores del factor de alargamiento 2, como denileukin diftitox; Inhibidores del ligando de eotaxina 2, tales como CM-102; Antagonistas del receptor prostanoide EP4, tales como CR-6086; Agonistas del receptor de eritropoyetina, tales como cibinetida; Ligandos Fas, tales como AP-300; Inhibidores del ligando de FGF-2, tales como RBM-007; FK506 moduladores de la proteína de unión-12, como temsirolimus; Antagonistas del folato, como el metotrexato, MBP-Y003; Agonistas del receptor de folato, tales como moduladores del receptor de folato (proteína quimérica, cáncer / artritis reumatoide), Proda Biotech; Moduladores del receptor de folato, como tecnecio (99mTc) etarfolatida; Inhibidores del ligando de Fractalkine, tales como E-6011; Inhibidores de la tirosina quinasa de Fyn, como masitinib, laflunimus; Antagonistas del receptor 15 acoplado a la proteína G, como los antagonistas de GPR15 (artritis reumatoide / enteropatía mediada por VIH), Omeros; Moduladores del receptor GABA A, tales como laflunimus; Agonistas de glucocorticoides, tales como prednisolona, fosdagrocorat; Antagonistas de glucocorticoides, tales como REC-200; Los estimuladores de cremallera de leucina inducidos por glucocorticoides, tales como ART-G01; Inhibidores del ligando GM-CSF, como namilumab, MORAb-022, lenzilumab; Antagonistas del receptor de GM-CSF, tales como mavrilmumab; Moduladores del receptor GM-CSF, tales como GSK-3196165; Inhibidores del ligando alfa proteico regulado por el crecimiento, como T-5224; inhibidores de Hwith Kwith ATPasa, como el naproxeno con esomeprazol, el naproxeno con esomeprazol estroncio, ketoprofeno con omeprazol, KEO-25001, HC-1004, PN-40020; Antagonistas del receptor de histamina H4, como toreforant, GD-48; Inhibidores de la histona desacetilasa, tales como givinostat, CHR-5154; Inhibidores de la histona desacetilasa-6, tales como CKD-506; Inhibidores de la proteína gp120 del VIH-1, como maraviroc; HLA clase II antígeno DQ-2 alfa moduladores, como NexVax2; Inhibidores del antígeno HLA clase II, como los inhibidores HLA-DR1 / DR4 (artritis reumatoide), Provid; Moduladores de antígeno HLA clase II, como ARG-301, ligando de receptor de células T recombinante (artritis reumatoide), Artielle; Inhibidores de la familia Hsp 70, tales como triclorhidrato de gusperimus; Inhibidores del factor 1 inducible por hipoxia, como el 2-metoxiestradiol; Estimuladores del gen IFNB, tales como ART-102; I-kappa B quinasa inhibidores beta, tales como IMD-2560, IMD-0560; Inhibidores de la quinasa I-kappa B, como bardoxolone metilo; Antagonistas de IL-1, como rilonacept, IBPB-007-IL, oligonucleótidos

antisentido (artritis reumatoide), Leiden University Medical Center, antagonista del receptor de interleucina-1 humano recombinante (artritis reumatoide), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical Agonistas de IL-10, tales como peg-ilodecakin; Agonistas de IL-11, como oprelvekin; Antagonistas de IL-12, como ustekinumab, briakinumab, terapia con ddRNAi

5 (artritis reumatoide), Medistem / Benitec; Antagonistas de IL-15, tales como AMG-714, BNZ-132-2; Antagonistas de IL-17, tales como ixekizumab, secukinumab, KD-025; Moduladores del receptor IL-17, tales como CNTO-6785; Agonistas de IL-2, como interleucina-2 biológicos de seguimiento; Antagonistas de IL-2, tales como IB-RA (artritis reumatoide inyectable), Innobioscience, IB-RA (artritis reumatoide oral), Innobioscience, BNZ-132-2; Antagonistas de

10 IL-21, tales como NN-8828, BNZ-132-2; Antagonistas de IL-23, tales como ustekinumab, briakinumab; Antagonistas de IL-3, tales como mAbs anti-IL-3 (artritis reumatoide), Universidad de Ratisbona; Agonistas de IL-4, tales como SER-130-AMI; Antagonistas de IL-6, como olokizumab, clazakizumab, sirukumab, SA-237, tocilizumab, ALX-0061, FB-704A, OP-R003, antagonista del péptido IL-6, MEDI-5117, T-5224, mAb anti-IL-6 humanizado, tocilizumab

15 biosimilar, anticuerpos humanos neutralizantes de IL-6, anticuerpo anti-IL6, RN-486, BLX-1002, AMG-220, FM -101, K-832, BLX-1025, esonarimod, TA-383; Moduladores del receptor de IL-6, como tocilizumab, tocilizumab biosimilar, RO-4877533; Antagonistas de inmunoglobulina, tales como iguratimod; Agonistas de inmunoglobulina G1, como canakinumab, infliximab biobetter, infliximab biosimilar, BX-2922, STI-002, HF-1020;

20 Antagonistas de inmunoglobulina G1, como YHB-1411-2; Moduladores de inmunoglobulina G1, como CFZ-533, lenzilumab; Antagonistas de inmunoglobulina G2, como el denosumab; Moduladores de inmunoglobulina G2, tales como PF-547659; Moduladores del receptor II de inmunoglobulina gamma Fc, tales como MGD-010; Antagonistas del receptor IIB de inmunoglobulina gamma Fc, tales como XmAb-5871; Moduladores kappa de inmunoglobulina,

25 tales como lenzilumab; Antagonistas de la inmunoglobulina M, como IB-RA (artritis reumatoide inyectable), Innobioscience, IB-RA (artritis reumatoide oral), Innobioscience; Inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico inducibles, como SKLB-023; Inosina monofosfato deshidrogenasa, como el micofenolato mofetilo; Sensibilizadores de insulina, como rosiglitazona, THR-0921, HE-3286, BLX-1002; Antagonistas de la integrina alfa-1 / beta-1, tales como SAN-300;

30 Antagonistas de integrina alfa-4 / beta-1, como natalizumab; Antagonistas de integrina, tales como PEG-HM-3, CY-9652; ligandos de interferón beta, como el interferón beta-1a

recombinante, TA-383; ligandos de interferón gamma, como el interferón gamma biológico de seguimiento; Inhibidores del ligando de interleucina 17A, como ABT-122, bimekizumab, ABBV-257; Inhibidores del ligando de interleucina 17F, como bimekizumab; Inhibidores de la interleucina 23A, como guselkumab; Ligandos de interleucina, tales como IBPB-007-IL;

5 Antagonistas del receptor de interleucina 17A, como brodalumab; inhibidores del ligando beta de Interleucina-1, como canakinumab, rilonacept, T-5224, gevokizumab, BLX-1002, LY-2189102, PMI-001, K-832, CDP-484; ligandos de Interleucina-10, tales como PF-06687234; ligandos de interleuquina-2, tales como denileucina difititox, interleuquina-2 recombinante, interleuquina-2 biológica, interleuquina-2 humana recombinante, interleuquina-2 (inyectable); Interleucina-4

10 ligandos, tales como Tetravil; Inhibidores del ligando interleucina-6, como gerilimzumab, PF-4236921; Inhibidores de la tirosina quinasa Itk, como ARN-4079; Inhibidores de la tirosina quinasa JAK, tales como tofacitinib, SHR-0302, cerdulatinib, peficitinib, análogo de tofacitinib deuterado, SD-900, CVXL-0074; Inhibidores de la tirosina quinasa Jak1, como ABT-494, baricitinib, ruxolitinib, filgotinib, tofacitinib, itacitinib, peficitinib, NIP-585, CS-944X, YJC-

15 50018, GLPG-0555, MRK-12; Inhibidores de la tirosina quinasa Jak2, como baricitinib, ruxolitinib, CT-1578; Inhibidores del gen JAK3, tales como GBL-5b; Inhibidores de la tirosina quinasa Jak3, como decernotinib, tofacitinib, peficitinib, AC-0025, CS-944X, DNX-04042, MTF-003, ARN-4079, PS-020613; Inhibidores de la quinasa terminal Jun N, tales como IQ-1S; Moduladores del canal 3 de potasio dependientes de voltaje KCNA, tales como MRAD-P1;

20 moduladores de proteína 1 asociados con ECH tipo Kelch, tales como fumarato de dimetilo; inhibidores de la tirosina quinasa Kit, como imatinib, masitinib; moduladores de proteína 2 tipo LanC, como BT-11; Inhibidores del gen LITAF, como GBL-5b; Antagonistas del receptor del antígeno-3 de la función de los linfocitos, como alefacept; Inhibidores de la Lyn tirosina quinasa, como masitinib; Moduladores del receptor 1 de manosa de macrófagos, como tecnecio Tc 99m

25 tilmanocept; Inhibidores de la MAdCAM, como el PF-547659; Moduladores de la MAP quinasa, tales como SKLB-023; Inhibidores del gen MAP3K2, tales como GBL-5b; Inhibidores de MAPKAPK5, tales como GLPG-0259; Inhibidores de la metaloproteasa de la matriz, como GLPG-0259; Inhibidores del gen MCL1, como el seliciclib; Inhibidores de la proteína quinasa MEK, tales como binimetinib, AD-GL0001; Inhibidores de la proteína quinasa MEK-1, como

30 binimetinib; Inhibidores de la proteína quinasa MEK-2, como binimetinib; Inhibidores de la membrana cobre amina oxidasa, como BTT-1023, PRX-167700, vepalimomab; Inhibidores de la

metaloproteasa-2, como ERG-240; Inhibidores de la metaloproteasa-9, tales como GS-5745, ERG-240; Inhibidores del ligando Midkine, tales como CAB-102; Estimuladores mitocondriales de proteínas de choque térmico de 10 kDa, como el INV-103; Inhibidores del complejo 1 mTOR, tales como everolimus; Inhibidores de mTOR, como everolimus, temsirolimus; Estimuladores de la ribosiltransferasa NAD ADP, como denileukin diftitox; Inhibidores del gen NAMPT, tales como ART-D01; Estimuladores del inhibidor de NF kappa B, tales como denosumab; Inhibidores del gen NFAT, tales como T-5224; Estimuladores del gen NFE2L2, tales como bardoxolone metilo; Antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina, tales como RPI-78, RPI-MN; Moduladores del receptor de células NK, como masitinib; NKG2 A B activadores de los antagonistas del receptor NK, como monalizumab; antagonistas del receptor NK que activa NKG2 D, como NNC-0142-002; Estimuladores del factor 2 relacionado con eritroides nucleares, como el dimetilo fumarato; Inhibidores del factor kappa B nuclear, como bardoxolone metilo, IB-RA (inyectable, artritis reumatoide), Innobioscience, deshidroximetiloepoxiquinomicina, HE-3286, IMD-0560, MP-42, tarenflurbil, VGX-1027, SKLB-023, SP-650003, MG-132, SIM-916, VGX-350, VGX-300, GIT-027, SP-100030, MLN-1145, NVP-IKK-005; moduladores del factor nuclear kappa B, como REM-1086; Inhibidores del factor nuclear kappa B p105, tales como REM-1086; Agonistas del receptor del factor de crecimiento opioide, como el acetato de metenfalfalina con acetato de tridecactido, FAR-404; Antagonistas delta del receptor opioide, tales como HS-378; Antagonistas del factor de diferenciación de los osteoclastos, como denosumab, peptidomiméticos cíclicos (artritis reumatoide / osteoporosis), Universidad de Michigan; Inhibidores del ligando del factor de diferenciación de osteoclastos, como denosumab; Inhibidores de la oxidorreductasa, tales como etodolac, salicilato de imidazol; Agonistas del purinoceptor P2X7, tales como givinostat; Inhibidores de p38 MAP quinasa alfa, tales como profármacos VX-745, BMS-582949, BMS-751324; Inhibidores de p38 MAP quinasa, tales como BCT-197, losmapimod, ARRY-797; Inhibidores de la PDE 4, como apremilast; Inhibidores de la PDE 5, como los inhibidores de la PDE5 (artritis reumatoide), Universidad de Rochester; Agonistas del receptor de PDGF, tales como oprelvekin; Antagonistas del receptor de PDGF, tales como imatinib, masitinib; Inhibidores del ligando PDGF-B, tales como SL-1026; Inhibidores del gen PERK, tales como binimetinib; Inhibidores de la fosfoinositida-3 quinasa delta, tales como duvelisib, RP-6503, CT-732, INK-007, GNE-293; Inhibidores de la gamma de la fosfoinositida-3 quinasa, como duvelisib, RP-6503; Inhibidores de la fosfolipasa A2, como

AVX-002, péptidos inhibidores de la unión a la integrina tipo IIA de la fosfolipasa secretada humana (artritis reumatoide / asma / enfermedad de Alzheimer / cáncer), Universidad de California, Davis, AK-106, metilo de varespladib, Ro-31-4493, BM-162353, Ro-23-9358, YM-26734; Antagonistas del receptor del factor activador de plaquetas, tales como piperidona

5 hidrocloruro; Agonistas de PPAR gamma, como rosiglitazona, THR-0921, rosiglitazona XR, etalocib; Moduladores programados de la proteína 1 de la muerte celular, tales como INSIX RA; Estimuladores de la prostaglandina D sintasa, tales como HF-0220; Inhibidores de la proteína arginina deiminasa, como los inhibidores de la PAD (artritis reumatoide), Leiden University Medical Center / LURIS; Inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tales como leflunomida;

10 Inhibidores de la proteína de biosíntesis de purina PurH, como micofenolato mofetilo; Inhibidores de la proteína quinasa 2 asociados a Rho, como KD-025; Inhibidores de la seprasa, como los radiotrazadores de anticuerpos anti-proteína de activación de fibroblastos (FAP) (artritis reumatoide), Hoffmann-La Roche / Radboud University; Moduladores de transductor de señal CD24, tales como CD24-IgFc; Inhibidores de la transducción de señales, como imatinib;

15 Inhibidores del transportador de glucosa de sodio-2, como THR-0921; Esfingosina 1 fosfato fosfatasa moduladores, como los moduladores S1P (oral, esclerosis múltiple / colitis ulcerosa / artritis reumatoide), Akaal Pharma; Inhibidores del gen STAT3, como bardoxolone metilo, vidofludimus; Estimuladores de superóxido dismutasa, tales como imisopasem manganeso; Inhibidores de la tirosina quinasa de la familia SYK, tales como MK-8457; Inhibidores de la

20 tirosina quinasa Syk, como fostamatinib, entospletinib, KDDF-201110-06, HMPL-523, cerdulatinib, AB-8779, GS-9876, PRT-2607, CVXL-0074, CG-103065 y CG-026806; Inhibidores de sindecán-1, como indatuximab ravtansine; Antagonistas del receptor de células T, como los péptidos SCHOOL inhibidores de TCR (sistémico / tópico, artritis reumatoide / dermatitis / escleroderma), SignaBlok, péptido modificado con CII (artritis reumatoide),

25 Universidad de Pekín; Moduladores del receptor de células T, tales como ARG-301; inhibidores de Glucoproteína CD28 de superficie de células T, tales como abatacept, belatacept, abatacept biosimilar, RhuDex, BMS-188667; Estimuladores de la glicoproteína CD28 de la superficie de las células T, como TAB-08; Moduladores de la proteína de unión a TAK1, tales como epigallocatequina 3-galato; Moduladores de talin, como los reguladores de talin de forma corta

30 (artritis reumatoide), KayteeBio; Inhibidores de antígeno CD6 de diferenciación de células T, como el itolizumab; Inhibidores de la glicoproteína CD8 de superficie de células T, como

tregalizumab; Moduladores de tenascina, tales como tetravil; Agonistas beta de TGF, como tregalizumab; Agonistas de timulina, tales como Syn-1002; Antagonistas de TLR-2, tales como VB-201, P-13; Antagonistas de TLR-4, tales como VB-201, P-13; Antagonistas de TLR-9, tales como P-13; Inhibidores del ligando TNF alfa, como adalimumab biosimilar YHB-1411-2,

5 adalimumab, infliximab, infliximab biosimilar, anticuerpo monoclonal recombinante anti-TNF-alfa, certolizumab pegol, golimumab, ozoralizumab, AT-132, etanercept, ISIS-104838, ISU-202, CT-P17, MB-612, Debio-0512, anticuerpo monoclonal humano anti-TNF alfa, infliximab biobetter, UB-721, KN-002, DA-3113, BX-2922, R-TPR-015, BOW-050, PF-06410293, CKD-760, CHS-1420, GS-071, ABP-710, STI-002, BOW-015, FKB-327, BAX-2200, HLX-03, BI-

10 695501, CNTO-148, MYL-1401AABP-501, HOT-3010, BAX-2923, SCH-215596, ABT-D2E7, BAT-1406, XPro-1595, Atsttrin, SSS-07, golimumab biosimilar, TA-101, adalimumab biológico de seguimiento, BLX-1002, ABX-0401, TAQ-588, golimumab biosimilar, TeHL-1, placulumab, PMI-001, tgAAV-TNFR:Fc, K-832, CYT-007-TNFQb, SSR-150106, PassTNF, Verigen, DOM-0200, DOM-0215, AME-527, anti-TNF-alpha mAb, GENZ-38167, BLX-1028, CYT-020-

15 TNFQb, CC-1080, CC-1069; Moduladores del ligando TNF alfa, tales como MM-A01-01, CDP-571, camobucol; Antagonistas del TNF, como etanercept, certolizumab pegol, etanercept biologico, etanercept biosimilar, DNX-114, antagonista del TNF con IL-12 antagonista (artritis reumatoide), Universidad de Oxford, BN-006, SCB-131, pegsunercept, GBL-5b, ACE-772, onercept, DE-096, PN-0615, lenercept, ITF-1779, MDL-201112, BAX-2200, SCB-808, DA-

20 3853, HD-203; Inhibidores del gen TNF, tales como GIBH-R-001-2; Moduladores del receptor de TNF, tales como mutante de la proteína de fusión del receptor de TNF recombinante 2-Fc, T-0001, tgAAV-TNFR: Fc; Inhibidores del gen TNFSF11, como el denosumab; Inhibidores del factor de transcripción p65, como REM-1086; Inhibidores del factor de transcripción RelB, como REM-1086; Moduladores de la transferrina, como el metotrexato, MBP-Y003;

25 Antagonistas del receptor 13C del factor de necrosis tumoral, como VAY-736; Inhibidores del ligando del factor 15 de necrosis tumoral, como los anticuerpos anti-TL1A (artritis reumatoide / enfermedad inflamatoria intestinal), NIAMS; Inhibidores del ligando 13 del factor de necrosis tumoral, como atacicept; Inhibidores del ligando del factor de necrosis tumoral, tales como ABBV-257, etanercept biosimilar, ABT-122; Antagonistas del receptor de IL-1 tipo I, tales

30 como anakinra, anakinra biosimilar, anakinra biológico de seguimiento, AXXO; Antagonistas del receptor de TNF tipo I, tales como NM-9405; Moduladores del receptor de TNF de tipo II,

como etanercept, SCB-131, etanercept biosimilar, etanercept biológico de seguimiento, BAX-2200, SCB-808, LBEC-0101, DMB-3853, DWP-422, BT-D001, DA-3853; Agonistas de GPCR no especificados, tales como NCP-70X; Antagonistas del receptor de VEGF, tales como 2-metoxiestradiol y NSC-650853, SL-1026; Antagonistas del receptor de VEGF-2, tales como CG-026806; Moduladores del receptor VEGF-2, como el anticuerpo neutralizante VEGFR2 (artritis reumatoide), Universidad de Rochester; Inhibidores del ligando VEGF-B, tales como CSL-346; Inhibidor ligado al X de los inhibidores de la proteína de la apoptosis, como los inhibidores de la IAP (oral), Pharmascience; e inhibidores de la tirosina quinasa Zap70, tales como MK-8457, CT-5332.

10 **Combinaciones para enfermedades metabólicas o condiciones**

Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, sin limitación, diabetes, incluyendo diabetes tipo I y tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol sérico elevado y triglicéridos elevados. Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensivos y agentes hipolipemiantes. Los agentes terapéuticos adicionales utilizados para tratar los trastornos metabólicos incluyen la insulina, los agonistas de los receptores gamma (PPAR- γ) activados por el proliferador de peroxisomas de las sulfonilureas, tales como tiazolidinedionas tales como pioglitazonas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, vitamina E y miméticos de incretina. Por lo tanto, un aspecto de la divulgación es un método para tratar una enfermedad metabólica que comprende administrar un compuesto de la divulgación en combinación con uno o más compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas a un sujeto, particularmente un sujeto humano, que lo necesite.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas (composiciones). Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para él y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El (los) portador (es) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo

para el receptor.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con ingredientes inactivos (por ejemplo, un portador, excipiente farmacéutico, etc.) que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntimamente el ingrediente activo con los portadores líquidos o los portadores sólidos finamente divididos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

En general, las formulaciones adecuadas para administración oral se presentan como unidades discretas, como cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o de aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar un sabor agradable. preparación. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granuladores y desintegrantes, tales como almidón

de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluida la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación variará según el huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a seres humanos contiene aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad conveniente y conveniente de material portador (*por ejemplo*, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas realizaciones, el material portador varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso: peso). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento contienen aproximadamente 1 a 800 mg, 1 a 600 mg, 1 a 400 mg, 1 a 200 mg, 1 a 100 mg o 1 a 50 mg del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas aquí no contienen más de aproximadamente 400 mg del compuesto de Fórmula I. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas aquí contienen aproximadamente 100 mg del compuesto de Fórmula I.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas en el presente documento pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Se proporcionan además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente junto con un vehículo veterinario.

Los portadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser sólidos, líquidos o materiales gaseosos que de otro modo son inertes o aceptables en

la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se usa de manera profiláctica (dosis más bajas), del método de administración y de la formulación farmacéutica, y será determinado por el médico utilizando métodos convencionales. estudios de escalada de dosis.

RUTAS DE ADMINISTRACION

Uno o más compuestos de Fórmula I (aquí referidos como los ingredientes activos), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administran por cualquier vía apropiada para la condición a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del destinatario. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral. Por consiguiente, en una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son formas de dosificación oral. En efecto, las composiciones farmacéuticas descritas aquí son formas de dosificación sólidas orales.

Ejemplo de Formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

20		Cantidad
	Ingredient	(mg/capsule)
	Ingrediente activo	30,0
	Almidón	305,0
	Estearato de magnesio	5,0

25 Los ingredientes anteriores se mezclan y se rellenan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo de Formulación 2

Una tableta de Fórmula es preparada utilizando los ingredientes a continuación:

	Ingrediente	Cantidad (mg/tablet)
5	Ingrediente activo	25,0
	Celulosa microcristalina	200,0
	Dióxido de silicio coloidal	10,0
	Ácido esteárico	5,0

Los componentes son mezclados y comprimidos para formar tabletas.

10

Ejemplo de Formulación 3

Se prepara una formulación para inhalador de polvo seco que contiene los siguientes componentes:

	Ingrediente	% En peso
	Ingrediente activo	5
15	Lactosa	95

El Ingrediente activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se agrega a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

Ejemplo de Formulación 4

Las tabletas, cada una con 30 mg de Ingrediente activo, se preparan de la siguiente manera:

	Ingrediente	Cantidad (mg/tablet)
5	Ingrediente activo	30,0 mg
	Almidón	45,0 mg
	Celulosa microcristalina	35,0 mg
	Polivinilpirrolidona	
	(Como solución al 10% en agua estéril)	4,0 mg
10	Almidón de carboximetilo de sodio	4,5 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
	Talco	1,0 mg
	Total	120 mg

El Ingrediente activo, almidón y celulosa se pasa a través de una malla No. 20 U.S. y se
 15 mezcla bien. La solución de Polivinilpirrolidona es mezclada con los polvos resultantes, que
 luego se pasan a través de un tamiz de 16 mallas de U.S. Los gránulos producidos de este modo
 se secan a una temperatura de 50 °C a 60 °C y se pasan a través de un tamiz de 16 mallas de U.S.
 El carboximetilo de sodio Almidón, Estearato de magnesio y talco, previamente pasado a través
 de un tamiz de Estados Unidos de malla No. 30, se agrega luego a los gránulos que, después de
 20 mezclar, se comprimen en una máquina de tabletas para producir tabletas que pesan 120 mg.

Ejemplo de Formulación 5

Los supositorios, cada uno con 25 mg de Ingrediente activo e, se preparan de la siguiente manera:

	Ingrediente	Amount
5	Ingrediente activo	25 mg
	Glicéridos de ácidos grasos saturados a	2000 mg

El Ingrediente activo se pasa a través de un tamiz U.S. de malla No. 60 suspendido en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos con el mínimo calor necesario. La mezcla luego se vierte en un molde de supositorio de 2,0 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

Ejemplo de Formulación 6

Las suspensiones, cada una con 50 mg de Ingrediente activo e por dosis de 5,0 ml, se realizan de la siguiente manera:

	Ingrediente	Amount
15	Ingrediente activo	50,0 mg
	Goma xantana	4,0 mg
	Carboximetilcelulosa Sódica (11%)	
	Celulosa microcristalina (89%)	50,0 mg
	Sacarosa	1,75 g
20	Benzonato de sodio	10,0 mg
	Sabor y color	q,v,
	Agua purificada para	5,0 mL

El Ingrediente activo, la goma de sacarosa y xantano se mezclan, se pasan a través de una malla No. 10 U.S. y luego se mezclan con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica en agua. El benzoato de sodio, el sabor y el color se diluyen con un poco de agua y se agregan con agitación. Se agrega agua suficiente para producir el volumen
5 requerido.

Ejemplo de Formulación 7

Una formulación subcutánea se puede preparar como sigue:

	Ingrediente	Cantidad
	Ingrediente activo	5,0 mg
10	Aceite de maíz	1,0 mL

Ejemplo de Formulación 8

Se prepara una preparación inyectable que tiene la siguiente composición:

	Ingredientes	Cantidad
	Ingrediente activo	2,0 mg/mL
15	Manitol, USP	50 mg/mL
	Ácido glucónico, USP	q.s. (pH 5-6)
	agua (destilada, estéril)	q.s. a 1,0 mL
	Gas nitrógeno, NF	q.s.

Ejemplo de Formulación 9

Se prepara una preparación tópica con la siguiente composición:

	Ingredientes	gramos
	Ingrediente activo	0,2-10
5	Span 60	2,0
	Tween 60	2,0
	Aceite mineral	5,0
	Vaselina	0,10
	Metilo paraben	0,15
10	Propil parabeno	0,05
	BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
	Agua	q,s, a100

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60 ° C con agitación. Luego se agrega una cantidad suficiente de agua a 60 ° C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y el agua y luego se agrega q.s. 100 gramos.

5

Ejemplo de Formulación 10

Composición de liberación sostenida

	Ingrediente	Rango de peso%
	Ingrediente activo	50-95
10	Celulosa microcristalina (relleno)	1-35
	Copolímero de ácido metacrílico	1-35
	Hidróxido de sodio	0,1-1,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5-5,0
	Estearato de magnesio	0,5-5,0

- 15 Las formulaciones de liberación sostenida de esta descripción se pueden preparar de la siguiente manera: compuesto y aglutinante que depende del pH y cualquier excipiente opcional se mezcla íntimamente (mezcla seca). La mezcla mezclada seca se granula luego en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se pulveriza en el polvo mezclado. El granulado se seca, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (como talco o estearato de magnesio) y se
- 20 comprime en tabletas. Las soluciones acuosas preferidas de bases fuertes son soluciones de hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de sodio o potasio, preferiblemente hidróxido de sodio, en agua (que contiene opcionalmente hasta un 25% de solventes miscibles en agua como alcoholes inferiores).

Los comprimidos resultantes se pueden recubrir con un agente formador de película opcional, para fines de identificación, enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de tragar. El agente formador de película estará típicamente presente en una cantidad que oscila entre el 2% y el 4% del peso de la tableta. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de metacrilato catiónicos (copolímeros de metacrilato de metilo dimetiloaminoetilo / metilo butilo Eudragit® E Röhm. Pharma) y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes suplementarios.

Las tabletas comprimidas tienen preferiblemente una dureza suficiente para soportar una compresión de 8 Kp. El tamaño de la tableta dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en la tableta. Las tabletas incluirán de 300 a 1100 mg de base libre de compuesto. Preferiblemente, los comprimidos incluirán cantidades de base libre de compuestos de 400 600 mg, 650 850 mg y 900 1100 mg.

Para influir en la velocidad de disolución, el tiempo durante el cual se controla el compuesto que contiene polvo es mezcla húmeda. Preferiblemente, el tiempo total de mezcla del polvo, por ejemplo, el tiempo durante el cual el polvo está expuesto a la solución de hidróxido de sodio, variará de 1 a 10 minutos y preferiblemente de 2 a 5 minutos. Después de la granulación, las partículas se retiran del granulador y se colocan en un secador de lecho fluido para secar a aproximadamente 60 ° C.

Ejemplo de Formulación 11

Una tableta de Fórmula Is es preparada utilizando los ingredientes a continuación:

	Ingrediente	Cantidad (mg/tablet)
5	Ingrediente activo	300,0
	Celulosa microcristalina	100,0
	Dióxido de silicio coloidal	10,0
	Ácido esteárico	5,0

Los componentes son mezclados y comprimidos para formar tabletas.

10 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas que funcionan bien en la práctica de la divulgación, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y todavía obtener un resultado similar o similar sin apartarse del alcance de la divulgación.

Listado de Abreviaturas y Siglas

Abreviatura

Sentido

°C

Grado Celsius

Ac	Acetilo
aq.	Acuosa
ATP	Trifosfato de adenosina
B ₂ Pin ₂	Bis (pinacolato) diboron
BOC	terc-butoxicarbonilo
Br	Ancha
BSA	Albúmina de suero bovino
d	Doblete
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de Dobletes
ddd	Doblete de doblete de dobletes
DIPEA	N, N-diisopropiletilamina (Base de Hünig)
DMA	Dimetiloacetamida
DME	1,2-dimetoxietano

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doblete triplete
DTT	Ditiotreitol (reactivo de Cleland)
EC ₅₀	La mitad de la concentración efectiva máxima
EDC	1- (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
Eq	Equivalentes
ES/MS	Espectrometría de masas de electropulverización
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol (alcohol etílico)
FBS	Suero bovino fetal

g	Gramos
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetiloamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]etanosulfónico
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
Hrs	Horas
HTRF®	Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo, una marca registrada de Cisbio Bioassays, parc marcel boiteux 30200 codolet, Francia
Hz	Hertz
IBD	Enfermedad inflamatoria intestinal
IC ₅₀	Concentración inhibitoria media máxima
i-pr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento (MHz)

K_3PO_4	Fosfato tripotásico
KOtBu	Terc-butóxido de potasio
KOAc	Acetato de potasio
LCMS	Cromatografía líquida – espectrometría de masas
Li HMDS	Litio bis (trimetilsilil) amida
LiOH	Hidróxido de litio
LiI	Yoduro de litio
LPS	Lipopolisacárido
M	Molar
m	multiplete
M ⁺	Pico de masa
M+H ⁺	Pico de masa más hidrógeno
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol (Metilo alcohol)

MeLi	Metilitio
MeMgX	Haluro de metilomagnesio (reactivo de Grignard), donde X es Fluoro, Cloro, Bromo o Iodo
Me ₆ Sn ₂	Hexametilodistannano (hexametiloditina)
mg	Miligramo
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MHz	Megahertz
Min	Minuto
ml/mL	Mililitro
mM	Milimolar
mmol	Milimol
MS	Espectroscopia de masas
MsCl	Cloruro de mesilo
NBS	N-bromosuccinimida

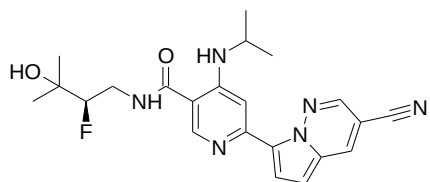
n-	Normal
nBu/Bu	n-butilo (butilo normal)
n-BuLi	n-butil litio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaN ₃	Azida de sodio
Na ₃ PO ₄	Fosfato trisódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
nL	Nanolitro
nm	Nanómetro
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
RMN	Resonancia magnética nuclear
NP-40	Nonil fenoxipolietoxietanol
Pd-PEPPSI TM –IPent	Dicloruro de [1,3-bis (2,6-di-3-pentilfenil) imidazol-2-ilideno] (3-cloropiridil) paladio (II)

Pen-Strep	Penicilina-estreptomicina (5000 unidades de sal sódica de penicilina G, y 5000 µg de sulfato de estreptomicina en solución salina al 0,85%)
Ph	Fenilo
q	Cuarteto
q.s.	Cantidad suficiente para lograr una función declarada
RP	Fase inversa
RPMI	Instituto Roswell Park Memorial Institute
Rt	Temperatura ambiente
s	Camiseta
sat.	Saturada
Selectfluor®	1-clorometilo-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2]octano bis (una marca registrada de Air Products y Chemicals)
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos

SiliaMetS® Thiol	Limpiador de paladio a base de sílice, marca registrada de Silicycle
T	Triplete
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
XPhos Pd G3	(2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2- (2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II) metanosulfonato

1. EJEMPLO COMPARATIVO A

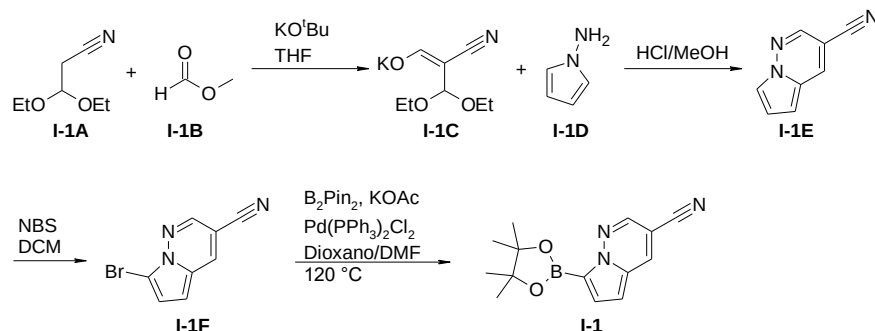
El Ejemplo comparativo A se muestra como el Ejemplo 193 en la Solicitud de Patente Internacional PCT / US2016 / 038861, publicada como WO 2016/210036 A1. La estructura del Ejemplo Comparativo A es:



Ejemplo A

2. SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIARIOS

Preparación de Intermediario I-1:



Sal de potasio de 3,3-dietoxi-2-formilpropionitrilo (I-1C):

- 5 A una solución agitada de 3,3-dietoxipropano-nitrilo (**I-1A**, 283,80 g, 1,98 moles) y formiato de metilo (**I-1B**, 148,80 g, 2,48 moles) en THF anhidro (1,1 L) a 10 ° C se añadió t-butoxido potásico 1,0 M en THF (2,2 L, 2,2 moles). La temperatura se mantuvo en el rango de 10 ° C a 15 ° C durante los 45 minutos de adición. Después de la adición, la suspensión resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió hexano (400 ml) y se continuó la
- 10 agitación durante otros 20 minutos. La suspensión se filtró y la torta se lavó con 1/1 hexanos / THF y se secó durante la noche a 60°C en un horno de vacío para proporcionar **I-1C**. ¹H-RMN (CD₃OD) fue consistente con la estructura deseada

Pirrolo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo (I-1E):

- Una suspensión agitada de 3,3-dietoxi-2-formilpropionitrilo sal de potasio (**I-1C**, 5,10 g, 24,36 mmol) se enfrió a 0 ° C, y se añadió gota a gota HCl concentrado (7,11 ml, 85,26 mmol) a una
- 15 velocidad tal que la temperatura interna de la reacción no superó los 20 ° C. Una vez completada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de 1-aminopirrol (**I-1D**, 1,00 g, 12,18 mmol) en metanol (4,0 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 90°C durante 2 horas.
- 20 Cuando se completó el calentamiento, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen original. Se añadió cuidadosamente

bicarbonato de sodio acuoso saturado al residuo resultante hasta que cesó el burbujeo. La solución se extrajo con dos porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para proporcionar **I-1E**.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,16 - 8,03 (m, 2H), 7,93 (ddd, $J = 2,6, 1,4, 0,6$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 4,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H).

7-bromopirrolo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo (I-1F):

- 10 A una solución de pirrolo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo (**I-1E**, 840,0 mg, 5,9 mmol) en MeCN (30 mL) a temperatura ambiente se añadió N-bromosuccinimida en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución se concentró al vacío para eliminar el acetonitrilo. La capa acuosa resultante se extrajo con tres porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para proporcionar **I-1F**.

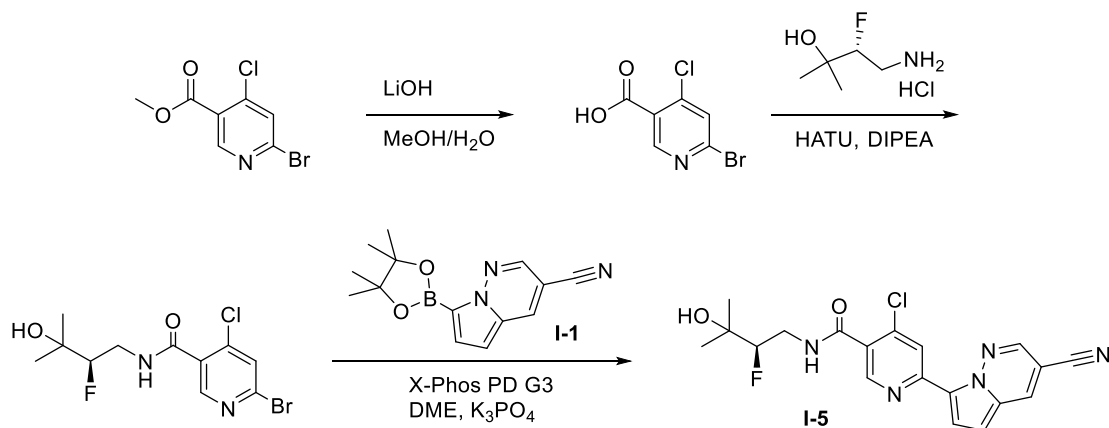
- 15 ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,28 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo (I-1):

- 20 Un vial de microondas se cargó con 7-bromopirrolo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo (**I-1F**, 416,5 mg, 1,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (762,1 mg, 3,0 mmol), acetato de potasio (552,3 mg, 5,6 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (65,8 mg, 0,094 mmol). Se añadieron dioxano (8,0 ml) y DMF (4,0 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón burbujeante durante 2 minutos. El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 120°C en un reactor de microondas durante 60 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se
25 extrajo con una segunda porción de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un tapón de Celite y se concentraron *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para proporcionar **I-1**.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,41 (s, 12H).

Preparación de Intermediario I-2:



5

Ácido 6-bromo-4-cloronicotínico. A una solución de 6-bromo-4-cloronicotinato de metilo (15 g, 59,89 mmol) en metanol (240 ml) se le añadió hidróxido de litio (2,93 g, 119,77 mmol) en agua (68mL). La solución se calentó a 43 ° C durante la noche y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 120 ml) y se eliminaron los compuestos volátiles *in vacuo*. La suspensión resultante se filtró y se lavó con H₂O para proporcionar ácido 6-bromo-4-cloronicotínico.

ES/MS: 238,0 (M+H⁺).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

(R)-6-bromo-4-cloro-N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida. A una solución de ácido 6-bromo-4-cloronicotínico (3 g, 12,69 mmol) en DMF (42 ml) se añadió HATU (6,27 g, 16,49 mmol), Hidrocloruro de (R) -4-amino-3-fluoro-2-metilobutan-2-ol (2,4 g, 15,23 mmol), y N, N-diisopropiletilamina (5,62 ml, 32,26 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con cloruro de litio acuoso saturado (3 veces), luego se secó sobre Na₂SO₄, y entonces concentrado. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc /

hexanos) para proporcionar (R)-6-bromo-4-cloro-N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida.

ES/MS: 341,1 ($M+H^+$).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,28 (ddd, *J* = 49,3, 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,84 – 3,63 (m, 1H), 3,40 – 3,22 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

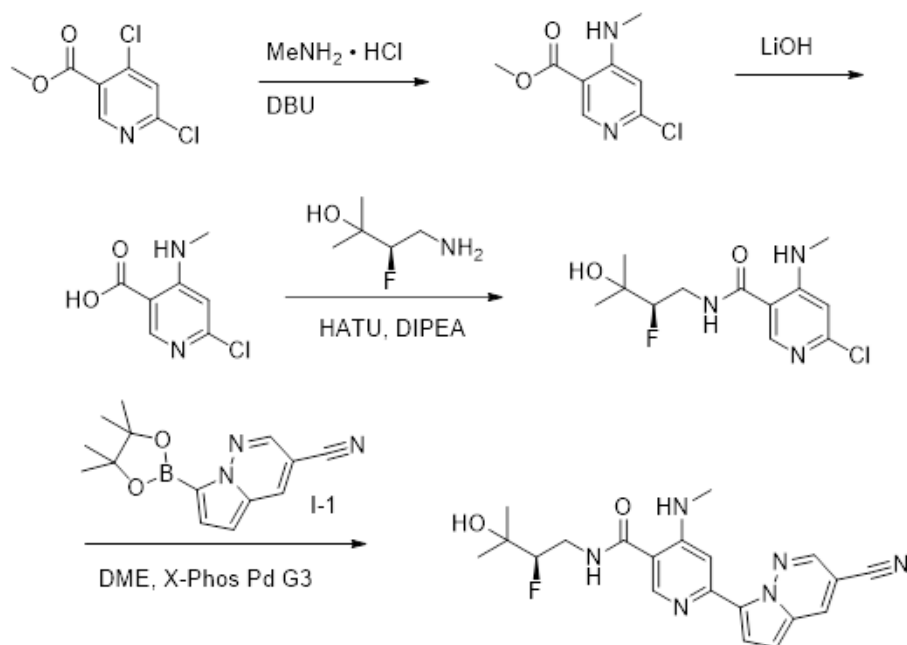
(R) -4-cloro-6- (3-cianopirrolo [1,2-b] piridazin-7-il) -N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida (I-5). A una solución de (R) -6-bromo-4-cloro-N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida (0,2 g, 0,59 mmol) en DME (3,9 mL) se añadió 7- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirrolo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo (0,24 g, 0,9 mmol), XPhos Pd G3 (0,05 g, 0,06 mmol), y fosfato de potasio acuoso tribásico (2M, 0,59 mL, 1,18 mmol). La solución resultante se desgasificó con argón y se calentó a 120 ° C durante 12 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: EtOAc / hexanos) para proveer (R) -4-cloro-6- (3-cianopirrolo [1,2-b] piridazin-7-il) -N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida.

ES/MS: 402,2 ($M+H^+$).

3. PROCEDIMIENTOS DE EJEMPLO Y EJEMPLOS COMPUESTOS

Procedimiento 1: Ejemplo 1:

(R) -6- (3-cianopirrolo [1,2-b] piridazin-7-il) -N- (2-fluor-3-hidroxi-3-metilobutil) -4- (metiloamino) nicotinamida



Ejemplo 1

6-cloro-4- (metiloamino) nicotinato de Metilo: A una solución de metilo 4,6-dicloronicotinato (0,5 g, 2,43 mmol) y clorhidrato de metiloamina (0,82 g, 12,16 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió agua (0,3 ml) 1,8-diazabicyclo (5,4,0) undec-7-eno (1,8 ml, 12,04 mmol). La solución

5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró a sequedad al vacío y se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El material resultante se purificó en cromatografía de fase normal de SiO₂ (eluyente: acetato de etilo / hexanos) para proporcionar el producto deseado.

10 ES/MS: 201,180 (M+H⁺).

Ácido 6-cloro-4- (metiloamino) nicotínico: A una solución de metilo 6-cloro-4- (metiloamino) nicotinato (0,38 g, 1,92 mmol) en MeOH (10 ml), THF (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,12 g, 5,01 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se neutralizó con HCl (1 N, 5 ml) y se concentró para secar al vacío. El material crudo

15 resultante se usó en la siguiente etapa.

ES/MS: 187,070 (M+H⁺).

(R) -6-Cloro-N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) -4- (metiloamino) nicotinamida: A una solución de ácido 6-cloro-4- (metiloamino) nicotínico (0,36 g, 1,92 mmol) y (R) -4-amino-3-fluoro-2-metilobutan-2-ol (0,31 g, 2,56 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (0,97 g, 2,55 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,61 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con cloruro de litio acuoso al 5% (3x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. El material resultante se purificó mediante cromatografía en fase normal de SiO₂ (eluyente: acetato de etilo / hexanos) para proporcionar el producto deseado.

ES/MS: 290,472 (M+H⁺).

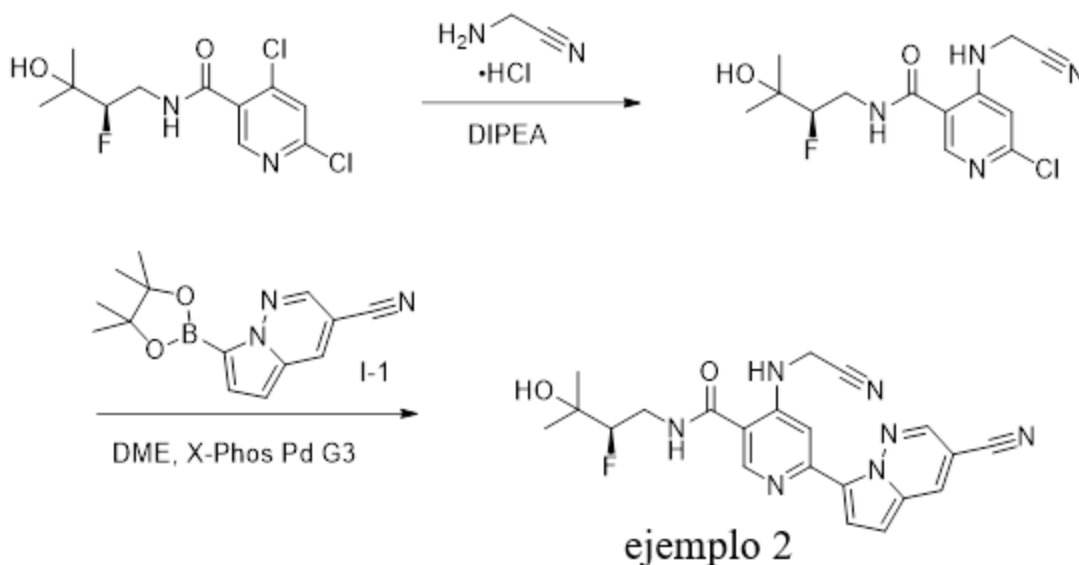
(R) -6- (3-cianopirroló [1,2-b] piridazin-7-il) -N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) -4- (metiloamino) nicotinamida: A una solución de (R) -6-cloro-N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) -4- (metiloamino) nicotinamida (30 mg, 0,10 mmol), 7- (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirrólo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo (39 mg, 0,15 mmol) y Xphos Pd G3 (9 mg, 0,011 mmol) en DME (1 mL) se añadió fosfato de potasio acuoso (2M, 0,10 mL, 0,20 mmol). La solución resultante se desgasificó con argón durante 2 minutos y se calentó en condiciones de microondas durante 20 minutos a 120°C. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con DMF. Los filtrados se concentraron luego *in vacuo* y el material crudo fue purificado por RP-HPLC. (eluyente: agua / MeCN * 0,1% TFA) Para dar el producto como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 397,283 (M+H⁺).

¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Procedimiento 2: Ejemplo 2:

(R) -4 - ((Cianometilo) amino) -6- (3-Cianopirroló [1,2-b] piridazin-7-il) -N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida



(R) -6-cloro-4 - ((cianometilo) amino) -N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida:

A una mezcla de (R) -4,6-dicloro-N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida (100 mg, 0,34 mmol) y clorhidrato de aminoacetonitrilo (47,03mg, 0,51mmol) en DMA (1 mL) se añadió

5 N, N-diisopropiletilamina (0,2 mL, 1,12 mmol). La solución resultante se calentó luego en condiciones de microondas durante 30 minutos a 150 °C. Se agregaron clorhidrato de aminoacetonitrilo adicional (47,03 mg, 0,51 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,12 mmol) y La reacción se calentó en condiciones térmicas durante 16 horas a 130 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La suspensión resultante se

10 filtró y el sólido se lavó con EtOAc. Los filtrados resultantes se combinaron y se lavaron con cloruro de amonio acuoso. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *in vacuo*. El material resultante se purificó mediante cromatografía en fase normal de SiO₂ (Eluyente: acetato de etilo / hexanos) para proporcionar el producto deseado.

ES/MS: 315,159 (M+H⁺).

15 **(R) -4 - ((Cianometilo) amino) -6- (3-Cianopirolo [1,2-b] piridazin-7-il) -N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida:** A una solución de (R) -6-cloro-4 - ((cianometilo) amino) -N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida (53 mg, 0,17 mmol), 7- (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirrolo [1,2-b] piridazina-3-carbonitrilo (68 mg, 0,25 mmol) y Xphos Pd

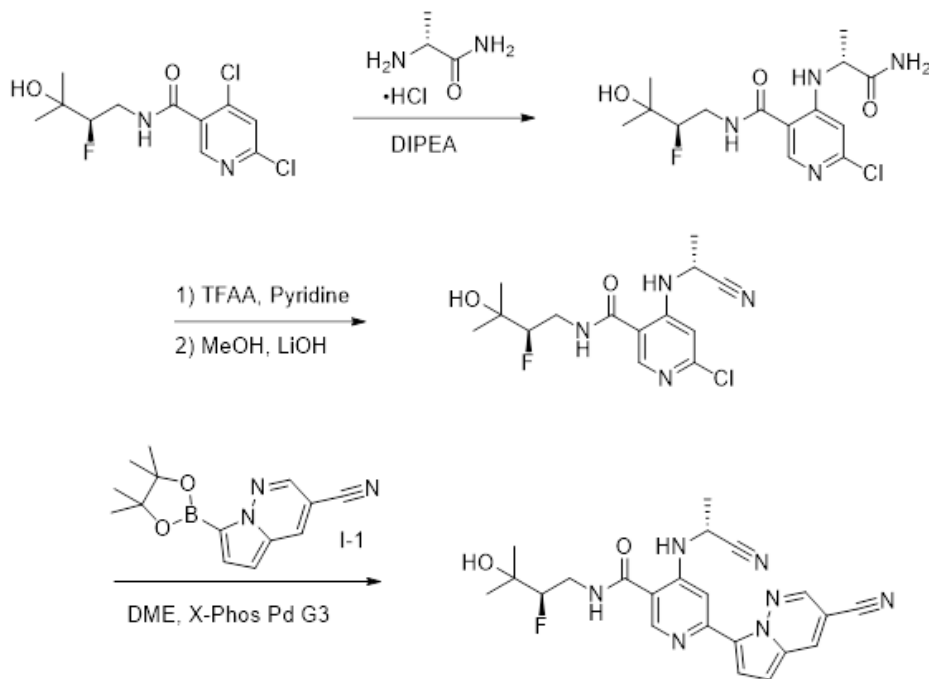
G3 (16 mg, 0,019 mmol) en DME (2 mL) se añadió fosfato de potasio acuoso (2M, 0,17 mL, 0,34 mmol). La solución resultante se desgasificó con argón durante 2 minutos y se calentó en condiciones de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con DMF y MeOH. Los filtrados se concentraron luego a vacío y el material bruto se purificó por RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN *0,1% TFA) para dar el producto como una sal de trifluoroacetato. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase normal de SiO₂ (eluyente: metanol / diclorometano y liofilizado de acetonitrilo y agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) para proporcionar el producto deseado.

ES/MS: 422,250 (M+H⁺).

- 10 ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).

Procedimiento 3: Ejemplo 3:

- 15 **4 - (((R) -1-cianoetil) amino) -6- (3-cianopirrolo [1,2-b] piridazin-7-il) -N - ((R) -2-fluoro-3-hidroxi) 3-metilobutil) nicotinamida**



4 - (((R) -1-amino-1-oxopropan-2-il) amino) -6-cloro-N - ((R) -2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida: A una mezcla de (R) -4,6-dicloro-N- (2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil) nicotinamida (200 mg, 0,68 mmol) y Hidrocloruro de (R) -2-aminopropanamida (172 mg, 1,38 mmol) en DMA (3 mL) se añadió N, N-diisopropiletilamina (0,6 mL, 3,37 mmol).

- 5 La solución resultante se calentó luego en condiciones de microondas durante 60 minutos a 150°C. El material resultante fue purificado por RP-HPLC (eluyente: agua / MeCN *0,1% TFA) Para dar el producto como una sal de trifluoroacetato.

ES/MS: 347,521 (M+H⁺).

Tabla 1: Compuestos

Compuesto	ES/MS m/z	Procedimiento	Nombre
1	397,3	1	(R)-6-(3-Cianopirrolo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)-4-(metiloamino)nicotinamida
2	422,3	2	(R)-4-((Cianometilo)amino)-6-(3-Cianopirrolo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)nicotinamida
3	436,4	3	4-(((R)-1-Cianoetil)amino)-6-(3-Cianopirrolo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)nicotinamida
4	436,3	3	4-(((S)-1-Cianoetil)amino)-6-(3-Cianopirrolo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-

Compuesto	ES/MS m/z	Procedimiento	Nombre
			metilobutil)nicotinamida
5	450,4	3	4-(((R)-1-Cianopropil)amino)-6-(3-Cianopirrololo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)nicotinamida
6	450,3	3	4-(((S)-1-Cianopropil)amino)-6-(3-Cianopirrololo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-((R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)nicotinamida
7	436,5	2	(R)-4-((2-Cianoetil)amino)-6-(3-Cianopirrololo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)nicotinamida
8	450,7	2	(R)-4-((3-Cianopropil)amino)-6-(3-Cianopirrololo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)nicotinamida
9	450,5	3	(R)-4-((2-Cianopropan-2-il)amino)-6-(3-Cianopirrololo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)nicotinamida
10	448,5	2	(R)-4-((1-Cianociclopropilo)amino)-6-(3-Cianopirrololo[1,2-b]piridazina-7-il)-N-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilobutil)nicotinamida

Tabla 2 - Datos de RMN para compuestos ejemplificados

Compuesto	¹ H-RMN
1	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 36,4, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,28 (d, J = 1,7 Hz, 6H)
2	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 36,6, 14,5, 2,2 Hz, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
3	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,15 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,4, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,3 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H)
4	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,15 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,0, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J = 36,3, 14,5, 2,1 Hz, 1H), 3,60 – 3,43 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
5	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,2, 1,4

Compuesto	¹ H-RMN
	Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,3 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 15,2, 9,3 Hz, 1H), 2,17 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,25 (td, J = 7,4, 1,4 Hz, 3H).
6	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,71 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,09 – 3,80 (m, 1H), 3,49 (ddd, J = 15,8, 14,3, 9,7 Hz, 1H), 2,14 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,27 – 1,18 (m, 3H).
7	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,78 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,10 – 3,85 (m, 3H), 3,52 (ddd, J = 16,2, 14,5, 9,4 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
8	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,45 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,2 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,2 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
9	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 49,1, 9,4, 2,1 Hz, 1H), 3,96 (ddd, J = 36,5, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,53 (ddd, J = 16,1, 14,6, 9,4

Compuesto	¹ H-RMN
	Hz, 1H), 1,98 (s, 6H), 1,31 (d, J = 1,7 Hz, 6H).
10	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,43 (ddd, J = 49,0, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 36,3, 14,6, 2,1 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 16,2, 14,6, 9,3 Hz, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H), 1,29 (d, J = 1,6 Hz, 6H).

Ensayos biológicos

Se realizaron ensayos biológicos para medir la actividad contra TNFα y IRAK4. Como se resume en la Tabla 3, los compuestos de prueba son inhibidores de IRAK4.

Procedimiento de ensayo basado en células de TNFα de monocitos IRAK4:

- 5 Los monocitos humanos crioconservados (Tecnologías de células madre) se descongelaron, diluido en RPMI con GlutaMAX™ (Gibco® 200mM L-alanil-L-glutamina) (10mM HEPES, 1X Pen-Strep, 55 μM β- mercaptoetanol, 1 mM Piruvato de sodio) medios que contienen 10% FBS a 0,125 X10⁶ células / ml y recuperado a 37 ° C durante 2 horas. La suspensión celular se colocó en placas a una densidad de 5000 células / pocillo en placas negras
- 10 de fondo transparente Greiner de 384 pocillos. Las placas se colocaron previamente con compuestos de ensayo y se diluyeron en serie en DMSO, donde se administraron 40 nL / pocillo utilizando el dispensador de líquido acústico Echo 550 (Labcyte®) para una concentración final de DMSO de 0,1%. Las células en placa se trataron con compuesto durante 1 hora a 37°C. Las células se estimularon luego con 50 pg / ml de LPS (Sigma) excluyendo las columnas externas
- 15 de la placa utilizada para los pocillos de control de células no estimuladas. Las células se incubaron durante 4 horas adicionales a 37°C. Las células se extrajeron del medio y se tomaron 5 μl de muestra y se analizó el contenido total de TNFα utilizando el sistema de detección TR-FRET Human TNFα (CisBio). Este sistema utiliza dos anticuerpos marcados (cryptate y XL665) que se unen a dos epítopos diferentes de la molécula de TNFα y producen una señal de

FRET proporcional a la concentración de TNF α en la muestra. Los anticuerpos de detección se mezclan 50:50 y se dispensaron 5 μ L en cada pocillo. Las placas se cubrieron con sellos transparentes y se incubaron a temperatura ambiente durante la noche. Las siguientes placas de la mañana se leyeron utilizando un lector multilabelado Envision 2103 (PerkinElmer) con emisión de excitación / emisión / FRET a 340 nm / 615 nm / 665 nm, respectivamente. Las intensidades de fluorescencia a longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm se expresaron como una relación (665 nm / 615 nm). El porcentaje de control se calculó como sigue:

$$\% \text{ Control} = 100 \times (\text{Ratio}_{\text{Muestra}} - \text{Ratio}_{0\% \text{ Estimulación}}) / (\text{Ratio}_{100\% \text{ Estimulación}} - \text{Ratio}_{0\% \text{ Estimulación}})$$

donde las células no estimuladas (estimulación del 0%) fueron el control negativo y las células estimuladas (estimulación del 100%) se usaron como control positivo.

Procedimiento de ensayo bioquímico IRAK4:

La actividad de la enzima IRAK4 (Carna Biosciences, Chuo-ku, Kobe, Japón) se midió mediante la detección de la formación de sustrato peptídico fosforilado utilizando un anticuerpo contra el sustrato peptídico fosforilado. Este es un inmunoensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (TR-FRET) resuelto en el tiempo, basado en el ensayo STK1 KinEASE (Cisbio, Bedford, Massachusetts). El ensayo se diseñó como un ensayo simple de punto final de dos pasos (una reacción enzimática de 5 μ L seguida de 5 μ L de solución de detección y parada) realizado en placas ProxiPlate-384 Plus (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts). La estaurosporina, un inhibidor de la quinasa no selectiva, se utilizó como control positivo. Los compuestos diluidos en DMSO se mancharon en placas de 384 pocillos utilizando un sistema de manejo de líquidos Labcyte® Echo 550 antes de la adición de la enzima IRAK4 y el sustrato peptídico. Las soluciones de reacción fueron entregadas usando un Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). La solución de enzima y péptido se incubó con el compuesto durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de que la reacción se iniciara mediante la adición de ATP. La mezcla de reacción estándar de 5 μ L contenía ATP 500 AM, péptido 2 μ M (péptido STK1), 0,75 nM de IRAK4 en tampón de reacción (50 mM HEPES, pH 7,0, 0,02% NaN₃, 0,01% BSA, 0,1 mM Orthovanadate, 5 mM MgCl₂, 0,025% NP-40, 1mM DTT). Después de 120 minutos de incubación a temperatura ambiente, 5 μ L de Solución Detener y Detectar (1:100 Solución de anticuerpos peptídicos antifosforilados marcados con criptato y 125 nM Tracer en

50mM HEPES pH 7,0 buffer de detección que contiene suficiente EDTA) se añadió. La placa se incubó adicionalmente durante 60 minutos a temperatura ambiente y se leyó en Envision 2103 Multilabeled reader (PerkinElmer) con excitación / emisión / emisión de FRET en 340nm/615nm/665nm, respectively. Las intensidades de fluorescencia a longitudes de onda de emisión de 615nm y 665nm se expresaron como una relación (665nm/615nm). El porcentaje de inhibición se calculó como a continuación:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 \times (\text{Ratio}_{\text{Muestra}} - \text{Ratio}_{0\% \text{ Inhibición}}) / (\text{Ratio}_{100\% \text{ Inhibición}} - \text{Ratio}_{0\% \text{ Inhibición}})$$

El valor de inhibición del 0% proviene de los pozos de control que carecen de inhibidor. El valor de inhibición del 100% proviene de los pozos de control que contienen una cantidad saturante de inhibidor de estaurosporina conocido.

Estabilidad hepática:

Estabilidad metabólica en hepatocitos criopreservados: El medio HT completo se preparó mediante la adición de 1 ml de Torpedo Antibiotic Mix a 45 ml de medio InVitroGRO™ HT. El medio KHB suplementado consistió en un tampón KrebsHenseleit con amikacina (84 µg / ml), cloruro de calcio (1 mM), gentamicina (84 µg/mL), HEPES (20 mM), ácido heptanoico (4,2 µM) y bicarbonato de sodio (28,5 mM) y el pH se ajustó a 7,4 a 37 ° C usando 1 M NaOH o 1 M HCl. Los hepatocitos crioconservados humanos se agruparon de diez donantes adultos (Celsis, Lot: HBZ).

Los viales que contenían hepatocitos crioconservados se eliminaron del nitrógeno líquido y se sumergieron inmediatamente en un baño de agua a 37 ° C. Los viales se agitaron suavemente hasta que el contenido se había descongelado y luego se vaciaron inmediatamente en 48 ml de medio completo HT precalentado en un tubo cónico de 50 ml. Las células que quedaban en el vial se resuspendieron con 1,0 ml de medio HT completo precalentado y se agregaron al tubo cónico. El tubo se tapó y luego se invirtió suavemente varias veces para resuspender los hepatocitos. La suspensión celular se centrifugó a 50 x g a temperatura ambiente durante 5 minutos y el sobrenadante se desechó. El sedimento celular se aflojó girando suavemente el tubo de centrífuga y se añadió medio KHB suplementado para obtener una densidad objetivo de 2 x

10⁶ células / ml. El recuento total de células y la proporción de células viables se determinaron mediante la exclusión del colorante Trypan Blue mediante un hemocitómetro.

Para las incubaciones, se agregaron partes alícuotas de suspensión de hepatocitos (250 µl que contenían 500000 células) a 250 µl de compuesto de prueba 2 µM o controles de estabilidad metabólica en KHB suplementado en pocillos duplicados en una placa de 24 pocillos. La
 5 concentración final en las incubaciones fue 1 x 10⁶ células / ml y 1 µM compuesto de prueba. 7-hidroxycumarina y testosterona, compuestos que se sabe que se metabolizan eficientemente por los hepatocitos, se utilizaron como controles positivos en incubaciones paralelas (2 µM concentración final de cada compuesto). La incubación se realizó con agitación suave a 37 ° C en
 10 una atmósfera húmeda de 95% de aire / 5%CO₂ (v/v). Se retiraron alícuotas (50 µL) después de 0, 1, 3, y 6 horas y se agregaron a 100 µL e solución de enfriamiento IS / Q. Después de la terminación, se agregaron 150 µl de agua, las placas se centrifugaron a 3000 x g durante 10 min, Se analizaron partes alícuotas del sobrenadante en un espectrómetro de masas Micromass Quattro Premier acoplado a un sistema de HPLC Agilent 1200 Series con un inyector automático
 15 HTC PAL de Leap Technologies como se describe a continuación.

Cromatografía líquida - espectrometría de masas: La cuantificación del compuesto de ensayo y los controles de estabilidad metabólica se realizaron por analito / relaciones de área de pico estándar internas (PAR) medido en un espectrómetro de masas triple cuadrupolo en tándem Micromass Quattro Premier XL acoplado a un sistema Agilent 1200 Series HPLC con un
 20 inyector automático HTC PAL de Leap Technologies. La columna utilizada fue una Phenomenex® MercuryMS™, Synergi Max-RP (100 Å tamaño de poro, 2,5 µm tamaño de partícula, 20 x 2,0 mm). La Fase móvil A consistió en 0,2% (v / v) de ácido fórmico en 99% de agua / 1% de acetonitrilo (v / v). La fase móvil B consistía en un 0,2% (v / v) de ácido fórmico en un 5% de agua / un 95% de acetonitrilo (v / v). La elución se logró mediante la siguiente serie
 25 de gradientes lineales: condiciones iniciales de 0% B, mantenidas durante 30 s, luego aumentando a 100% B durante 90 s, y luego volviendo a las condiciones iniciales durante 1 s. Se permitió que el sistema se re equilibrara durante un mínimo de 60 s entre las inyecciones. El volumen de inyección de la muestra fue 10 µL.

Unión a proteínas plasmáticas LTP:

Se preparó una solución madre de compuesto de ensayo en dimetilo sulfóxido (DMSO) con una concentración final de 10 mM y se utilizó en todos los experimentos.

Los productos químicos disponibles comercialmente se obtuvieron de Sigma-Aldrich

- 5 (St. Louis, MO) y VWR (West Chester, PA). El medio de cultivo celular (CCM) fue el Medio de Eagle Modificado de Gibco Dulbecco (DMEM) con suero fetal bovino al 10% (v / v).

Ensayo de diálisis de equilibrio: El plasma agrupado (de al menos 3 machos y 3 hembras) fue de humano, perro beagle, rata Sprague-Dawley, mono cynomolgus, mono y rhesus. Se utilizó EDTA de sodio como anticoagulante.

- 10 La diálisis de equilibrio competitivo se realizó a 37 ° C utilizando plasma humano versus CCM que contenía un 10% de FBS, ambos lados de la matriz enriquecidos con muestra en concentraciones finales de 2µM. Antes del estudio, la membrana de diálisis se empapó durante aproximadamente una hora en tampón de fosfato 0,133 M, pH 7,4. Se colocaron plasma enriquecido (1 ml) y CCM (1 ml) en lados opuestos de las células de diálisis ensambladas. Para
- 15 evaluar la recuperación, después del período de equilibrio de 24 horas en un baño de agua a 37 ° C, las muestras de plasma se drenaron en tubos de polipropileno pesados previamente que contenían 1 ml de CCM (sin compuesto)y Las muestras de FCCM se drenaron en tubos pesados previamente que contenían 1 ml de plasma blanco relacionado. Se midieron y registraron los pesos de plasma y CCM postdiálisis para los cálculos.

20 **Cromatografía líquida - espectrometría de masas:**

La cuantificación del compuesto de ensayo se realizó por analito / relaciones de área de pico estándar internas (PAR) medido en un espectrómetro de masas Q-Exactive acoplado a un sistema Agilent 1260 Series HPLC con un muestreador automático HTS PAL de Leap Technologies. La fase móvil A consistió en un 0,2% (v / v) de ácido fórmico en 99% de agua / 1% de acetonitrilo

25 (v / v). La fase móvil B consistía en un 0,2% (v / v) de ácido fórmico en un 5% de agua / un 95% de acetonitrilo (v / v). El volumen de inyección de la muestra fue 10 µL.

Determinaciones pK_a:

Preparación de la muestra: se preparó una solución madre de compuesto de ensayo en dimetilo sulfóxido (DMSO) con una concentración final de 10 mM y se utilizó en todos los experimentos. Las existencias de DMSO se descongelaron, se hirieron y se sonicaron en un baño de agua a 40 ° C para facilitar la disolución.

- 10 Análisis pK_a: Las soluciones madre de DMSO 10 mM se diluyeron 100 veces con HCl 10 mM para una concentración final de compuesto de 100 µM y DMSO al 1%. Luego, los compuestos se transfirieron a 24 pocillos consecutivos de una placa de PCR de 96 pocillos para su análisis con el método acuoso. Para los compuestos que no proporcionaron datos de alta calidad en el método acuoso, las soluciones madre 10 mM de DMSO se diluyeron 100 veces con HCl y metanol 2 mM, de modo que la concentración final de metanol fue del 60%, la concentración del compuesto fue de 100 µM, y la concentración de DMSO fue 1 %. Los compuestos se transfirieron a 24 pocillos consecutivos de una placa de 96 pocillos para su análisis utilizando el método de co-solvente.
- 15 Análisis: Todos los datos se obtuvieron utilizando un analizador pK_a PRO (AATI, Ames, IA). Para el método acuoso, se realiza una separación electroforética en paralelo a 24 valores de pH diferentes, lo que proporciona una medida directa de la carga total del compuesto frente al pH. Los compuestos son detectados por UV a 228nm. El espaciado promedio de pH entre los puntos de amortiguamiento es de 0,4 unidades de pH que cubren un rango de pH típico de 1,7-11,2.
- 20 El método de co-solvente es adecuado para el análisis de compuestos que poseen una baja solubilidad acuosa (típicamente una solubilidad intrínseca predicha de < 10 µg/ml). El espaciado promedio de pH entre los puntos de amortiguamiento es de 0,4 unidades de pH que cubren un rango de pH de 1,7 a 11,2. Se llevan a cabo cuatro operaciones de CE consecutivas para cada compuesto, comenzando con 60% de tampones de co-solventes y disminuyendo a 30% de los
- 25 tampones de co-solvente.

La norfloxacin se utiliza como un estándar diario que indica el rendimiento.

Calculo de resultados: El número total de valores de pK_a se predice al relacionar la movilidad y el peso molecular compuesto mediante el software pK_a Estimator® (AATI, Ames, IA)

Ensayo de hERG automatizado en el río Charles - Cleveland (anteriormente ChanTest)

El Ensayo FASTPatch® (Charles River,) se usó para examinar los efectos in vitro de varios compuestos en el canal de potasio hERG clonado codificado por el gen KCNH2 y expresado de forma estable en células HEK293T. Se prepararon formulaciones de vehículo, ensayo y artículo
5 de control diluyendo soluciones madre de DMSO en HB-PS (solución salina fisiológica tamponada con HEPES), y fueron entregados a las células a través del sistema de pipeteo robot QPatch a una concentración final de 0,3% DMSO. Las concentraciones finales del compuesto de prueba de 0,3, 1, 3, 10 y 30 μM se aplicaron a las células ($n \geq 3$, donde n = el número de células / concentración) en orden ascendente en intervalos de al menos tres minutos separados por
10 intercambio de solución. El control positivo, 50 nM Cisparide, se aplicó de la misma manera. Las corrientes de la membrana celular se registraron a temperatura ambiente con hasta 48 amplificadores de pinzamiento de parche paralelos en el sistema QPatch HT® o QPatch HTX®, y solo se usaron celdas con registros de celdas completas validadas (resistencia de sellado $\geq 200 \text{ M}\Omega$ y corriente de fuga $\leq 25\%$ de la corriente del canal). El inicio y el bloqueo de la corriente de
15 hERG se midió utilizando un patrón de tensión de estímulo que consiste en un prepulso de 500 ms a -40 mV, un pulso de activación de 2 segundos a +40 mV, seguido de un pulso de prueba de 2 segundos a -40 mV. El patrón de pulso se repitió continuamente a intervalos de 10 segundos desde un potencial de mantenimiento de -80 mV. El análisis TurboSol para la solubilidad del compuesto de prueba se realizó para cada concentración probada utilizando un lector
20 Nephelostar que mide la dispersión de la luz de una fuente de láser de 635 nm. Según los experimentos de validación, la dispersión de la luz por encima de cuatro veces el nivel de fondo se consideró una indicación de la presencia de partículas en suspensión.

Los resultados de los ensayos in vitro se presentan en la tabla 3, a continuación:

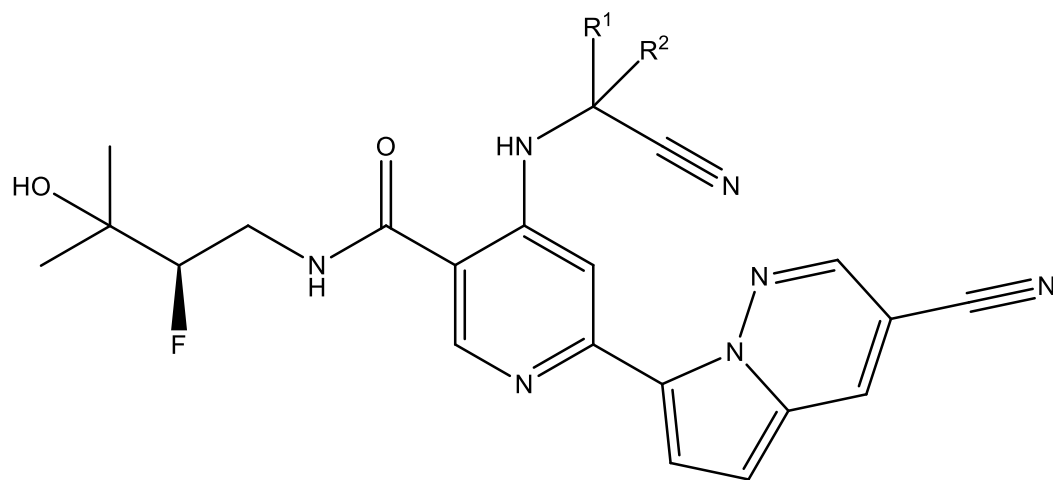
Tabla 3

compuesto	IC ₅₀ HTRF (nM)	EC ₅₀ TNF (nM)	Proteína Adj.EC ₅₀ TNF (nM)	Estabilidad hepática humana (L/h/kg)	pK _a	hERG IC ₅₀ (uM)
A	<1	23	504	0,20	6,1	3,9
1	2	50	383	0,05	6,6	1,7
2	<1	19	232	0,13	5,1	>10
3	<1	14	191	0,08	4,9	>30
4	2	115				
5	1	60				
6	5	267				
7		164				
8	<1	33		0,14	5,9	3,5
9	<1	49		0,26	4,8	
10	<1	35		0,22		

REIVINDICACIONES

Lo que se reclama:

1. Un compuesto de fórmula (II):



(II)

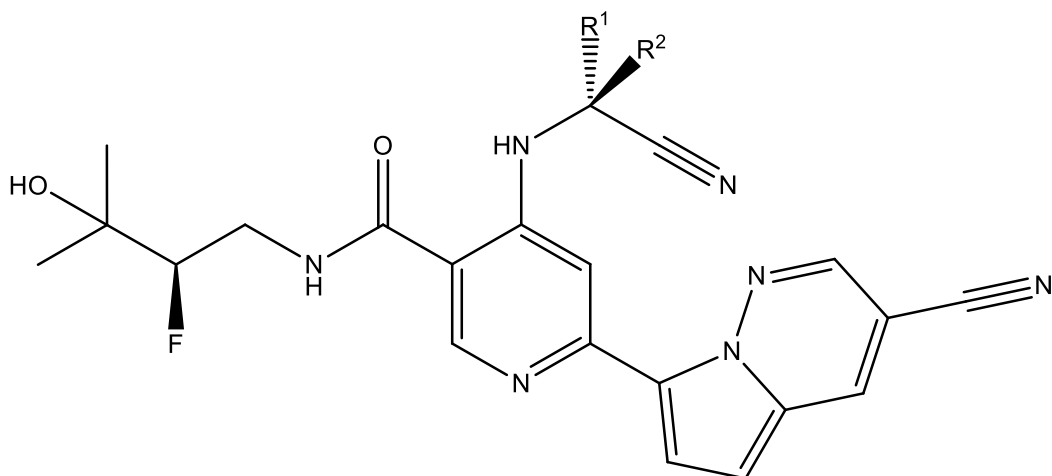
o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero estructural del mismo, donde:

R¹ es H, D o metilo, R² es H, D o metilo, o

R¹ y R², junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman ciclopropilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es H.
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es metilo.

4. Un compuesto de formula III:



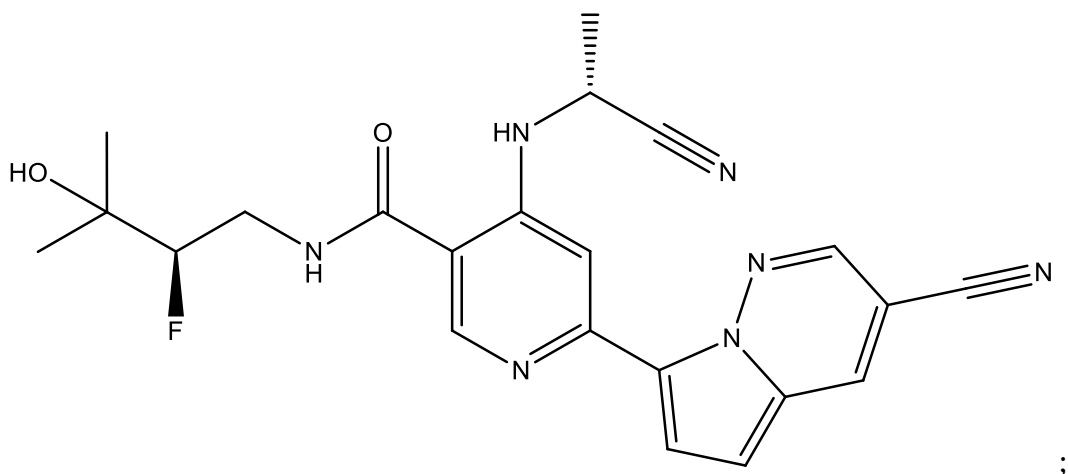
(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable, análogo deuterado del mismo, donde:

R^1 es H, D o metilo; y

R^2 es H, D o metilo.

5. El compuesto



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un método para tratar una afección inflamatoria, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de las reivindicaciones 1-5 o una composición de la reivindicación 6.
8. El método de la reivindicación 7, en el que la afección inflamatoria se selecciona de IBD, LES, Psoriasis o Artritis reumatoide.