

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 578**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 215/44 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2012 PCT/US2012/027439**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12122011**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 12755475 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2680844**

54 Título: **Amino-quinolinas como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

04.03.2011 US 201161449574 P

07.03.2011 US 201161449843 P

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

21.04.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BURY, MICHAEL JONATHAN;
CASILLAS, LINDA N.;
CHARNLEY, ADAM KENNETH;
HAILE, PAMELA A.;
MARQUIS, ROBERT W., JR.;
MEHLMANN, JOHN F.;
ROMANO, JOSEPH J.;
SINGHAUS, ROBERT R. y
WANG, GREN Z.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 609 578 T3

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

DESCRIPCIÓN

Amino-quinolinas como inhibidores de quinasa

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a 4-amino-quinolinas que inhiben RIP2 quinasa y a procedimientos para fabricar y usar las mismas. Específicamente, la presente invención se refiere a 4-amino-quinolinas sustituidas como inhibidores de RIP2 quinasa.

Antecedentes de la invención

- 10 La proteína quinasa 2 de interacción con receptores (RIP2), que también se denomina CARD3, RICK, CARDIAK, o RIPK2, es una proteína serina/reonina quinasa de la familia TKL implicada en la señalización inmune innata. La quinasa RIP2 está compuesta por un dominio de quinasa N-terminal y un dominio de reclutamiento de caspasa C-terminal (CARD) unidos a una región intermedia (IM) ((1998) J. Biol. Chem. 273, 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889; y (1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975). El dominio CARD de la quinasa RIP2 media la interacción con otras proteínas que contienen CARD, tales como NOD1 y NOD2 ((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831 y (2001) EMBO reports 2, 736-742). NOD1 y NOD2 son receptores citoplasmáticos que desempeñan un papel principal en la vigilancia inmune innata. Reconocen patógenos bacterianos tanto gram positivos como gram negativos y se activan mediante motivos específicos de peptidoglicano, ácido diaminopimélico (es decir, DAP) y muramil dipéptido (MDP), respectivamente ((2007) J Immunol 178, 2380-2386).

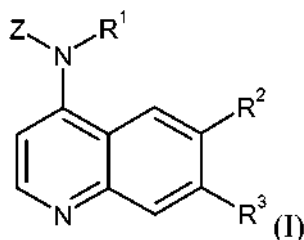
- 20 Después de la activación, la quinasa RIP2 se asocia a NOD1 o NOD2 y parece funcionar principalmente como estructura molecular para reunir otras quinasas (TAK1, IKK α / β / γ) implicadas en la activación de proteína quinasas activadas por NF- κ B y mitógenos ((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20). La quinasa RIP2 experimenta una poliubiquitinación ligada a K63 en la lisina-209 que facilita el reclutamiento de TAK1 ((2008) EMBO Journal 27, 373-383). Esta modificación post-traduccional se requiere para que la señalización como mutación de este resto evite la activación de NF- κ B mediada por NOD1/2. La quinasa RIP2 también experimenta autofosforilación en la serina-176, y posiblemente en otros restos ((2006) Cellular Signalling 18, 2223-2229). Los estudios que usan mutantes muertos de quinasa (K47A) e inhibidores de molécula pequeña no selectivos han demostrado que la actividad de la quinasa RIP2 es importante para regular la estabilidad de la expresión y la señalización de la quinasa RIP2 ((2007) Biochem J 404, 179-190 y (2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188).

- 30 La desregulación de la señalización dependiente de RIP2 se ha asociado a enfermedades autoinflamatorias. Las mutaciones de ganancia de función en el dominio NACHT de NOD2 causan síndrome de Blau, sarcoidosis de comienzo temprano, una enfermedad granulomatosa pediátrica caracterizada por uveítis, dermatitis y artritis ((2001) Nature Genetics 29, 19-20; (2005) Journal of Rheumatology 32, 373-375; (2005) Current Rheumatology Reports 7, 427-433; (2005) Blood 105, 1195-1197; (2005) European Journal of Human Genetics 13, 742-747; (2006) American Journal of Ophthalmology 142, 1089-1092; (2006) Arthritis & Rheumatism 54, 3337-3344; (2009) Arthritis & Rheumatism 60, 1797-1803; y (2010) Rheumatology 49, 194-196). Las mutaciones en el dominio LRR de NOD2 se han relacionado fuertemente con susceptibilidad a enfermedad de Crohn ((2002) Am. J. Hum. Genet. 70, 845-857; (2004) European Journal of Human Genetics 12, 206-212; (2008) Mucosal Immunology (2008) 1 (Supl. 1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) Inflammatory Bowel Diseases 14, 295-302; (2008) Experimental Dermatology 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145 - 1154 y (2009) Microbes and Infection 11, 912-918). Las mutaciones en NOD1 se han asociado a asma ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941) y enfermedad inflamatoria intestinal de comienzo temprano y extraintestinal ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250). Los estudios genéticos y funcionales también han sugerido un papel para la señalización dependiente de RIP2 en una diversidad de otros trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis ((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89 y (2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29) y granulomatosis de Wegener ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23).

Un inhibidor de molécula pequeña, selectivo y potente de la actividad de quinasa RIP2 bloquearía la señalización proinflamatoria dependiente de RIP2 y de ese modo proporcionaría un beneficio terapéutico en enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por el aumento y/o desregulación de la actividad de quinasa RIP2.

Sumario de la invención

- 50 La invención se refiere a 4-amino-quinolinas 6,7-disustituidas. Específicamente, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

R¹ es H, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄) o (alquilo C₁-C₄);

5 R² es -SOR^a o -SO₂R^a, en la que R^a es un grupo alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido en la que:

10 dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₂-C₆), -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(C(=O)(alquilo C₁-C₄)), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(SO₂(alquilo C₁-C₄)), amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, en el que dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

15 dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, alquilo (C₁-C₄), fenilalquil (C₁-C₄)-, hidroxialquil (C₁-C₄)-, oxo, alcoxi (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, y

20 dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenilalquil (C₁-C₄)-, hidroxialquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄),

25 y en la que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 9-10 miembros, y cualquiera de dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S, cualquiera de dicho heteroarilo de 5-6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S y contiene además opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno, y cualquiera de dicho heteroarilo de 9-10 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S y contiene además opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno;

30 R³ es halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)-, haloalquil (C₁-C₄)-, haloalcoxi (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)-, haloalcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)-, haloalcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)-, hidroxialquil (C₁-C₄)-, hidroxialcoxi (C₂-C₆)-, cianoalquil (C₁-C₄)-, cianoalcoxi (C₂-C₆)- o cicloalcoxi (C₃-C₆)-, en el que el haloalquil (C₁-C₄)-, haloalcoxi (C₁-C₄)-, haloalcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)- o haloalcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)- contiene 2 o 3 átomos de halo y en el que el resto cicloalquilo (C₃-C₆) del grupo cicloalcoxi (C₃-C₆)-, está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆);

Z es fenilo o arilalquil (C₁-C₄)-, sustituido con R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, en el que:

35 R⁴ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y

40 cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); o

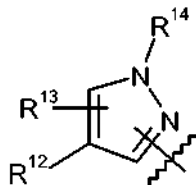
Z es fenilo sustituido con R⁸, R⁹ y R¹⁰, en el que:

45 R⁸ y R⁹ se sitúan en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, grupo heterocíclico de 5 miembros que está sustituido con R¹¹;

50 en la que uno de R¹⁰ o R¹¹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o

fenilalcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y el otro de R¹⁰ o R¹¹ es H, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

5 Z es pirazolilo, teniendo la fórmula:



en la que:

R¹² es metilo o trifluorometilo (-CH₃ o -CF₃);

R¹³ es H, metilo, hidroximetilo o trifluorometilo (-CH₃, -CH₂OH o -CF₃);

10 R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₃); o

R¹² y R¹³, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con R¹⁵ y R¹⁶, en la que el anillo heterocíclico contiene 1 átomo de nitrógeno;

15 en la que R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄) y aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);

20 con la condición de que el compuesto no sea N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-[(2-metoxietil)sulfinil]-4-quinolinamina o 3-[[7-bromo-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-4-metil-fenol; o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), o sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, son inhibidores de la quinasa RIP2.

25 Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para inhibir la quinasa RIP2, procedimiento que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

30 La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP2 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente (un ser humano u otro mamífero, particularmente, un ser humano) con necesidad del mismo. Algunos ejemplos de enfermedades o trastornos mediados por quinasa RIP2 incluyen uveítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria de comienzo temprano y extraintestinal y trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis, síndrome de Blau, sarcoidosis de comienzo temprano y granulomatosis de Wegener.

40 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP2, donde la composición comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

45 La Figura 1 muestra la respuesta de citoquinas combinadas en muestras de sangre completa de rata obtenidas después de dosificar previamente a las ratas con el compuesto del Ejemplo 1, seguido de dosificación con L18-MDP.

La Figura 2 muestra la respuesta de citoquinas combinadas en muestras de sangre completa de rata obtenidas después de dosificar previamente a las ratas con el compuesto del Ejemplo 5, seguido de dosificación con L18-MDP.

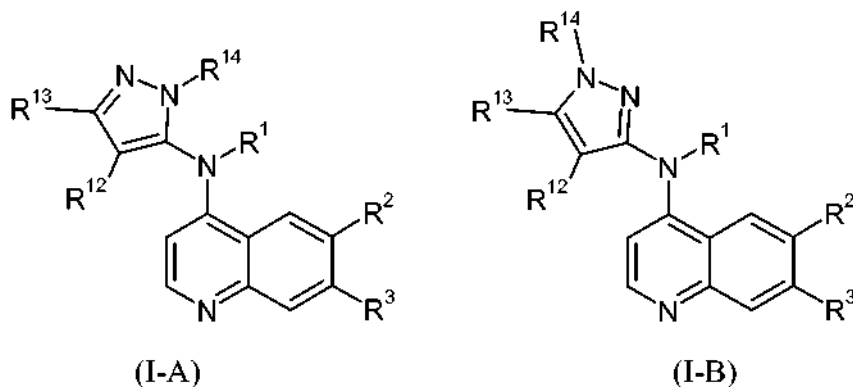
50 La Figura 3 muestra la respuesta de la citoquina IL-8 en muestras de sangre completa de rata obtenidas después de dosificar previamente a las ratas con el compuesto del Ejemplo 23, seguido de dosificación con L18-MDP.

La Figura 4 muestra la respuesta de la citoquina IL-8 en muestras de sangre completa de rata obtenidas después de dosificar previamente a las ratas con el compuesto del Ejemplo 31, seguido de dosificación con L18-MDP.

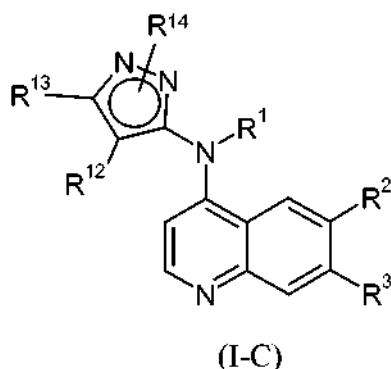
Descripción detallada de la invención

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos de sustituyentes de la Fórmula (I) que se proporcionan en la memoria descriptiva se pretende que describan particularmente cada especie de compuesto desvelada en el presente documento individualmente, así como grupos de una o más especies de compuesto. El ámbito de la presente invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos de sustituyentes. Los compuestos de la invención son únicamente los que se contempla que son "químicamente estables" como entenderán los expertos en la materia.

Los expertos en la materia también entenderán que cuando Z es pirazolilo, los compuestos de la presente invención pueden existir como los isómeros de pirazol representados por la Fórmula (I-A) y la Fórmula (I-B):



Cuando R^{14} es H, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de los tautómeros (I-A) y (I-B) y se pueden representar como la Fórmula (I-C).



Cuando R^{14} es alquilo (C_1-C_3), los compuestos de la presente invención, pueden existir como cualquiera de los dos regioisómeros representados por la Fórmula (I-A) o la Fórmula (I-B), o como una mezcla de los mismos.

Además, los expertos en la materia entenderán que los compuestos de la presente invención, dependiendo de la sustitución adicional, pueden existir en otras formas tautoméricas. Se pretende que todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Se ha de entender que cualquier referencia a un compuesto nombrado de la presente invención pretende incluir todos los tautómeros del compuesto nombrado y cualquier mezcla de tautómeros del compuesto nombrado.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa un resto hidrocarburo saturado, lineal o ramificado. Algunos alquilos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, isobutilo, *t*-butilo y pentilo. La expresión "alquilo C_1-C_4 " se refiere a un grupo o resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando el término "alquilo" se usa en combinación con otros grupos de sustituyentes, tales como "haloalquilo" o "hidroxialquilo" o "arilalquilo", el término "alquilo" pretende incluir un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, "arilalquilo" pretende indicar el radical -alquilarilo, en el que el resto alquilo del mismo es un radical divalente de carbono de cadena lineal o ramificada y el resto arilo del mismo es como se define en el presente documento, y está representado por la disposición de enlace presente en un grupo bencilo ($-CH_2$ -fenilo); "halo alquilo (C_1-C_4)" o "haloalquilo (C_1-C_4)" pretende indicar un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4

átomos de carbono, que es un radical de carbono de cadena lineal o ramificada, y está representado por un grupo trifluorometilo (-CF₃).

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico, saturado, no aromático. La expresión "cicloalquilo (C₃-C₈)" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono de anillo. Algunos grupos "cicloalquilo (C₃-C₈)" a modo de ejemplo útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo unido a través de un átomo de oxígeno de conexión. La expresión "alcoxi (C₁-C₄)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unido a través de un átomo de oxígeno de conexión. Algunos grupos "alcoxi (C₁-C₄)" a modo de ejemplo útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi y *t*-butoxi.

"Ariolo" representa un grupo o resto que comprende un radical hidrocarburo monocíclico o bicíclico o monovalente aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono de anillo, que puede estar condensado con uno o más anillos de cicloalquilo.

Generalmente, en los compuestos de la presente invención, ariolo es fenilo.

Los grupos heterocíclicos pueden ser grupos heteroarilo o heterocicloalquilo.

"Heterocicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico monovalente no aromático, que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 10 átomos de anillo, a menos que se indique otra cosa, que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, azetidino, oxetano, pirrolidino (o pirrolidinilo), piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidro-2*H*-1,4-tiazino, tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), dihidrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, tetrahidropirano, dihidropirano, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo y 1,5,9-triazacyclododecilo.

En algunos de los compuestos de la presente invención, los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos heterocicloalquilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo, tales como oxetano, tienilo y azetidino.

En otros compuestos de la presente invención, los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos heterocicloalquilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que contienen opcionalmente uno o dos átomos adicionales de nitrógeno, o que contienen opcionalmente un átomo adicional de oxígeno o azufre, tales como pirrolidino (o pirrolidinilo), tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), tetrahydro-tienilo, dihidrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,3-dioxolano y 1,3-oxatiano-2-onilo.

En otros compuestos de la presente invención, los grupos heterocicloalquilo son grupos heterocicloalquilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que contienen opcionalmente uno o dos átomos adicionales de nitrógeno o un átomo adicional de oxígeno o azufre, tal como piperidino (o piperidinilo), piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidro-2*H*-1,4-tiazino, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano y 1,3-ditiano.

"Heteroarilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico monovalente aromático, que contiene de 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término también incluye compuestos de ariolo heterocíclico bicíclico que contienen un resto de anillo de ariolo condensado con un resto de anillo de heterocicloalquilo, que contiene de 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (o furanilo), isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo (o piridinilo), pirazino, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, tetrazolilo, benzo[*b*]tienilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, cromo, cromano, indolizino, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftridinilo, quinzolinilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, cinolinilo, pteridinilo e isotiazolilo.

En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de la presente invención son grupos heteroarilo monocíclico de 5 miembros y/o 6 miembros. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y contienen opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de anillo adicionales de nitrógeno. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionados incluyen tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (furanilo), isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo y tetrazolilo o piridilo, pirazino, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

En otras realizaciones, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos de la presente invención son grupos heteroarilo monocíclico de 9 miembros o 10 miembros. Los grupos heteroarilo de 9-10 miembros seleccionados contienen un heteroátomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y contienen opcionalmente 1, 2, 3 o 4 átomos de

anillo de nitrógeno adicionales.

En algunos de los compuestos de la presente invención, los grupos heteroarilo incluyen grupos heteroarilo de 9 miembros que incluyen benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, indolizínilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, 1,3-benzoxatiol-2-on-ilo (2-oxo-1,3-benzoxatiolilo), purinilo e imidazopiridinilo.

En algunos de los compuestos de la presente invención, los grupos heteroarilo incluyen grupos heteroarilo de 10 miembros que incluyen cromanilo, cromanilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, nafridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, tetrahidroquinolinilo, cinolinilo y pteridinilo.

Se ha de entender que los términos heterociclo, heterocíclico, heteroarilo, heterocicloalquilo, pretenden incluir grupos heterocíclicos estables en los que el heteroátomo de nitrógeno del anillo está opcionalmente oxidado (por ejemplo, grupos heterocíclicos que contienen un N-óxido, tal como N-óxido de piridina) o en los que el heteroátomo de azufre del anillo está opcionalmente oxidado (por ejemplo, grupos heterocíclicos que contienen sulfonas o restos sulfóxido, tales como tetrahidrotienil-1-óxido (un sulfóxido de tetrahidrotienilo) o tetrahidrotienil-1,1-dióxido (una tetrahidrotienil sulfona)).

"Oxo" representa un resto de oxígeno con un doble enlace; por ejemplo, si está unido directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C = O). Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, fluoro, bromo o yodo. "Hidroxi" o "hidroxilo" pretende indicar el radical -OH.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto o compuestos de la invención" o "compuesto o compuestos de la presente invención" significa un compuesto de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, en cualquier forma, es decir, cualquier forma salina o no salina (por ejemplo, en forma de ácido o base libre, o en forma de una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y cualquier forma física del mismo (por ejemplo, incluyendo formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (por ejemplo, mono, di y hemihidratos)), y mezclas de diversas formas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa grupos anillos sin sustituir (por ejemplo, anillos de cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo) y grupos o anillos sustituidos con uno o más sustituyentes especificados.

La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que:

R¹ es H, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄) o (alquilo C₁-C₄);

R² es -SOR^a o -SO₂R^a, en las que R^a es un alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido en el que:

dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alcoxi (C₂-C₆), -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, en el que dicho cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

dicho cicloalquilo (C₃-C₇) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenilalquil (C₁-C₄)-, hidroxialquil (C₁-C₄)-, oxo y alcoxi (C₁-C₄), y

dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenilalquil (C₁-C₄)-, hidroxialquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄),

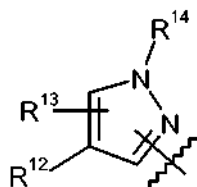
y en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 9-10 miembros, y cualquiera de dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S, cualquiera de dicho heteroarilo de 5-6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S y contiene además opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno, y cualquiera de dicho heteroarilo de 9-10 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S y contiene además opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno;

R³ es halógeno, hidroxi, alquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)-, haloalquil (C₁-C₄)-, haloalcoxi (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)-, haloalcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)-, haloalcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)-, hidroxialquil (C₁-C₄)-, hidroxialcoxi (C₂-C₆)-, cianoalquil (C₁-C₄)-, cianoalcoxi (C₂-C₆)- o cicloalcoxi (C₃-C₆)-, en el que el haloalquil (C₁-C₄)-, haloalcoxi (C₁-C₄)-, haloalcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)- o haloalcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)- contiene 2 o 3 átomos de halo y en el que el resto cicloalquilo (C₃-C₆) del grupo cicloalcoxi

(C₃-C₆)-, está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆);

Z es fenilo o arilalquil (C₁-C₄)-, sustituido con R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, en el que:

5 R⁴ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); o
10 Z es fenilo sustituido con R⁸, R⁹ y R¹⁰, en el que:
R⁸ y R⁹ se sitúan en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, grupo heterocíclico de 5 miembros que está sustituido con R¹¹,
15 en el que uno de R¹⁰ o R¹¹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y el otro de R¹⁰ o R¹¹ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o
20 Z es pirazolilo, teniendo la fórmula:



en la que:

R¹² es metilo o trifluorometilo (-CH₃ o -CF₃);
R¹³ es H, metilo o trifluorometilo (-CH₃ o -CF₃);
25 R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₃); o
R¹² y R¹³, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con R¹⁵ y R¹⁶, en la que el anillo heterocíclico contiene 1 átomo de nitrógeno; en la que R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- y aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está
30 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);
con la condición de que el compuesto no sea N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-[(2-metoxietil)sulfinil]-4-quinolinamina o 3-[[7-bromo-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-4-metil-fenol (véanse el documento de Patente WO 98/13350 y Bioorg. Med. Chem. Lett. (2007), 17(21),5886-5893);
35 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

En una realización de la presente invención, R¹ es H. En otras realizaciones, R¹ es -SO₂(alquilo C₁-C₄) o -CO(alquilo C₁-C₄); específicamente, -SO₂CH₃ o -COCH₃. En otras realizaciones, R¹ es alquilo (C₁-C₂); específicamente, -CH₃. En realizaciones específicas, R¹ es H o -CH₃; generalmente, R¹ es H.

40 En otra realización, R² es -SOR^a. En otra realización más, R² es -SO₂R^a.

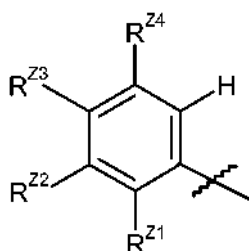
En una realización más, R^a es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo;

en el que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₄)-, amino, (alquil C₁-C₄)amino-, (alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-, (fenil)(alquil C₁-C₄)amino-, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -SO₂alquilo (C₁-C₄), y un cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros, donde dicho cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, o heteroarilo de 9-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenilalquil (C₁-C₄)-, hidroxialquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄); y
50 en el que dicho cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste

- En una realización adicional más, R^a es heteroarilo de 5-6 miembros en el que dicho heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S o contiene un átomo de nitrógeno y un segundo heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S y contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional. En una realización adicional más, R^a es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄), en el que el heteroarilo de 6 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno.
- En una realización adicional más, R^a es fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con amino.
- En una realización adicional más, R^a es un heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el que dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo (C₁-C₄) seleccionados independientemente; en el que el grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S.
- En una realización adicional más, R^a es alquilo (C₁-C₄), tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo, en el que:
- dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂)alcoxi (C₂-C₃)-, amino, (alquil C₁-C₃)amino-, (alquil C₁-C₃)(alquil C₁-C₂)amino- y un cicloalquilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄)), y dicho tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, alquilo (C₁-C₄), fenilalquil (C₁-C₄)-, hidroxialquil (C₁-C₄)- y alcoxi (C₁-C₄).
- En otra realización, R^a es un alquilo (C₁-C₄) sin sustituir o un alquilo (C₁-C₄) sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₂) y alcoxi (C₁-C₂)alcoxi (C₂-C₃)-. En otra realización más, R^a es tetrahidropiranilo, en el que el grupo tetrahidropiranilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo (C₁-C₄) seleccionados independientemente. En otra realización más, R^a es tetrahidrofuranilo, en la que el grupo tetrahidrofuranilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo (C₁-C₄) seleccionados independientemente. En otra realización más, R^a es piperidinilo, en el que el grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo (C₁-C₄) seleccionados independientemente.
- En realizaciones específicas, R^a es -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, (3*R*,4*R*)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, o (2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo.
- En realizaciones seleccionadas, R^a es -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, o tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo. En otras realizaciones específicas, R^a es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, tetrahidrofuran-3-ilo, o 1-metil-piperidin-4-il-.
- En otra realización, R³ es halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, haloalquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)-, haloalcoxi (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)-, hidroxialquil (C₁-C₄)- o hidroxialcoxi (C₂-C₆)-. En otra realización más, R³ es halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, haloalquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)-, hidroxialquil (C₁-C₄)- o hidroxialcoxi (C₂-C₆)-. En una realización más, R³ es halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₃)-, haloalquil (C₁-C₂)-, alcoxi (C₁-C₃)-, haloalcoxi (C₁-C₃)-, alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)-, alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₂-C₃)-, hidroxialquil (C₁-C₃)- o hidroxialcoxi (C₂-C₃)-. En una realización más, R³ es halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₃)-, haloalquil (C₁-C₂)-, alcoxi (C₁-C₃)-, alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)-, alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₂-C₃)-, hidroxialquil (C₁-C₃)- o hidroxialcoxi (C₂-C₃)-. En una realización seleccionada, R³ es cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, etoxi, o 2-hidroxietoxi-. En una realización específica, R³ es cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi o hidroxietoxi-.
- En otra realización, Z es fenilo o fenilalquil (C₁-C₄)-, en el que cualquier fenilo (incluyendo el resto fenilo de fenilalquil (C₁-C₄)-) está sustituido con R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ en el que:
- R⁴ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

Específicamente, Z es fenilo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄).

Más específicamente, Z es fenilo, teniendo la fórmula:



en la que:

- R^{Z1} es H, halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); particularmente, R^{Z1} es H o metilo;
- R^{Z2} es H, halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
- 5 R^{Z3} es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
- 10 R^{Z4} es hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄). En una realización más específica, Z es 3-metoxi-4-cloro-fenilo o 2-metil-5-(hidroximetil)-fenilo.

En otra realización más, Z es fenilo sustituido con R⁸, R⁹ y R¹⁰, en el que:

- R⁸ y R⁹ se sitúan en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, grupo heterocíclico de 5 miembros que está sustituido con R¹¹;
- 15 en el que uno de R¹⁰ o R¹¹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), -CF₃, alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄), y el otro de R¹⁰ o R¹¹ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).
- 20 Específicamente, Z es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -CF₃ y alcoxi (C₁-C₄). Más específicamente, Z es un benzotiazol-6-ilo opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido con cloro, flúor, -CF₃, metilo, o metoxi. En una realización específica, Z es benzotiazol-6-ilo.

En otra realización más, Z es piridilo sustituido con R⁸, R⁹ y R¹⁰, en el que:

- 25 R⁸ y R⁹ se sitúan en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, grupo heterocíclico de 5 miembros que está sustituido con R¹¹;
- en el que uno de R¹⁰ o R¹¹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), -CF₃, alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, donde el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está
- 30 opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) y el otro de R¹⁰ o R¹¹ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).

- En otra realización, Z es pirazolilo, R¹² es metilo o trifluorometilo, R¹³ es H, metilo, o trifluorometilo y R¹⁴ es H o metilo. En una realización más, Z es pirazolilo, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo y trifluorometilo y R¹⁴ es H o metilo. En una realización específica, Z es pirazolilo, R¹² es metilo, R¹³ es metilo o trifluorometilo y R¹⁴ es H.
- 35

En una realización adicional más, Z es pirazolilo, sustituido con R¹² y R¹³ en el que:

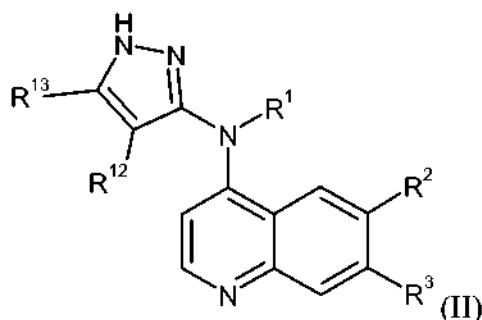
- R¹² y R¹³ se sitúan en átomos de carbono adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con R¹⁵ y R¹⁶;
- 40 en el que R¹⁵ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), -CF₃, alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
- R¹⁶ es H, hidroxilo, halógeno, -CF₃, hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄).

- 45 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que Z es un grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros, en la que el grupo heteroarilo bicíclico de 9 miembros es un indazolilo o pirazolo[3,4-*b*]piridinilo opcionalmente sustituido, unido al resto quinoil-amino (NR¹) a través de un átomo de carbono de anillo sustituible del resto de anillo de 5 miembros (pirazolilo) del grupo indazolilo o pirazolo[3,4-

b]piridinilo, en la que el indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo está sustituido en el resto de anillo de 6 miembros (fenilo o piridilo) del mismo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, $-\text{CF}_3$, hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

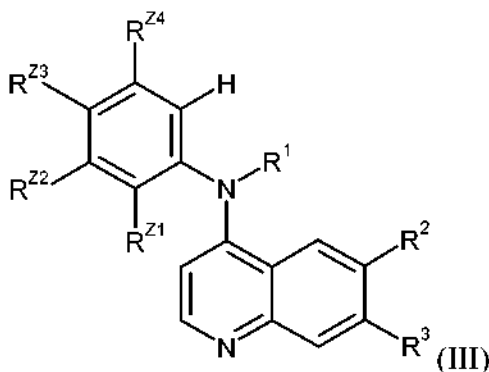
- 5 En una realización más, Z es un grupo indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, donde el grupo Z está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en cloro, fluoro, metilo y metoxi. En realizaciones específicas, Z es 4-cloro-1*H*-indazol-3-ilo, 5-cloro-1*H*-indazol-3-ilo, 6-cloro-1*H*-indazol-3-ilo, 7-cloro-1*H*-indazol-3-ilo, 5-fluoro-1*H*-indazol-3-ilo, 7-fluoro-1*H*-indazol-3-ilo, 5,7-difluoro-1*H*-indazol-3-ilo, 6,7-difluoro-1*H*-indazol-3-ilo, 5-metoxi-1*H*-indazol-3-ilo o 5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):



o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} y R^{13} son como se definen en el presente documento.

- 15 En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para inhibir RIP2 quinasa que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III):



o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento, y

- 20 R^{21} es H, halógeno, $-\text{CF}_3$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$); particularmente, R^{21} es H
 R^{22} es H, halógeno, $-\text{CF}_3$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$);
 R^{23} es H, halógeno, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), fenoxi, fenilalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), hidroxilo, hidroxialquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que
 25 consiste en halógeno, $-\text{CF}_3$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$); y
 R^{24} es hidroxilo, hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$).

En un compuesto, o una sal del mismo, de Fórmula (I), (II) y (III):

- 30 R^1 es H;
 R^2 es $-\text{SOR}^a$, o $-\text{SO}_2\text{R}^a$, y R^a es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o un heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el que dicho alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$)alcoxi ($\text{C}_2\text{-C}_3$)-, amino, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_3$)amino- y (alquil $\text{C}_1\text{-C}_3$)(alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$)amino-, y dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) seleccionados independientemente, en el que el grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros contiene 1

heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S; y

R³ es halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₃)-, haloalquil (C₁-C₂)-, alcoxi (C₁-C₃)-, alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)-, alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₂-C₃)-, hidroxialquil (C₁-C₃)- o hidroxialcoxi (C₂-C₃)-.

En un compuesto, o una sal del mismo, de Fórmula (I), (II) y (III):

- 5 R¹ es H;
R² es -SOR^a, o -SO₂R^a, y R^a es -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, o tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; y
R³ es cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi o etoxi.

En un compuesto, o una sal del mismo, de Fórmula (I), (II) y (III):

- 10 R¹ es H;
R² es -SOR^a, o -SO₂R^a, y R^a es -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, (3*R*,4*R*)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, o (2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo; y
R³ es cloro, bromo, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, etoxi, o 2-hidroxietoxi-.

- 15 En una realización de un compuesto, o una sal del mismo, de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, Z es 3-metoxi-4-cloro-fenilo o 2-metil-5-(hidroximetil)-fenilo.

En otra realización de un compuesto, o una sal del mismo, de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, Z es pirazolilo, R¹² es metilo, R¹³ es metilo o trifluorometilo y R¹⁴ es H.

En otra realización de un compuesto, o una sal del mismo, de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, Z es benzotiazol-6-ilo.

- 20 En otra realización más de un compuesto, o una sal del mismo, de Fórmula (I), como se ha definido anteriormente, Z es 4-cloro-1*H*-indazol-3-ilo, 5-cloro-1*H*-indazol-3-ilo, 6-cloro-1*H*-indazol-3-ilo, 7-cloro-1*H*-indazol-3-ilo, 5-fluoro-1*H*-indazol-3-ilo, 7-fluoro-1*H*-indazol-3-ilo, 5,7-difluoro-1*H*-indazol-3-ilo, 6,7-difluoro-1*H*-indazol-3-ilo, 5-metoxi-1*H*-indazol-3-ilo o 5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilo.

Los compuestos específicos de la presente invención son:

- 25 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina;
6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
2-((4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7-metoxiquinolin-6-il)sulfonyl)-2-metilpropan-1-ol;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
30 2-((4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7-metilquinolin-6-il)sulfonyl)etanol;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((2-metoxietil)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-(((3*R*,4*R*)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
35 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina;
N-1,3-benzotiazol-5-il-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina;
40 2-[4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]amino]-7-(metiloxi)-6-quinolinil]sulfonyl]etanol;
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina;
2-[[4-[[4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7-(metiloxi)-6-quinolinil]sulfonyl]etanol;
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
45 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-7-(metiloxi)-6-quinolinil]sulfonyl]etanol;
6-(isopropilsulfonyl)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina;
50 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-etoxiquinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-7-etoxi-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)quinolin-4-amina;
7-cloro-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
7-cloro-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
55 N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)-7-(trifluorometil)quinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-(trifluorometil)quinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;

- 6-(terc-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-7-cloro-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)quinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-7-etil-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)quinolin-4-amina;
 5 N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(isopropilsulfonil)-7-metilquinolin-4-amina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(isopropilsulfonil)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-etilquinolin-4-amina;
 7-etil-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-etil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 10 (3-((6-(terc-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metilfenil)metanol;
 7-etoxi-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(isopropilsulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(7-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(5,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 15 6-(terc-butilsulfonil)-N-(6,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-7-metoxi-N-(5-metoxi-1*H*-indazol-3-il)quinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(7-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(5,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 20 6-(terc-butilsulfonil)-N-(5-metoxi-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(6,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonil)-N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(5,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 25 N-(4-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(6-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(6,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 7-metoxi-N-(5-metoxi-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(5-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 30 N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metilsulfonil)-4-quinolinamina;
 7-bromo-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 7-bromo-6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina;
 7-bromo-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 35 7-bromo-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(isopropilsulfonil)quinolin-4-amina;
 7-bromo-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(isopropilsulfonil)quinolin-4-amina;
 7-bromo-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
 6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-ol;
 40 2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etanol;
 6-(terc-butilsulfonil)-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina;
 7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonil)quinolin-7-il)oxi)etanol;
 (3-((6-(terc-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol;
 45 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-etil-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 7-etil-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 50 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos seleccionados de la presente invención son:

- 6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-[(1,1-dimetiletil)sulfonil]-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 55 2-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etanol;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos particulares de la presente invención son:

- 60 6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina; específicamente,

6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos representativos de la presente invención se proporcionan en los Ejemplos 1-83.

5 Por lo tanto, un compuesto de la invención incluye un compuesto de Fórmula (I), particularmente, un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) y los compuestos específicos descritos en el presente documento, o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para inhibir RIP2 quinasa que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la invención. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un ser humano con necesidad del mismo. La invención se refiere además a un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de RIP2 quinasa y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa.

15 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas individuales, o en forma de mezclas de los mismos. Los centros quirales, tales como un carbono quiral o, particularmente, un resto -SO- quiral, también pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de la presente invención, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por ejemplo, cada uno de (*R*)-6-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina y (*S*)-6-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina se incluyen en 6-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina. De ese modo, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma de mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, o en forma de estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

20 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos se pueden resolver mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución se puede realizar (1) por formación de sales, complejos, u otros derivados diastereoisoméricos; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía gaseosa-líquida o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como gel de sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la materia entenderá que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catálisis o disolventes ópticamente activos, o por conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

30 Se ha de entender que una forma sólida de un compuesto de la invención puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. Tales formas cristalinas también puede exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de encontrarse en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen por lo general como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por lo tanto, los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Los polimorfos exhiben por lo general diferentes puntos de fusión, espectros IR, y patrones de difracción de rayos X de polvo, que se pueden usar para su identificación. El experto habitual en la materia entenderá que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, mediante el cambio o ajuste de las condiciones usadas en la cristalización/recristalización del compuesto.

40 Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19. Las sales incluidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención.

45 Cuando un compuesto de la invención es una base (contiene un resto básico), se puede preparar una forma salina deseada mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similar, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, y similar, o con un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, o con un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, o con un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, o con un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, o con un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similar.

Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y algunos ejemplos incluyen acetato, p-aminobenzoato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismetilensalicilato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, ciclohexilsulfamato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanodisulfonato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, hidrofumarato, hidrogenofosfato, yodhidrato, hidromaleato, hidrosuccinato, hidroxinaftoato, isetionato, itaconato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, propionato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trifluoroacetato y valerato.

Otras sales de adición de ácido a modo de ejemplo incluyen piro-sulfato, sulfito, bisulfito, decanoato, caprilato, acrilato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, suberato, sebacato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutrato, lactato, γ -hidroxibutirato, mandelato, y sulfonatos, tales como xilenosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato y naftaleno-2-sulfonato.

Si se aísla un compuesto básico de la invención en forma de una sal, la correspondiente forma de base libre de ese compuesto se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tenga un pK_a mayor que la forma de base libre del compuesto.

Cuando un compuesto de la invención es un ácido (contiene un resto ácido), se puede preparar una sal deseada mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo, o similar. Algunos ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como N-metil-D-glucamina, dietilamina, isopropilamina, trimetilamina, etilendiamina, diciclohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y piperazina, así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Ciertos compuestos de la invención pueden formar sales con uno o más equivalentes de un ácido (si el compuesto contiene un resto básico) o una base (si el compuesto contiene un resto ácido). La presente invención incluye dentro de su ámbito todas las posibles formas salinas estequiométricas y no estequiométricas.

Los compuestos de la invención que tienen un resto tanto básico como ácido pueden estar en forma de zwitteriones, una sal de adición de ácido del resto básico o sales de bases del resto ácido.

La presente invención también proporciona la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, una sal de clorhidrato, en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, una sal de sulfato.

Para los solvatos de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo los solvatos de las sales de los compuestos de Fórmula (I), que están en forma cristalina, el experto en la materia entenderá que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que se incorporan moléculas de disolvente a la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora a la red cristalina se denominan por lo general "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye la totalidad de tales solvatos, particularmente hidratos. Se ha de entender que la expresión "una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, o un hidrato del mismo" incluye una sal de un compuesto de Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I), un hidrato de un compuesto de Fórmula (I), un hidrato de una sal de un compuesto de Fórmula (I), y un hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

Debido a que los compuestos de Fórmula (I) se destinan para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que se proporcionan cada uno preferentemente en forma básicamente pura, por ejemplo al menos un 60 % pura, más adecuadamente al menos un 75 % pura y preferentemente al menos un 85 %, especialmente al menos un 98 % pura (los % son en base a peso con respecto a peso). Se pueden usar preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

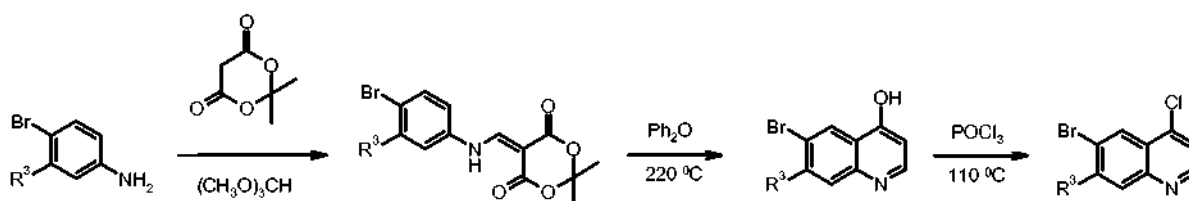
Procedimientos sintéticos generales

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener usando los procedimientos sintéticos que se ilustran en los siguientes Esquemas o basados en el conocimiento de un químico orgánico experto. Las síntesis que se proporcionan en estos Esquemas son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen una diversidad de grupos sustituyentes diferentes empleando los precursores apropiados, que se protegen de forma adecuada si fuera necesario, para conseguir la compatibilidad con las reacciones indicadas en el presente

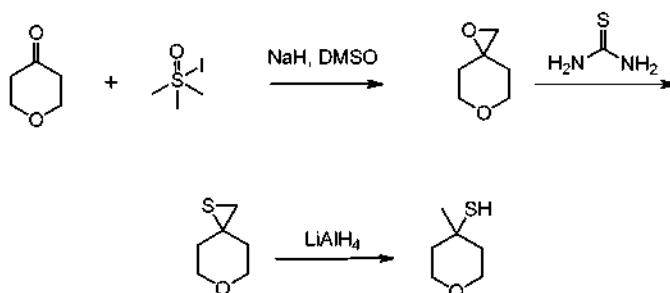
documento. La posterior desprotección, cuando sea necesaria, proporciona los compuestos de la naturaleza generalmente desvelada. Aunque los Esquemas se muestran solo con compuestos de Fórmula (I), son ilustrativos de procedimientos que se pueden usar para preparar los compuestos de la invención.

5 Los compuestos intermedios (compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes en forma de sales. De ese modo, en las referencias a los compuestos intermedios, la expresión "compuesto o compuestos de fórmula (número)" significa un compuesto que tiene esa fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

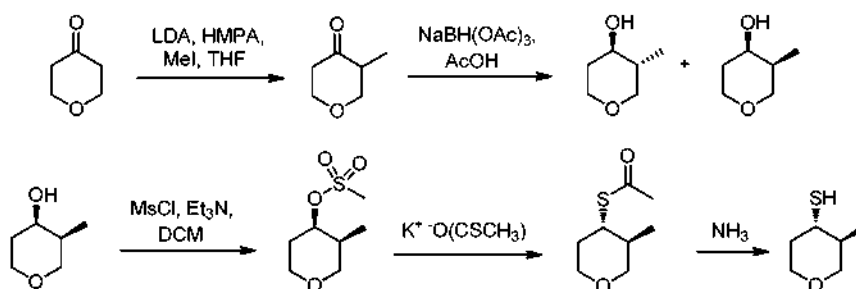
10 Esquema 1: se pueden sintetizar 6-bromo-4-cloro-7-metoxiquinolinas mediante la condensación de una anilina con ácido de Meldrum seguido de ciclación a la hidroxiquinolina. La conversión de la hidroxiquinolina en la cloroquinolina se puede conseguir con POCl_3 .



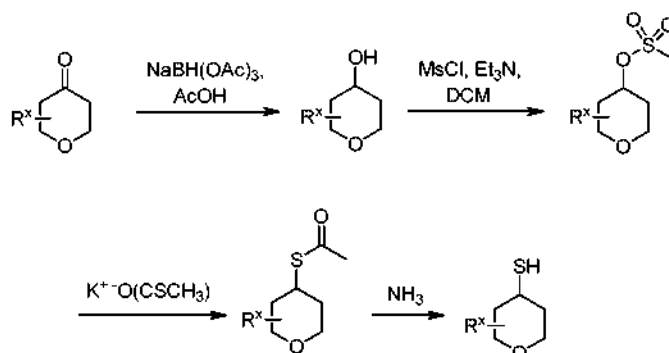
Esquema 2: se puede preparar 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-tiol mediante formación de epóxido a partir de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona seguido de conversión en el tiirano y posterior reducción al tiol.



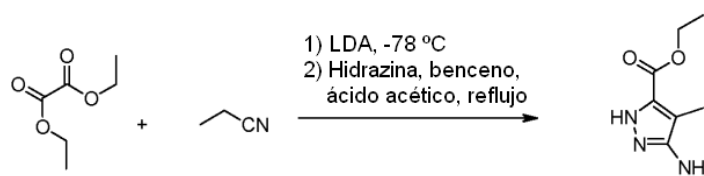
15 Esquema 3: se puede sintetizar el tetrahidropiraniltiol P-sustituido a partir de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona. La alquilación en la posición P puede ir seguida de reducción al alcohol. Después de la separación de los diastereómeros, el isómero *cis* se puede someter a una mesilación y tratamiento con tiolato potásico. La retirada del acetato en condiciones reductoras proporciona el tiol.



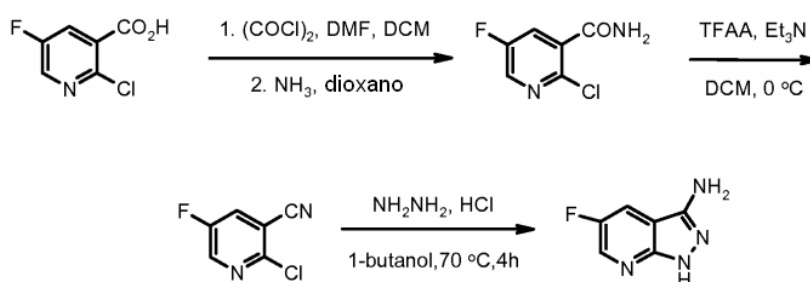
20 Esquema 4: se pueden sintetizar tetrahidropiraniltioles sustituidos adicionales a partir de piranonas disponibles en el mercado siguiendo un procedimiento similar al Esquema 3.



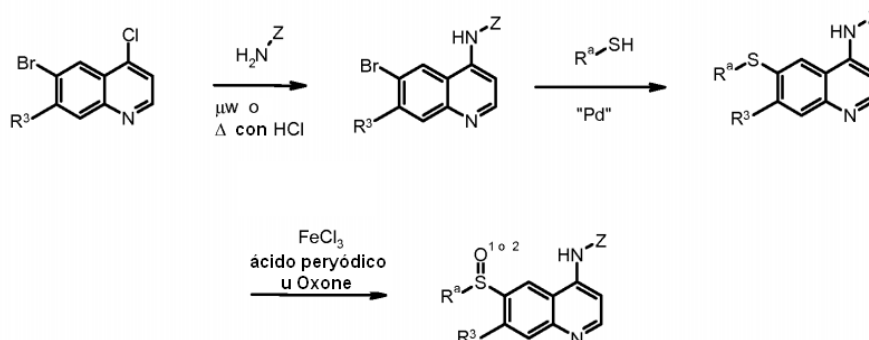
Esquema 5: la alquilación de dioxalato de etilo con proprionitrilo seguido de condensación con hidrazina puede proporcionar 3-amino-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo.



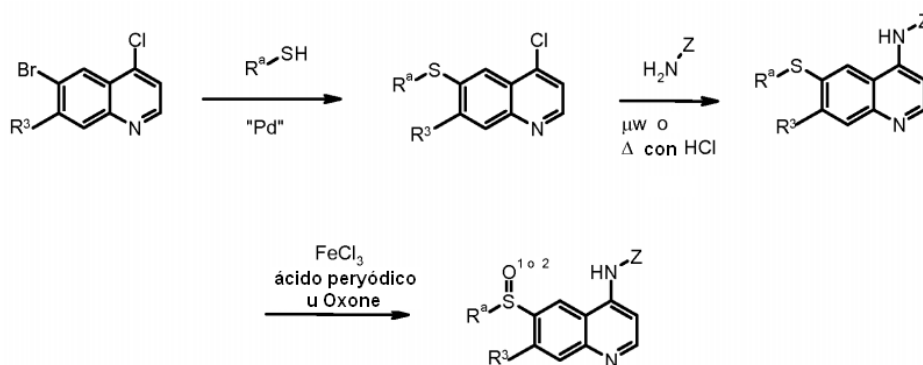
5 Esquema 6: la síntesis de 5-fluoro-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-3-amina puede comenzar con la amidación del ácido 2-cloro-5-fluoro-3-piridinacarboxílico. La reducción de la amida al nitrilo seguido de reacción con hidrazona proporciona el azaindazol.



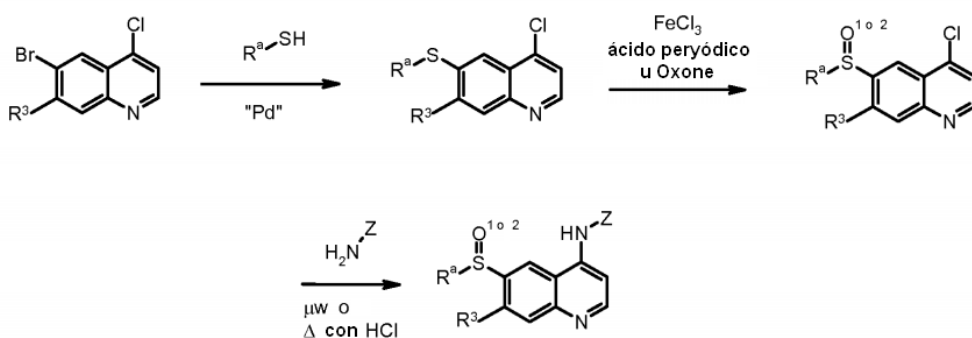
10 Esquema 7: se pueden unir grupos sustituyentes "Z" al núcleo de quinolina por tratamiento de la 4-cloroquinolina con la amina apropiada en condiciones de microondas o por calentamiento en presencia de ácido. A continuación se puede instalar el sulfuro en condiciones catalizadas con paladio. El tratamiento del sulfuro con Fe(III)Cl y un equivalente de ácido peryódico o la adición cuidadosa de Oxone proporciona el sulfóxido. La reacción adicional con un exceso de Oxone proporciona la sulfona.



15 Esquema 8: alternativamente, el grupo "Z" se puede instalar siguiendo la formación catalizada con paladio del sulfuro y anterior a la oxidación del sulfuro.

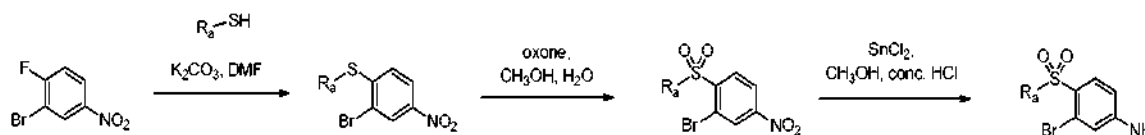


Esquema 9: en otro procedimiento, el grupo "Z" se puede instalar como la última etapa después de la formación catalizada con paladio del sulfuro y la oxidación del sulfuro. Sin embargo, la oxidación después de la instalación del grupo "Z" como en los esquemas 3 y 4 puede conducir a menos producto secundario de N-óxido.



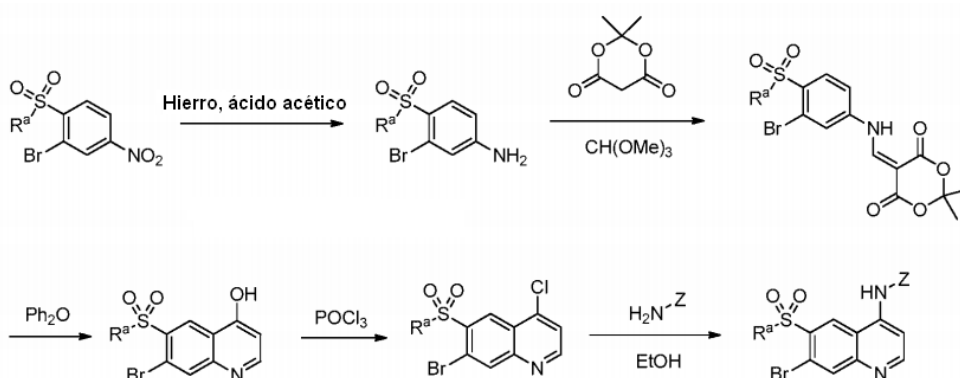
5

Esquema 10: se pueden sintetizar 3-bromo-4-sulfonililnitrobenzenos a partir de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzeno. El desplazamiento del fluoruro de arilo con un tiol seguido de oxidación a la sulfona proporciona el sulfonilnitrobenzeno. El nitrobenzeno se puede reducir a la anilina con Sn(II)Cl como en este esquema o con hierro/ácido acético como en el esquema 7.



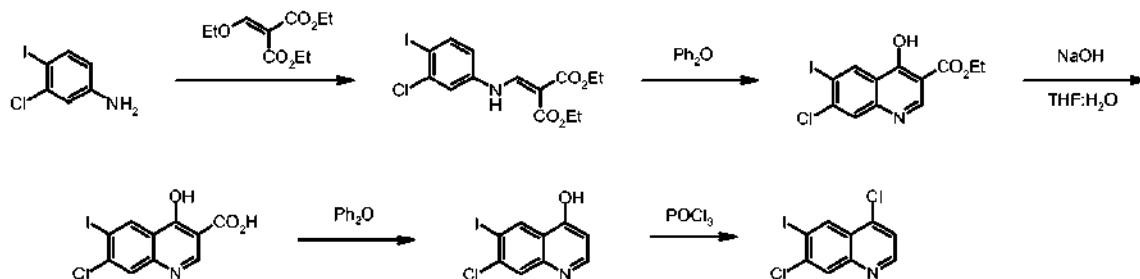
10

Esquema 11: se pueden sintetizar 7-bromoquinolinas a través del nitrobenzeno apropiado. La reducción del nitrobenzeno a la anilina seguida de reacción con ácido de Meldrum proporciona la imina que se puede ciclar al núcleo de hidroxiquinolina. La funcionalización en el cloruro se puede producir por reacción con POCl₃. El grupo "Z" se puede instalar a continuación como la última etapa.

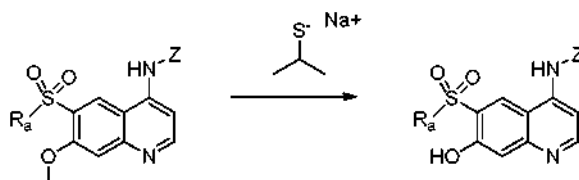


15

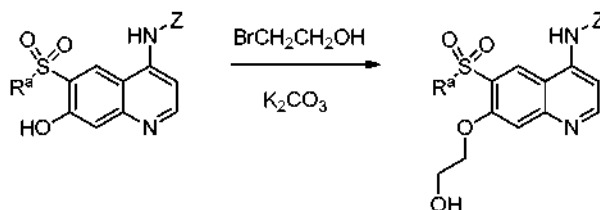
Esquema 12: se pueden sintetizar 4,7-dicloro-6-yodoquinolinas por condensación de una anilina con [(etiloxi)metiliden]propanodioato de dietilo seguido de ciclación al éster de arilo. Después de la hidrólisis del éster y descarboxilación, la conversión de la hidroxiquinolina en la cloroquinolina se puede conseguir con POCl_3 .



5 Esquema 13: la desmetilación de las 7-metoxiquinolinas se puede conseguir por tratamiento de la quinolina con isopropiltiolato sódico.

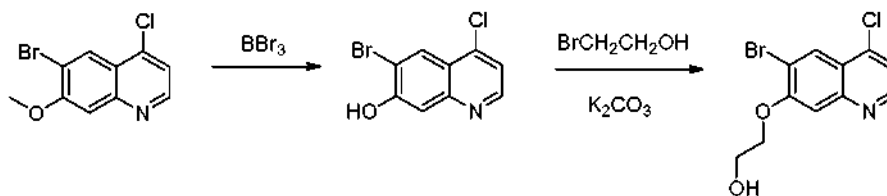


Esquema 14: se puede sintetizar una quinolina sustituida con hidroxietilo por alquilación de las hidroxiquinolinas del Esquema 13.

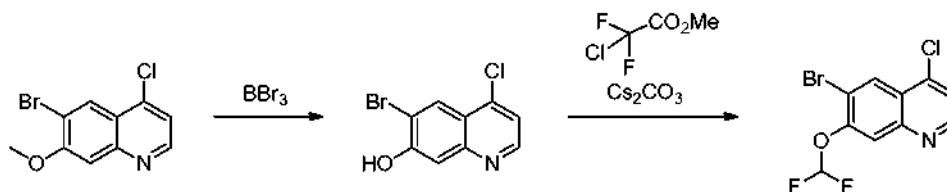


10

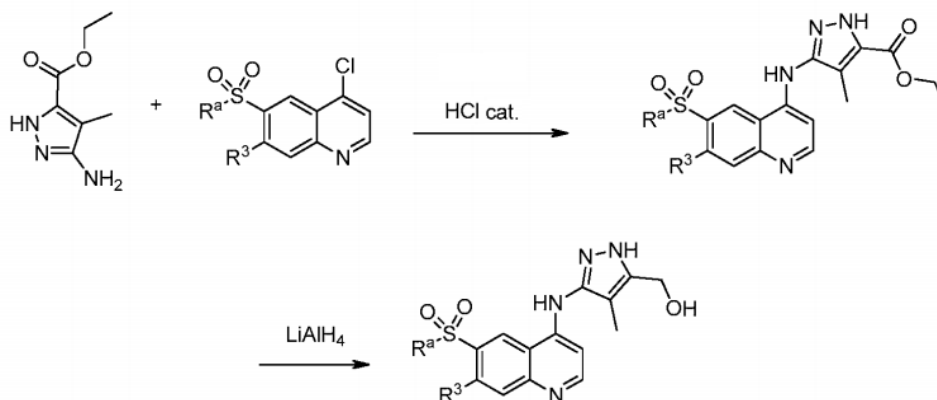
Esquema 15: alternativamente, la alquilación para instalar el sustituyente hidroxietilo se puede realizar antes de instalar el grupo "Z" o la sulfona.



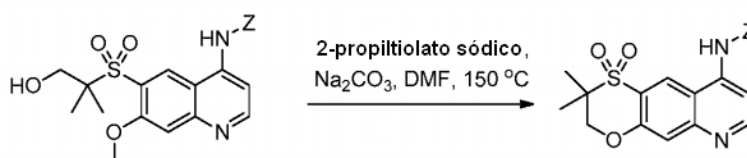
15 Esquema 16: se pueden formar 7-difluorometoxiquinolinas por desmetilación de la metoxiquinolina seguido de una secuencia en un solo paso de alquilación/descarboxilación para instalar el grupo difluorometoxi.



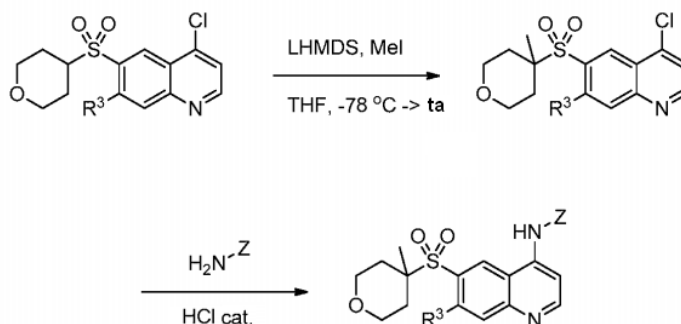
Esquema 17: se pueden sintetizar compuestos que contienen pirazol sustituido con hidroximetilo instalando en primer lugar 3-amino-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo en el núcleo de quinolina seguido de reducción al alcohol.



5 Esquema 18: las sulfonas hidroxiladas pueden experimentar una ciclación interna para formar sulfonas cíclicas tras desmetilación del sustituyente 7-metoxi.



Esquema 19: se podrían alquilar directamente quinolinas que contienen 6-tetrahidropiransulfonilo para instalar un grupo α -metilo específicamente cuando el grupo R^3 es un grupo alquilo (Me o Et).



10 Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por RIP2 quinasa, particularmente, uveítis, síndrome febril asociado a enzima convertidora de interleuquina-1 (ICE, también conocida como Caspasa-1), dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus de tipo 2, artritis (específicamente artritis reumatoide), trastornos intestinales inflamatorios (tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), enfermedad intestinal inflamatoria de comienzo temprano y extraintestinal, prevención de lesión por isquemia-reperusión en órganos sólidos (específicamente riñón) en respuesta a isquemia inducida por cirugía cardíaca, trasplante de órganos, septicemia y otras agresiones, enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica y hepatitis autoinmune), enfermedades alérgicas (tales como asma), reacciones a trasplante (tales como enfermedad de injerto contra huésped), enfermedades autoinmunes (tales como lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple), y trastornos granulomatosos (tales como sarcoidosis, síndrome de Blau, sarcoidosis de comienzo temprano, granulomatosis de Wegener y enfermedad pulmonar intersticial).

Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de uveítis, fiebre asociada a ICE, síndrome de Blau, sarcoidosis de comienzo temprano, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener y sarcoidosis.

25 El tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por RIP2 quinasa, o más ampliamente, el tratamiento de enfermedades mediadas por inmunidad que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades alérgicas, enfermedades

autoinmunes, prevención de rechazo de trasplante y similares, se puede conseguir usando un compuesto de la presente invención como monoterapia, o en terapia de combinación doble o múltiple, particularmente para el tratamiento de casos resistentes, tal como en combinación con otros agentes antiinflamatorios y/o anti-TNF, que se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces como se conoce en la técnica.

- 5 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con corticosteroides y/o agentes anti-TNF para tratar síndrome de Blau, sarcoidosis de comienzo temprano; o en combinación con compuestos biológicos anti-TNF u otros compuestos biológicos antiinflamatorios para tratar enfermedad de Crohn; o en combinación con 5-ASA (mesalamina) o sulfasalazina para tratar colitis ulcerosa; o en combinación con corticosteroides a dosis bajas y/o metotrexato para tratar granulomatosis de Wegener o sarcoidosis o enfermedad pulmonar intersticial; o en combinación con un compuesto biológico (por ejemplo, anti-TNF, anti-IL-6, etc.) para tratar artritis reumatoide; o en combinación con anti-IL6 y/o metotrexato para tratar fiebre asociada a ICE.

- 10 Algunos ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides, particularmente corticosteroides a dosis bajas (tales como Deltasone[®] (prednisona)) y compuestos biológicos antiinflamatorios (tales como Acterna[®] (mAb anti-IL6R) y Rituximab[®] (mAb anti-CD20)). Algunos ejemplos de agentes anti-TNF adecuados incluyen compuestos biológicos anti-TNF (tales como Enbrel[®] (etanercept)), Humira[®] (adalimumab), Remicade[®] (infliximab) y Simponi[®] (golimumab)).

- 15 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia, específicamente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa, por ejemplo las enfermedades y trastornos que se enumeran en el presente documento.

20 La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa, por ejemplo las enfermedades y trastornos que se enumeran en el presente documento.

- 25 Una "cantidad eficaz" terapéuticamente pretende indicar la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente con necesidad de tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. De ese modo, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano con necesidad de la misma, es suficiente para modular o inhibir la actividad de RIP2 quinasa de un modo tal que se reduce, alivia o previene una patología que está mediada por esa actividad. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá con tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia (pCI₅₀), eficacia (CE₅₀), y la semivida biológica del compuesto particular), la patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente con necesidad del tratamiento, pero no obstante se puede determinar de forma rutinaria por el experto en la materia. De forma análoga, la duración del tratamiento y el período de tiempo de administración (período de tiempo entre dosificaciones y la sincronización de las dosificaciones, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variarán de acuerdo con la identidad del mamífero con necesidad de tratamiento (por ejemplo, peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, características farmacéuticas), la enfermedad o trastorno y su gravedad y la composición específica y el procedimiento que se usan, pero no obstante se pueden determinar por el experto en la materia.

- 30 "Tratar" o "tratamiento" pretenden indicar al menos la mitigación de una patología en un paciente. Los procedimientos de tratamiento para la mitigación de una patología incluyen el uso de los compuestos de la presente invención de cualquier forma convencionalmente aceptable, por ejemplo para la prevención, retardo, profilaxis, terapia o cura de una enfermedad o trastorno mediado. Las enfermedades y trastornos específicos que pueden ser particularmente susceptibles a tratamiento usando un compuesto de la presente invención se describen en el presente documento.

- 35 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta de administración adecuada, incluyendo tanto administración sistémica como administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal, y administración mediante inhalación. La administración parenteral se refiere a rutas de administración distintas a la enteral, transdérmica, o por inhalación, y es por lo general mediante inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección intravenosa, intramuscular, y subcutánea o infusión. La inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente ya sea inhalada a través de la boca o a través del conducto nasal. La administración tópica incluye aplicación a la piel.

- 40 Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran diversas dosis en intervalos variables de tiempo durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, la dosis se pueden administrar una, dos, tres, o cuatro veces al día. La dosis se puede administrar hasta que se consiga el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades

5 farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución, y semivida, que puede determinar el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración en que se administran tales regímenes, para un compuesto de la invención, dependen de la enfermedad o trastorno que se está tratando, la gravedad de la enfermedad o trastorno que se está tratando, la edad y condiciones físicas del paciente que se está tratando, la historia médica del paciente que se trata, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la materia. Tales expertos en la materia entenderán además que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o a lo largo del tiempo a medida que el paciente individual necesite un cambio.

10 Para su uso en terapia, los compuestos de la invención se formularán normalmente, pero no necesariamente, en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente. Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en una forma a granel en la que se puede extraer una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y a continuación se puede dar al paciente tal como con polvos, jarabes, y soluciones para inyección. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en una forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, se pueden administrar uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de
20 Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo). Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen por lo general un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

30 Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo implicado en dar forma o consistencia a la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de un modo tal que se eviten las interacciones que reducirían básicamente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada excipiente debe ser de una pureza suficientemente alta para hacerlo farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán por lo general en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente mediante la ruta de administración deseada. Las formas de dosificación convencionales incluyen las adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobrecitos, y obleas; (2) administración parenteral tales como soluciones, suspensiones, y polvos para reconstitución estériles; (3) administración transdérmica tales como parches transdérmicos; (4)
40 administración rectal tales como supositorios; (5) inhalación tales como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas, y geles.

45 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir para una función particular que puede servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la conducción o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Ciertos excipientes
50 farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para mejorar el cumplimiento del paciente.

55 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes de humectación, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulgentes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento de sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes de tamponamiento. El experto en la materia entenderá que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden tener más de una función y pueden tener funciones alternativas dependiendo de la cantidad del excipiente presente en la formulación y de los demás ingredientes que estén presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en las cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen diversos recursos que están disponibles para el experto en la materia que describe excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Algunos ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos usados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad eficaz que un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio, y fosfato dibásico de calcio. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábica, alginato sódico, ácido alginico, tragacanto, goma de guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, ácido alginico, y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Los nombres para los compuestos intermedios y los compuestos finales que se describen en el presente documento se generaron usando un programa de software de nomenclatura. Los expertos en la materia entenderán que en ciertos casos este programa nombrará un compuesto representado estructuralmente como un tautómero de ese compuesto. Se ha de entender que cualquier referencia a un compuesto nombrado o a un compuesto representado estructuralmente pretende incluir todos los tautómeros de tales compuestos y cualquier mezcla de tautómeros de los mismos.

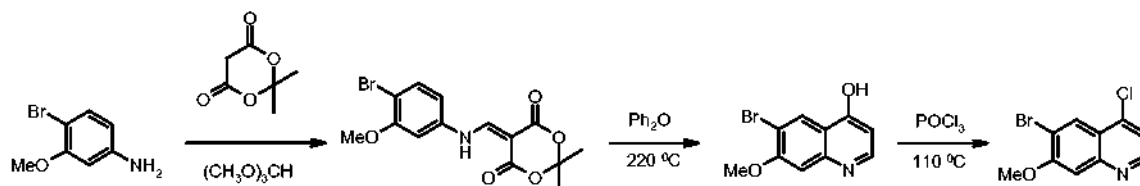
En las siguientes descripciones experimentales, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
solución salina saturada	NaCl acuoso saturado
CH ₂ Cl ₂ , DCM	cloruro de metileno
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
CH ₃ NH ₂	metilamina
d	día
DCE	1,2-dicloroetano
DMA	dimetil acetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
eq.	equivalentes
Et	etilo
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O o DME	dietil éter
EtOAc	acetato de etilo

(continuación)

Abreviatura	Significado
EtOH	etanol
h	horas
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-il)-N,N,N',N'-tetrametilironio
HCl	ácido clorhídrico
HMPA	hexametilfosforamida
IPA	alcohol isopropílico
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	N',N'-diisopropiletilamina
KO ^t -Bu	<i>tert</i> -butóxido potásico
LDA	diisopropil amida de litio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
LHDMS	hexametildisilazano de litio
Me	metilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH o CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min	minuto
Resina de MP-carbonato	carbonato de tetraalquilamonio unido a polímero
MS	espectro de masas
μW	microondas
NaBH ₄	borohidruro sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NiCl ₂ ·6H ₂ O	hexahidrato de cloruro de níquel (II)
NMP	N-metil-2-pirrolidona
Ph	fenilo
RBF	matraz de fondo redondo
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
SCX	intercambio catiónico fuerte
SPE	extracción en fase sólida
TLC	cromatografía en capa fina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
<i>t</i> _R	tiempo de retención

Preparación 1 6-bromo-4-cloro-7-(metiloxi)quinolina

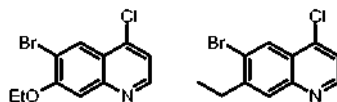
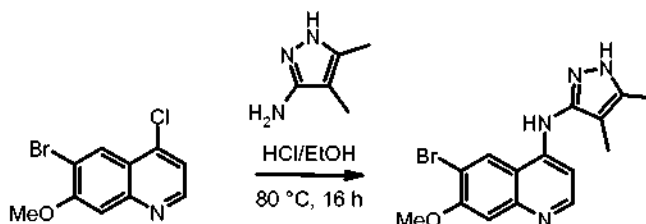


Etapa 1. 5-((4-bromo-3-(metiloxi)fenil)amino)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona: se calentó 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (8,5 g, 58 mmol) en ortoformiato de trimetilo (50 ml, 450 mmol) a reflujo a 105 °C durante 1 h. A continuación se añadió 4-bromo-3-metoxianilina (10,5 g, 50,4 mmol) y el reflujo continuó durante un período adicional de una hora. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con MeOH y se secó al vacío para producir 5-((4-bromo-3-(metiloxi)fenil)amino)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (17 g, 49 mmol, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,68 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 7,11 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 11,23 (s a, 1H).

Etapa 2. 6-bromo-7-(metiloxi)-4-quinolinol: a difenil éter (68 ml, 420 mmol) a 230 °C se añadió 5-((4-bromo-3-(metiloxi)fenil)amino)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (15 g, 42 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hexano después de enfriarse a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con hexano. El sólido de color pardo se secó al vacío durante una noche para proporcionar 6-bromo-7-(metiloxi)-4-quinolinol (10 g, 33 mmol, 79 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 3,94 (s, 3H), 5,99 (dd, *J* = 7,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,4 Hz, 5,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,68 (s a, 1H). MS (*m/z*) 254, 256 (M+H⁺).

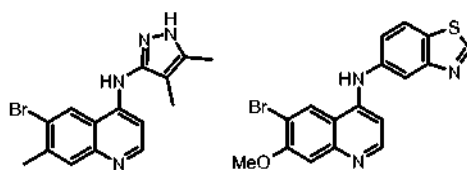
Etapa 3. 6-bromo-4-cloro-7-(metiloxi)quinolina: se agitó 6-bromo-7-(metiloxi)-4-quinolinol (4,17 g, 16,41 mmol) en oxicloruro de fósforo (7,73 ml, 82 mmol) a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió lentamente en carbonato sódico saturado con hielo mientras se agitaba. La suspensión resultante se filtró, el sólido se aclaró con agua y se secó al vacío durante una noche para producir 6-bromo-4-cloro-7-(metiloxi)quinolina (4,6 g, 16 mmol, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 4,05 (s, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H). MS (*m/z*) 272, 274 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos intermedios se pueden preparar de forma análoga:

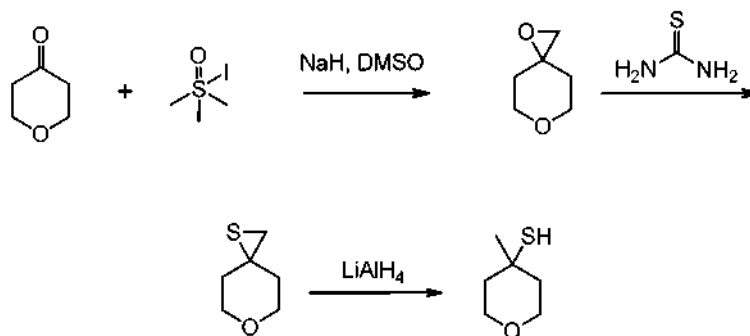
25 Preparación 2 6-bromo-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina

Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-(metiloxi)quinolina (0,42 g, 1,5 mmol) y 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (0,17 g, 1,5 mmol) se calentó en EtOH (3 ml) a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió Et₂O (10 ml). Se filtró el precipitado de 6-bromo-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina y se secó para dar un sólido de color pardo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 12,63 (s a, 1H), 10,42 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (s, 3H); MS (*m/z*) 347, 349 (M+H⁺).

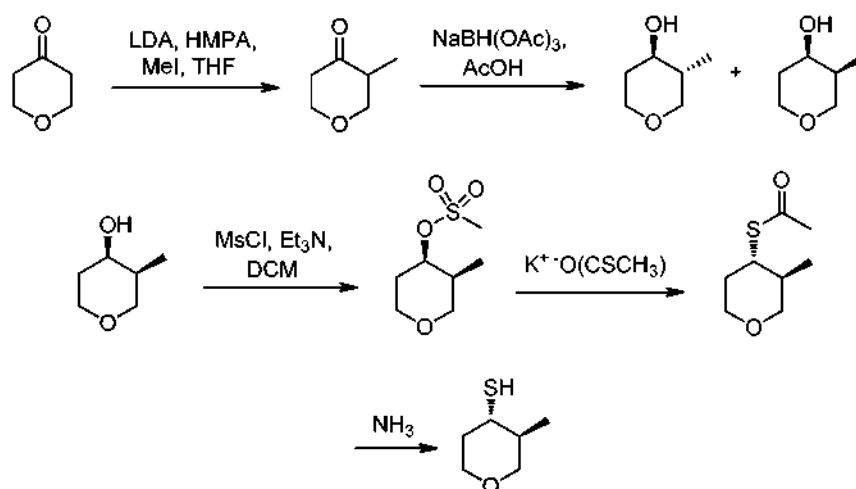
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga. Se puede usar isopropanol como disolvente además de etanol.



Preparación 3 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-tiol



- 5 Etapa 1: 1,6-dioxaespiro[2.5]octano: a una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (28,6 g, 130 mmol) en DMSO (200 ml) en un RBF de dos bocas (500 ml) se añadió NaH (5,19 g, 130 mmol, 60 % en aceite mineral) en porciones en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante una hora, y a continuación se añadió gota a gota una solución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10 g, 100 mmol) en DMSO (10 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, a continuación se vertió en hielo-agua (300 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar 1,6-dioxaespiro[2.5]octano (4,9 g, 42,9 mmol, 43,0 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 1,52 - 1,59 (m, 2 H) 1,89 (ddd, J = 13,20, 8,40, 4,67 Hz, 2 H) 2,71 (s, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H).
- 10 Etapa 2: 6-oxa-1-tiaespiro[2.5]octano: a una solución de 1,6-dioxaespiro[2.5]octano (200 mg, 1,752 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió tiourea (133 mg, 1,75 mmol), y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 4 h. El precipitado que se formó durante el curso de la reacción se filtró. El filtrado se diluyó con Et₂O (100 ml), se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó para dar un aceite incoloro 6-oxa-1-tiaespiro[2.5]octano (216 mg, 1,659 mmol, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 3,97 (dt, J = 11,3, 4,1 Hz, 2H), 3,76 (ddd, J = 11,5, 9,2, 2,8 Hz, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,22 (ddd, J = 13,4, 9,5, 3,9 Hz, 2H), 1,55 (*d*, J = 13,4 Hz, 2H).
- 20 Etapa 3: 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-tiol: a una solución a reflujo de 6-oxa-1-tiaespiro[2.5]octano (200 mg, 1,54 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota LiAlH₄ en THF (0,40 ml, 0,80 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, a continuación se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y se extrajo con Et₂O (2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (10 g) y se eluyó con EtOAc al 10 % en hexano para dar el producto deseado (94 mg, 46 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 3,78 (dd, J = 6,8, 3,3 Hz, 4H), 1,73 - 1,84 (m, 2H), 1,64 - 1,73 (m, 3H), 1,51 (s, 3H).
- 25

Preparación 4 *Trans*-3-Metiltetrahydro-2*H*-piran-4-tiol

Etapa 1: 3-metiltetrahydro-4*H*-piran-4-ona: a una solución de LDA (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 12,0 ml, 24,0 mmol) en THF (100 ml) enfriada a -78 °C se añadió una solución de dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (2 g, 20,0 mmol) y HMPA (3,5 ml, 20,0 mmol) en THF (70 ml) gota a gota. Después de agitar durante 5 min, se añadió MeI (6,25 ml, 100 mmol) en THF (30 ml) a la solución anterior, la reacción se calentó a 0 °C y se mantuvo durante 2 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 10 min, y a continuación se enfrió de nuevo a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (sat.) y se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La mezcla en bruto se purificó a través de una columna de gel de sílice (100 g), usando Et₂O al 10-20 % en DCM para dar un aceite de color naranja 3-metildihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (2,2 g, 19,30 mmol, 96 % de rendimiento). RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 4,12 - 4,32 (m, 2H), 3,67 - 3,81 (m, 2H), 2,60 - 2,74 (m, 1H), 2,54 (dt, *J* = 17,1, 6,1 Hz, 1H), 2,41 (dt, *J* = 14,1, 2,7 Hz, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2: *trans*-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ol: a una solución de 3-metildihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (2,28 g, 20,0 mmol) en DCE (50 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (8,47 g, 40,0 mmol), seguido de ácido acético (3,4 ml, 59,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con Et₂O (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico (sat.) y solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó sobre una columna de gel de sílice (100 g) usando EtOAc al 50-60 % en hexano para dar dos productos (las estructuras se confirmaron mediante experimentos de nOe):

trans-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ol (206 mg, 9 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,97 (d, *J* = 13,39 Hz, 3 H) 1,63 - 1,87 (m, 3 H) 3,10 (d, *J* = 11,37 Hz, 1 H) 3,43 - 3,58 (m, 3 H) 3,90 - 3,99 (m, 1 H).

cis-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ol (790 mg, 34 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,96 (d, *J* = 6,57 Hz, 3 H) 1,58 - 1,66 (m, 1 H) 1,92 (m, *J* = 12,66, 4,64, 2,46, 2,46 Hz, 2 H) 2,96 - 3,07 (m, 1 H) 3,35 (td, *J* = 9,85, 4,55 Hz, 1 H) 3,44 (td, *J* = 11,87, 2,27 Hz, 1 H) 3,86 (dd, *J* = 12,25, 3,66 Hz, 1 H) 3,97 - 4,03 (m, 1 H).

Etapa 3: metanosulfonato de *cis*-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ilo: a una solución de *cis*-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ol (780 mg, 6,71 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,63 ml, 8,06 mmol) seguido de trimetilamina (1,87 ml, 13,43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, a continuación se inactivó con agua y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico (sat.) y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar un aceite incoloro metanosulfonato de *cis*-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ilo (1,4 g, 7,21 mmol, 107 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

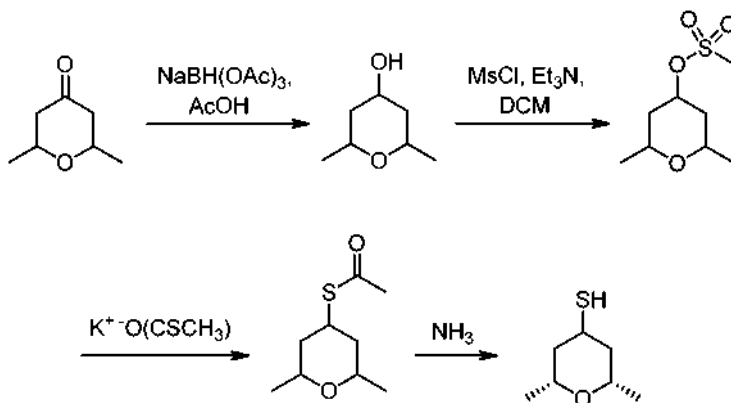
Etapa 4: etanotioato de *trans*-S-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ilo: se añadió tioacetato potásico (882 mg, 7,72 mmol) a una solución de metanosulfonato de *cis*-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ilo (500 mg, 2,57 mmol) en DMA (8 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos se combinaron y se lavaron con agua (2 x 20 ml) y solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite de color rojo (mancha individual en TLC) como producto deseado etanotioato de *trans*-S-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ilo (445 mg, 2,55 mmol, 99 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 5: *trans*-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-tiol: se añadió amoníaco (2,0 M en MeOH, 10,400 ml, 20,80 mmol) a etanotioato de *trans*-S-3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-ilo (440 mg, 2,52 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 12 h. Después de la finalización, la mezcla se concentró al vacío para dar un sólido de color

naranja. El sólido se purificó sobre una columna de gel de sílice ISCO (25 g), usando EtOAc al 10-20 % en hexano para dar el producto deseado *trans*-3-metilтетраhidро-2H-piran-4-tiol (71 mg, 0,54 mmol, 21,27 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,02 - 1,08 (m, 3 H) 1,76 - 1,95 (m, 2 H) 2,05 - 2,15 (m, 1 H) 3,13 (m, J = 9,00, 4,28, 4,28, 2,40 Hz, 1 H) 3,42 - 3,58 (m, 2 H) 3,64 (dt, J = 11,49, 4,48 Hz, 1 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H).

5

Preparación 5 (2*R*,6*S*)-2,6-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-tiol



Etapa 1: 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol: a una solución de 2,6-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (3 g, 23,41 mmol) en DCE (60 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (14,88 g, 70,2 mmol) seguido de ácido acético (8,1 ml, 140 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol en forma de un aceite incoloro (3 g, 23,04 mmol, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 1,19 - 1,26 (m, 6 H) 1,83 (d, J = 12,13 Hz, 2 H) 1,93 (dd, J = 12,00, 4,67 Hz, 2 H) 3,58 - 3,68 (m, 1 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 3,93 (m, 1 H).

10

15

Etapa 2: metanosulfonato de 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo: a una solución de 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (3 g, 23,04 mmol) en DCM (100 ml) se añadió cloruro de mesilo (2,16 ml, 27,7 mmol) y seguido de Et₃N (6,42 ml, 46,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 50 ml), y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico (sat.) y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La mezcla en bruto se purificó sobre una columna de sílice ISCO (40 g) usando EtOAc al 50 % en hexano para dar un sólido de color blanco metanosulfonato de 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (2,17 g, 10,42 mmol, 45,2 % de rendimiento). RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 1,26 (d, J = 6,06 Hz, 6 H) 1,40 - 1,51 (m, 2 H) 2,12 (dd, J = 12,13, 4,80 Hz, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,42 - 3,59 (m, 2 H) 4,82 (s, 1 H).

20

25

Etapa 3: etanoato de S-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo): a una solución de metanosulfonato de 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo (2,17 g, 10,42 mmol) en DMA (25 ml) se añadió tioacetato potásico (2,380 g, 20,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (100 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice (50 g) usando EtOAc al 10-20 % en hexano para dar el producto deseado etanoato de S-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo) (1,93 g, 10,25 mmol, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 4,03 - 4,09 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,65 - 1,71 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 6H); MS (m/z) 189 (M+H⁺).

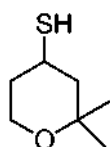
30

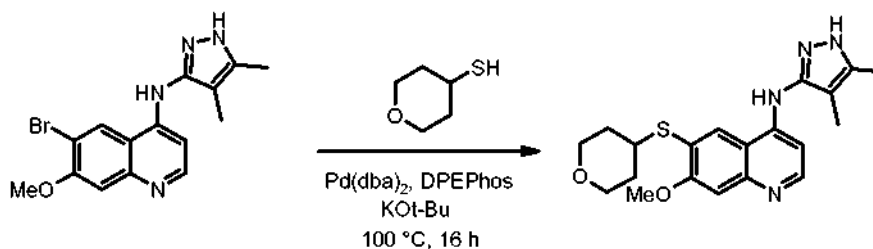
Etapa 4: (2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-tiol: se añadió amoníaco (2,0 M en MeOH, 6,37 ml, 12,75 mmol) a etanoato de S-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo) (500 mg, 2,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 20 h. La reacción transcurrió lentamente y se calentó a 40 °C durante un período adicional de 4 h seguido de concentración al vacío y purificación sobre ISCO (columna de gel de sílice de 25 g) usando EtOAc al 0-10 % en hexano para dar (2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-tiol (308 mg, 79 % de rendimiento). La estructura se confirmó por un experimento de nOe. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,20 (d, J = 6,32 Hz, 6 H) 1,58 - 1,77 (m, 5 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 3,88-4,04 (m, 2 H).

35

40

El siguiente compuesto intermedio se sintetizó de forma análoga usando cloruro de p-toluenosulfonilo en la etapa 2 en lugar de cloruro de metanosulfonilo.



Preparación 6 *N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iltio)-4-quinolinamina

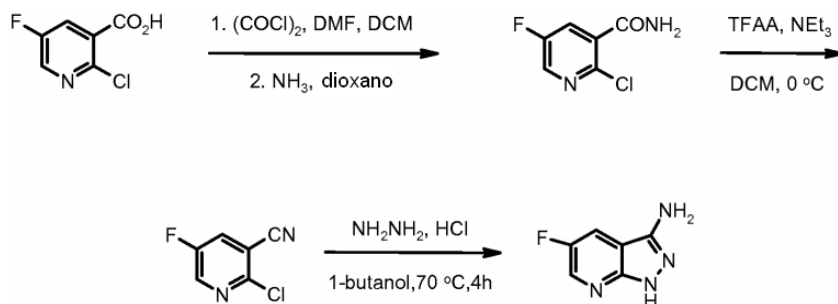
5 Procedimiento A: una mezcla de 6-bromo-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina (250 mg, 0,60 mmol), tetrahydro-2*H*-piran-4-tiol (70 mg, 0,60 mmol), terc-butóxido potásico (200 mg, 1,8 mmol), (oxidi-2,1-fenilen)bis-(difenilfosfina) (32 mg, 0,060 mmol) y bis(dibencilidenacetona)paladio (55 mg, 0,06 mmol) en 3,9 ml de DMF se calentó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente con purga de nitrógeno durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se concentraron, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Isco CombiFlash, 0 % a 10 % de NH₃ 2 N/MeOH en DCM) para dar *N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iltio)-4-quinolinamina (80 mg, 35 %). MS (m/z) 385 (M+H⁺). También se puede usar 1,4-dioxano como disolvente. En los casos en los que la quinolina de partida es una sal de HCl, y también se puede añadir un equivalente de trietilamina.

10 Procedimiento B: alternativamente, se pueden realizar reacciones de acoplamiento como sigue a continuación: a una solución de quinolina (1 eq.) en dioxano (0,1 M) se añadieron (oxidibenceno-2,1-diil)bis(difenilfosfano) (0,1 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,1 eq.), terc-butóxido potásico (1- 2 eq.), tior (1,2 eq.), y trietilamina (1- eq.). El matraz se purgó con nitrógeno, y se calentó en atmósfera de nitrógeno durante 3 h a 90 °C antes de verse en EtOAc. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se lavó con EtOH al 25 % en cloruro de metileno, y a continuación cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta un aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante Isco CombiFlash.

20 Los siguientes análogos se prepararon de forma análoga:

Estructura	Procedimiento de acoplamiento	Estructura	Procedimiento de acoplamiento
	B		B
	B		B
	A		B
	B		B

Preparación 7

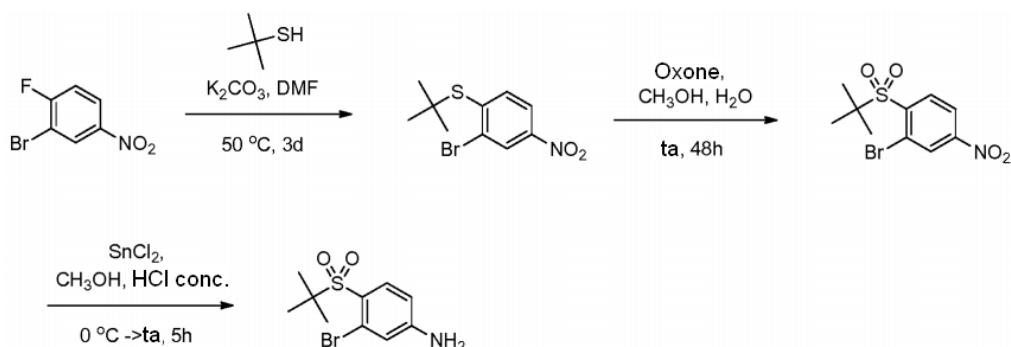


5 Etapa 1. 2-Cloro-5-fluoro-3-piridinacarboxamida: se disolvió ácido 2-cloro-5-fluoro-3-piridinacarboxílico (20 g, 110 mmol) en DCM (400 ml), y a continuación se añadió DMF (88 ul, 1,1 mmol) a 0 °C. Después de la adición de DMF, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (26 ml, 300 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se concentró al vacío. El líquido de color amarillo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (400 ml), se enfrió a 0 °C y se hizo burbujear NH₃ (gas) (19,4 g, 1140 mmol) a través de la solución durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de color blanco resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (18 g, 89 % de rendimiento). MS (m/z) 175 (M+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,53 (d, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

10 Etapa 2. 2-Cloro-5-fluoro-3-piridinacarbonitrilo: se suspendió 2-cloro-5-fluoro-3-piridinacarboxamida (18 g, 102 mmol) en DCM (500 ml), y a continuación se añadió trietilamina (31 ml, 220 mmol) a 0 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (TFAA) (16 ml, 110 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. El material de partida de carboxamida de color blanco desapareció después de 20 minutos a 0 °C, indicando la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y a continuación se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró hasta un residuo de color pardo. El residuo se purificó por Isco Combiflash (8 %-20 % de EtOAc/Hexano; columna de 330 g). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (15 g, 96 % de rendimiento). MS (m/z) 157 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,68 (dd, 1 H), 8,83 (d, 1 H).

15 Etapa 3. 5-Fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina: se disolvió 2-cloro-5-fluoro-3-piridinacarbonitrilo (15,3 g, 98 mmol) en 1-butanol (300 ml), y a continuación se añadió monohidrato de hidrazina (16,82 ml, 293 mmol), seguido de ácido clorhídrico (4 N en dioxano) (0,244 ml, 0,977 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 70 °C durante 4 horas, y el sólido cristalino de color amarillo resultante se recogió por filtración (12,5 g, 84 % de rendimiento). MS (m/z) 153 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,56 (s, 2 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 12,07 (s, 1 H).

Preparación 8



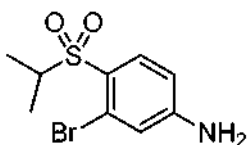
30 Etapa 1: 2-bromo-1-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-nitrobenceno: a un matraz de fondo redondo que contenía 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno (15 g, 68 mmol) y 2-metil-2-propanotiol (8,4 ml, 75 mmol) en DMF (45 ml) se añadió carbonato potásico (10,37 g, 75 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 d y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x) y solución salina saturada (1 x) y se concentraron hasta sequedad para proporcionar 2-bromo-1-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-nitrobenceno (19 g, 66 mmol, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 1,44 (s, 9 H).

35 Etapa 2: 2-bromo-4-nitrofenil 1,1-dimetiletil sulfona: a un matraz de fondo redondo que contenía sulfuro de 2-

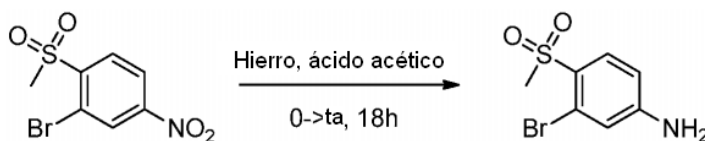
bromo-4-nitrofenil 1,1-dimetiletilo (15 g, 53 mmol) en MeOH (89 ml) y agua (89 ml) se añadió Oxone (49 g, 80 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h. Se añadieron cantidades adicionales de Oxone (25 g), MeOH (30 ml) y agua (30 ml) en ese momento. Después de 24 h, se añadió una cantidad adicional de Oxone (25 g) y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La reacción se neutralizó con NaOH 1 N y se añadió DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM (1 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x), se secaron sobre sulfato de magnesio y se purificaron por cromatografía en columna en 2 lotes (ISCO-Rf, 120 g, 0-30 % de EtOAc/hexano) para proporcionar 2-bromo-4-nitrofenil 1,1-dimetiletil sulfona (9,6 g, 30 mmol, 56 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,43 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 1,35 (s, 9 H).

Etapa 3: 3-bromo-4-(terc-butilsulfonyl)anilina: una solución de dihidrato de cloruro de estaño (II) (17 g, 73 mmol) y HCl conc. (24 ml) en MeOH (49 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió 2-bromo-1-(terc-butilsulfonyl)-4-nitrobenceno (4,7 g, 15 mmol) en una porción. Después de 5 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó cuidadosamente con NaOH 6 N (~75 ml). Se añadió acetato de etilo (350 ml) y la mezcla se filtró en porciones (el precipitado de color blanco obstruye el papel de filtro). Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad para proporcionar 3-bromo-4-(terc-butyl-sulfonyl)anilina (3,8 g, 13 mmol, 90 % de rendimiento). MS (m/z) 236, 238 (M-*t*butilo+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,41 (s, 2 H), 1,25 (s, 9 H).

El siguiente compuesto intermedio se sintetizó mediante un procedimiento análogo:

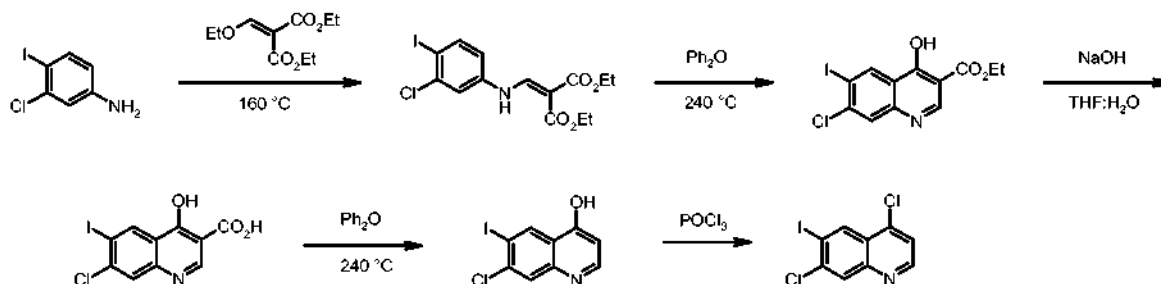


Preparación 9



3-Bromo-4-(metilsulfonyl)anilina: a una suspensión de 2-bromo-1-(metilsulfonyl)-4-nitrobenceno (18,6 g, 66,4 mmol) en ácido acético (221 ml) se añadió hierro (11,13 g, 199 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se vertió lentamente en agua (150 ml), EtOAc (600 ml), y NaOH 2 N (450 ml) con agitación. Se añadió lentamente carbonato sódico sólido (~300 g) a la solución de color pardo hasta que cesó el burbujeo y la solución alcanzó pH ~10. La solución se transfirió a un embudo de decantación, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta sequedad para producir 3-bromo-4-(metilsulfonyl)anilina (10,5 g, 42,0 mmol, 63,2 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 6,36 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H). MS (m/z) 250, 252 (M+H).

Preparación 10



Etapa 1: {(3-cloro-4-yodofenil)amino}metiliden}propanodioato de dietilo: se disolvió 3-cloro-4-yodoanilina (15 g, 59 mmol) en [(etiloxi)metiliden}propanodioato de dietilo (19 ml, 95 mmol) y se calentó a 160 °C durante 4 horas con un condensador de reflujo. A continuación se retiró el condensador para permitir que el EtOH se retirara por ebullición. Después de una hora, se enfrió a ta cuando solidificó, se disgregó, y el sólido se suspendió en hexanos. La mezcla se filtró y la torta se lavó varias veces con hexanos para proporcionar un sólido de color gris (23 g, 91 %). MS (m/z) 424,0 (M+H)⁺.

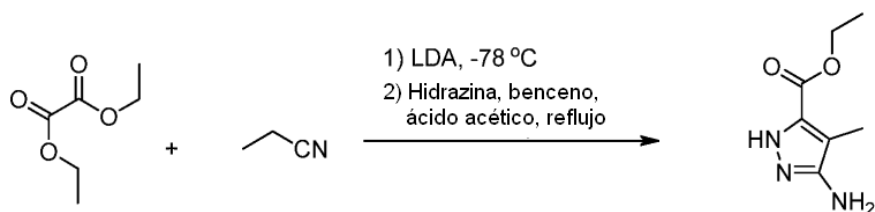
Etapa 2: 7-cloro-4-hidroxi-6-yodo-3-quinolinacarboxilato de etilo: a difenil éter (100 ml, 630 mmol) a 240 °C se añadió {[3-cloro-4-yodofenil]amino}metiliden}propanodioato de dietilo (18 g, 43 mmol) en porciones. La reacción se calentó durante 5 horas antes de enfriarse a ta. Después de alcanzar la ta, la reacción se diluyó con hexanos (150 ml) y la suspensión se filtró. La torta se aclaró con hexanos (2 x 100 ml) y a continuación se secó al vacío (6,7 g, 41 %).

Etapa 3: ácido 7-cloro-4-hidroxi-6-yodo-3-quinolinacarboxílico: se suspendieron 7-cloro-4-hidroxi-6-yodo-3-quinolinacarboxilato de etilo (6,7 g, 18 mmol) y NaOH (3,5 g, 89 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml). La reacción se calentó a continuación a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta a la que se concentró parcialmente para retirar el THF. La solución acuosa se acidificó a continuación usando HCl conc. La suspensión resultante se filtró y la torta se lavó con agua (2 x 100 ml) y a continuación se secó al vacío durante una noche para proporcionar el producto deseado (6,4 g, 93 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 14,78 (s, 1H), 13,47 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Etapa 4: 7-cloro-6-yodo-4-quinolinol: a difenil éter (44 ml, 276 mmol) a 240 °C se añadió ácido 7-cloro-4-hidroxi-6-yodo-3-quinolinacarboxílico (6,4 g, 18 mmol) en porciones. La mezcla se calentó durante 3 horas antes de enfriarse a ta durante una noche. La reacción se diluyó con hexanos (200 ml) y se sometió a ultrasonidos. La suspensión se filtró y la torta se lavó con hexanos (2 x 100 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (4,9 g, 71 %). MS (m/z) 306,0 (M+H)⁺.

Etapa 5: 4,7-dicloro-6-yodoquinolina: se suspendió 7-cloro-6-yodo-4-quinolinol (4,9 g, 16 mmol) en POCl₃ (50 ml, 536 mmol) y se agitó a ta durante 72 horas. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de Na₂CO₃ sat. ac. La suspensión resultante se filtró y la torta se aclaró con agua (2 x 50 ml). Después de secar el material al vacío se disolvió en DCM y se concentró sobre gel de sílice. La carga seca se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 → 50 % de EtOAc en hexanos). La concentración de las fracciones proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (3,4 g, 63 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); MS (m/z) 323,9 (M+H)⁺.

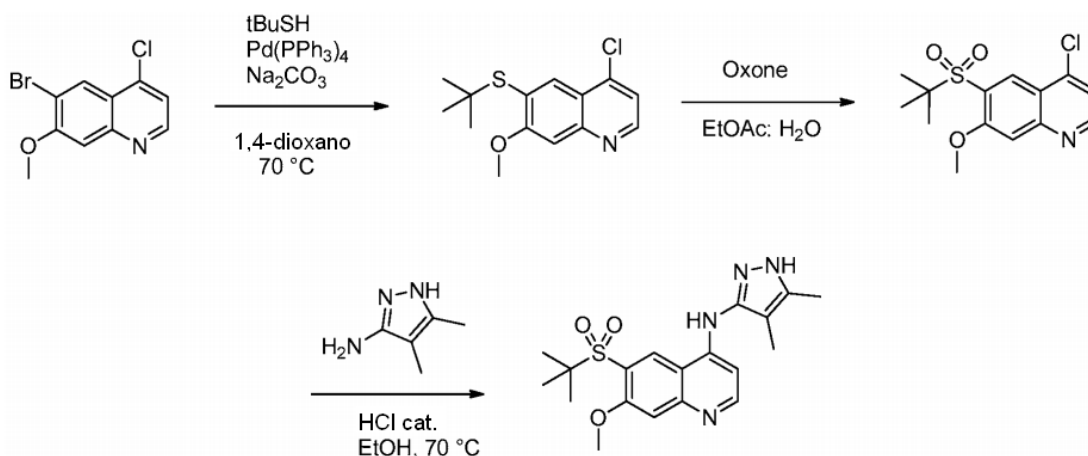
Preparación 11 3-Amino-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo



A una solución en agitación de propiononitrilo (1 g, 18,16 mmol) en THF (40 ml) enfriada a -78 °C se añadió LDA en heptano/THF/etilbenceno (10,89 ml, 21,79 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, a continuación se añadió a una solución de oxalato de dietilo (2,65 g, 18,16 mmol) en THF (40 ml) enfriada a -78 °C. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, se dejó calentar a 0 °C y a continuación se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso. A continuación se añadió HCl 3 N para conseguir pH = 5. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. Se formó un precipitado de color amarillo después de concentración parcial y se filtró. El disolvente remanente se retiró para dar un aceite de color pardo. Se disolvieron el aceite del residuo e hidrazina (1,140 ml, 36,3 mmol) en ácido acético (3 ml) y benceno (100 ml), y se calentaron a reflujo durante 16 h usando una trampa de Dean Stark. Se recogieron 1,5 ml de agua. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la solución se decantó del precipitado del fondo del matraz. El disolvente se retiró al vacío, y se añadió solución salina saturada (20 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar un aceite incoloro. El precipitado de la reacción se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se combinó con el aceite anterior, y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color blanco 3-amino-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,92 g, 11,35 mmol, 62,5 % de rendimiento) como el producto deseado. RMN ¹H (Clorofórmio-*d*) δ: 4,37 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (m/z) 170 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

6-(terc-Butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina



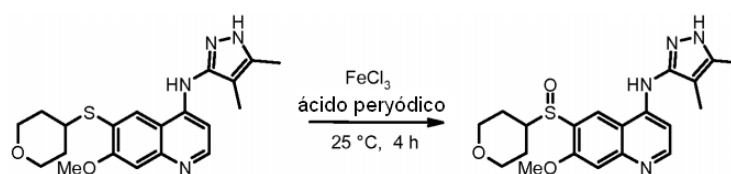
5 Etapa 1. 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolina: una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-metoxiquinolina (50 g, 183 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (5,30 g, 4,59 mmol), carbonato sódico (48,6 g, 459 mmol) y 1,4-dioxano (895 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 2-metil-2-propanotiol (tBuSH; 22,75 ml, 202 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 4 d. La reacción se enfrió a ta y se descargó a través de un lecho de gel de sílice que se había humedecido previamente con EtOAc usando EtOAc al 100 % como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se trituraron con MeOH y se combinaron para proporcionar 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolina (37,5 g, 128 mmol, 69,6 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 1,31 (s, 9 H). MS (m/z) 282.

10 Etapa 2. 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-7-metoxiquinolina: a una solución de 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolina (18,5 g, 63,0 mmol) en EtOAc (315 ml) y agua (315 ml) se añadió Oxone (44,6 g, 72,5 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta sequedad, se disolvieron en una cantidad mínima de MeOH al 10 %/DCM, se cargaron sobre una columna de sílice de 340 g Biotage y se purificaron por cromatografía en columna (Biotage SP-1, 340 g, 100 % de EtOAc durante 20 min, a continuación 0 %-20 % de MeOH/EtOAc). Las fracciones más limpias se concentraron hasta sequedad y se trituraron con EtOAc para proporcionar 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-7-metoxiquinolina (15,2 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,95 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 1,31 (s, 9 H). MS (m/z) 314.

15 Etapa 3. 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina: a una solución de 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-7-metoxiquinolina (4,7 g, 14,98 mmol) y 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (1,998 g, 17,97 mmol) en EtOH (74,9 ml) se añadió HCl conc. (2 gotas). La reacción se calentó a 70 °C durante 42 h. La reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre DCM y bicarbonato sódico sat. La fase acuosa se extrajo con DCM (1 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada (1 x) y se concentraron hasta sequedad. El material se trituró con acetonitrilo/agua 1:1 (60 ml) (2 x) y se secó en un horno de vacío durante una noche para proporcionar 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina (4,3 g, 11,07 mmol, 73,9 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,26 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,24 - 1,38 (m, 9 H). MS (m/z) 389.

Ejemplo 2

N-(4,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfinil)-4-quinolinamina

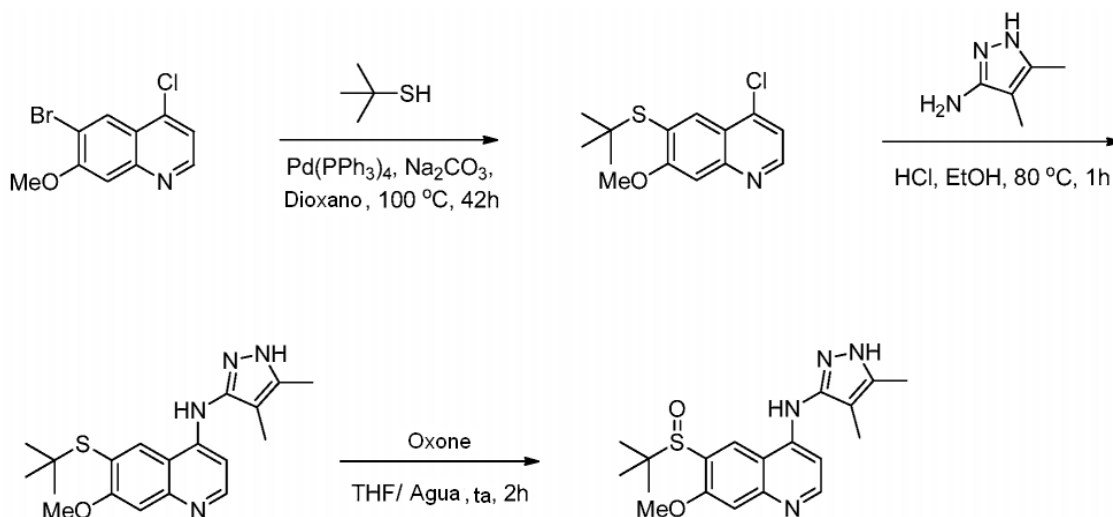


35 A una solución de cloruro de hierro(III) (1 mg, 6 μmol) y N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iltio)-4-quinolinamina (80 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (1 ml) agitada durante 5 minutos se añadió ácido peryódico (52 mg, 0,23 mmol). Después de 4 horas, la reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃ acuosos saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0 % a 10 % de

NH₃ 2 N/MeOH en DCM). El material purificado contenía cierta cantidad de sulfona sobreoxidada y se purificó nuevamente por HPLC en fase inversa para dar *N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilsulfinil)-4-quinolinamina (10 mg, 12 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 12,29 (s a, 1H), 9,43 - 9,62 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,93 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,20 - 3,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,63 - 1,73 (m, 4H). MS (m/z) 401 (M+H⁺).

Ejemplo 3

6-[(1,1-Dimetiletil)sulfinil]-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina

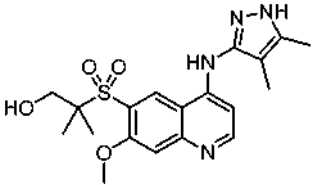


Etapa 1: 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)quinolina: se añadieron 6-bromo-4-cloro-7-(metiloxi)quinolina (700 mg, 2,6 mmol), carbonato sódico (1,1 g, 6,4 mmol), 1,4-dioxano (25,5 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (300 mg, 0,26 mmol) y *t*-butiltiol (0,29 ml, 2,6 mmol) a un vial de microondas y se purgaron con nitrógeno durante 10 min. Después de calentar a 80 °C durante una noche, la reacción solo se había completado en ~50 % y se añadió una cantidad adicional de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (150 mg). La reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, se añadió tior (290 µl) y la reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc y una solución de tiosulfato sódico acuoso/bicarbonato sódico (5:1, 2 M). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x) y los extractos orgánicos combinados se cargaron en seco sobre sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (ISCO-Rf (0-100 % de EtOAc/hexano)) para proporcionar 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)quinolina (260 mg, 0,91 mmol, 36 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,79 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 1,32 (s, 9 H). MS (m/z) 282 (M+H).

Etapa 2: 6-[(1,1-dimetiletil)tio]-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina: una mezcla de 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)quinolina (250 mg, 0,89 mmol), 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (99 mg, 0,89 mmol) y EtOH (8,9 ml) se trató con 2 gotas de HCl concentrado y se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad, se suspendió en DCM y se filtró para proporcionar 6-[(1,1-dimetiletil)tio]-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina (175 mg, 0,45 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de la sal de HCl. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,05 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 12,67 (s, 1 H), 10,68 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,66 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,84 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H). MS (m/z) 357 (M+H).

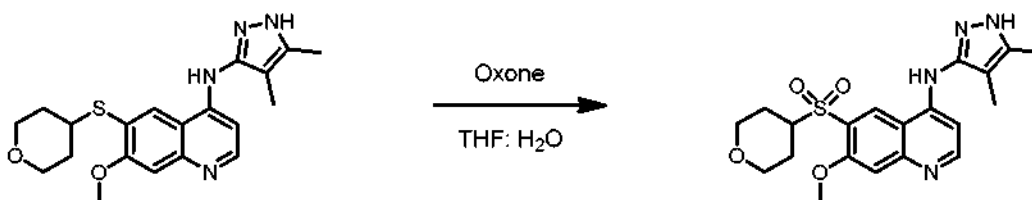
Etapa 3: 6-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina: una mezcla de 6-[(1,1-dimetiletil)tio]-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina (184 mg, 0,52 mmol), THF (4,9 ml), agua (246 µl) y Oxone (159 mg, 0,258 mmol) se agitó a ta durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x) y los extractos orgánicos combinados se cargaron en seco sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (ISCO-Rf, 12 g, 0-20 % de MeOH/DCM) que proporcionó 96 mg del producto deseado y 65 mg de SM/Pdt 1:1. Los 65 mg de SM/Pdt 1:1 se trataron con THF (2 ml), agua (0,2 ml) y Oxone (30 mg). La reacción se agitó durante 1 h. De nuevo, la reacción se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 x) y los extractos orgánicos combinados se combinaron con los 96 mg de material puro al 92 %, se cargaron en seco sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía en columna (ISCO-Rf, 4 g, 0-20 % de MeOH/DCM) para proporcionar 6-[(1,1-dimetiletil)sulfinil]-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina (90 mg, 0,24 mmol, 47 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,21 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,86 - 3,98 (m, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,17 (s, 9 H). MS (m/z) 373 (M+H).

La sulfona se puede generar en tres etapas por adición de un equivalente completo de Oxone. Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga partiendo de la quinolina apropiada de las Preparaciones anteriores y/o fuentes comerciales:

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN
4		2-((4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-7-metoxiquinolin-6-il)sulfonyl)-2-metilpropan-1-ol	405	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) Desplazamiento: 12,27 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,88 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,59 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,79 (s, 3 H), 1,28 (s, 6 H)

5 Ejemplo 5

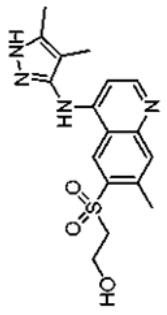
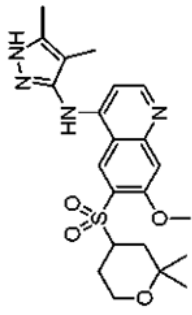
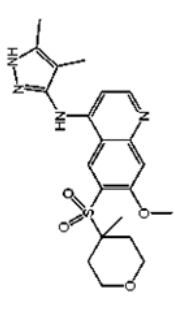
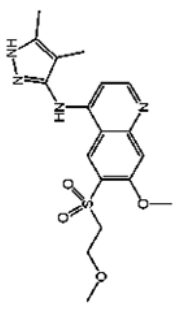
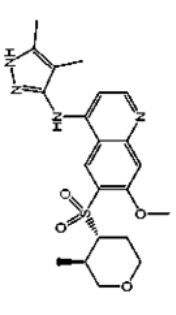
N-(4,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina



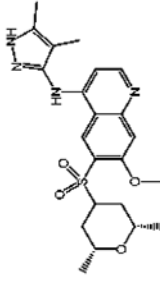
Se tomaron N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iltio)-4-quinolinamina (150 mg, 0,39 mmol) y Oxone (240 mg, 0,39 mmol) en THF (ml) y agua (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Una vez se mostró la finalización por LCMS, la reacción se concentró, se disolvió en MeOH, y se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones deseadas se neutralizaron usando una resina de MP-carbonato que se retiró por filtración y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en 2 ml de agua y MeCN cada uno. La solución se sometió a ultrasonidos y la suspensión resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 17 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,88 - 3,98 (m, 2H), 3,74 - 3,88 (m, 1H), 3,32 - 3,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,69 (m, 4H); MS (m/z) 417 (M+H)⁺.

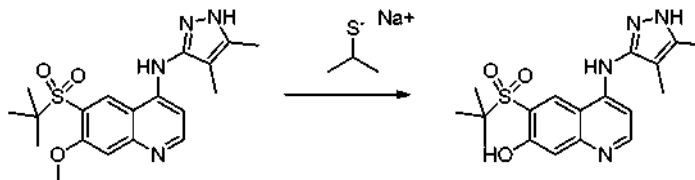
Alternativamente, se puede usar EtOAc o MeOH como el componente orgánico en la mezcla de disolventes en proporciones que varían de orgánico:acuoso 4:1 a 1:1.

Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga partiendo de la quinolina apropiada de las Preparaciones anteriores o fuentes comerciales:

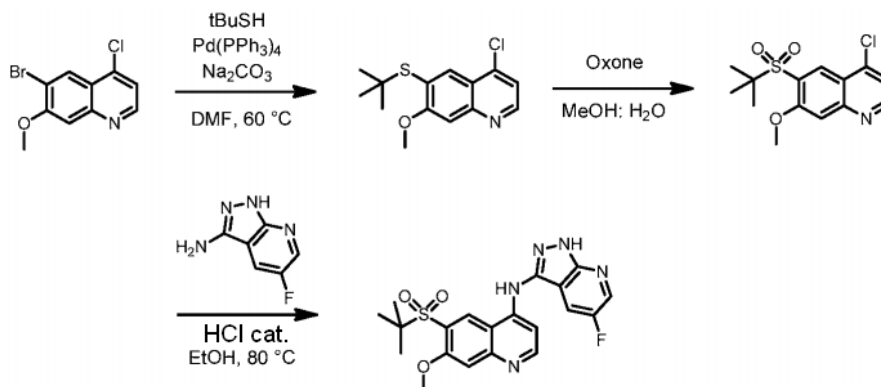
Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN
6		2-((4-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-7-metilquinolin-6-il)sulfonil)etanol	361	RMN ¹ H(DMSO-d ₆) Desplazamiento: 12,36 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,56 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,81 (s, 3H)
7		N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)-7-metoxiquinolin-4-amina	445	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) Desplazamiento: 8,95 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,49 (s a, 1 H), 4,13 (s, 3 H), 4,02 - 4,09 (m, 1 H), 3,67 - 3,88 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,90 (s, 3 H), 1,78 - 1,86 (m, 2 H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,24 (s, 6H)
8		N-(4,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((4-metiltetrahydro-2 H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	431	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,41 (s, 3 H) 1,42 - 1,50 (m, 2 H) 1,79 (s, 3 H) 2,09-2,19 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 3,80 - 3,89 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 6,37 - 6,46 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 8,37 - 8,47 (m, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,37 (s a, 1 H) 12,28 (s a, 1 H)
9		N-(4,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((2-metoxietil)sulfonil)quinolin-4-amina	391	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,80 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,67 (t, J = 5,31 Hz, 2 H) 3,74 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 4,05 (s, 3H), 6,47 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 8,40 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,26 (s a, 1 H) 12,25 (s a, 1 H)
10		N-(4,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-(((3R,4R)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	431	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ 1,25 (d, J = 7,33 Hz, 3 H) 1,59 - 1,68 (m, 1 H) 1,89 (s, 3H) 2,15 - 2,26 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,55 - 3,62 (m, 1 H) 3,72 - 3,80 (m, 1 H) 3,97 - 4,08 (m, 2 H) 6,48 (d, J = 5,81 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,39 (d, J = 5,81 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN
11		N-(4,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-amina	445	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,05 (d, J = 6,23 Hz, 6 H) 1,50 - 1,63 (m, 2 H) 1,78 (s, 3 H) 1,98 (d, J = 14,62 Hz, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 3,89 - 3,95 (m, 1 H) 3,96 - 4,06 (m, 5 H) 6,42 (s a, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,41 (s a, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,33 (s a, 1 H) 12,26 (s a, 1 H)

Ejemplo 126-(*tert*-Butilsulfonyl)-4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-ol

5 Una solución de 6-(*tert*-butilsulfonyl)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina (170 mg, 0,44 mmol) y propano-2-tiolato sódico (260 mg, 2,6 mmol) se calentó a 150 °C en DMF durante 3 h. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (6 % a 75 % de TFA al 0,1 % en MeCN en TFA al 0,1 % en agua; columna Waters Sunfire 5 μ m 30 x 150 mm). Las fracciones se recogieron y se concentraron hasta un aceite. La mezcla en bruto se purificó con TLC preparativa (elución con NH₄OH al 10 % en *i*PrOH). La mancha deseada se retiró por raspado, el producto se disolvió en MeOH, se filtró y el producto se aisló en forma de un sólido de color amarillo 6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-ol (23 mg, 14 % de rendimiento) por evaporación del disolvente. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ = 8,86 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,27 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 1,93 (s, 3 H). MS (m/z) 375 (M+H⁺).

Ejemplo 136-(*tert*-Butilsulfonyl)-*N*-(5-fluoro-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina

15

Etapa 1: 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)quinolina:

Procedimiento A: se desoxigenaron 6-bromo-4-cloro-7-(metiloxi)quinolina (1,87 g, 5,42 mmol), carbonato sódico (1,44 g, 13,55 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,31 g, 0,27 mmol) en DMF (30 ml) durante 10 minutos en un tubo cerrado herméticamente. Se añadió 2-metil-2-propanotiol (0,62 ml, 5,42 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y una solución saturada de tiosulfato sódico y bicarbonato sódico (5:1 v/v). La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y las fases de EtOAc combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-35 % de EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título (1,51 g, 85 %). MS (m/z) 282 (M+H)⁺. Alternativamente, esta reacción se puede realizar usando NaHCO₃ como base o usando 1,4-dioxano como disolvente. Las temperaturas de reacción varían de 50 °C a 100 °C en base al sustrato.

Procedimiento B: alternativamente, se pueden realizar reacciones de acoplamiento como sigue a continuación: a una solución de quinolina (1 eq.) en dioxano (0,1 M) se añadieron (oxidibenceno-2,1-diil)bis(difenilfosfano) (0,1 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,1 eq.), *tert*-butóxido potásico (1,25 eq.), tiol (1,2 eq.), y trietilamina (3 eq.). El matraz se purgó con nitrógeno, y se calentó en atmósfera de nitrógeno durante 3 h a 90 °C antes de verse en EtOAc. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se lavó con EtOH al 25 % en cloruro de metileno, y a continuación cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta un aceite de color pardo. El residuo se purificó mediante Isco CombiFlash.

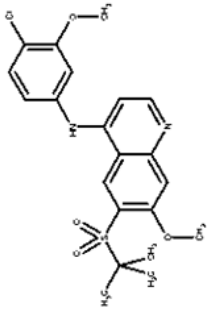
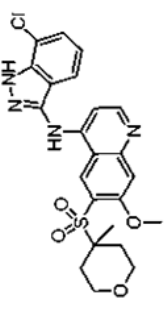
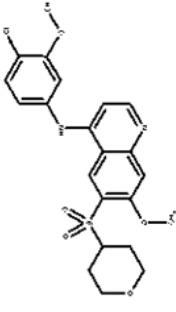
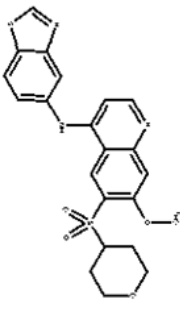
35 Etapa 2: 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)quinolina: se agitaron 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)quinolina (1,03 g, 3,66 mmol) y Oxone (3,37 g, 5,48 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (10 ml) a ta. Una vez se hubo completado la reacción se filtró, y la torta se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, se disolvió en EtOAc, se secó sobre sulfato sódico, a continuación se filtró y se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc/Hexano) para producir el compuesto del título (0,46 g, 39 % de rendimiento). MS (m/z) 314 (M+H)⁺. Alternativamente esta reacción se puede realizar usando un sistema de disolventes de THF: agua o EtOAc: agua (4:1, 2:1, o 1:1).

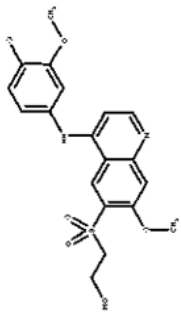
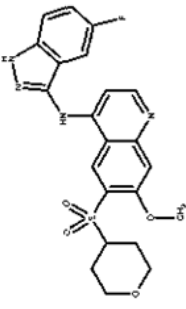
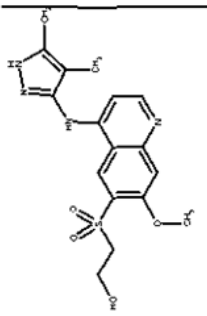
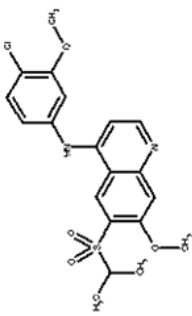
5 Etapa 3: 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina: se combinaron 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)quinolina (200 mg, 0,64 mmol), 5-fluoro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (97 mg, 0,64 mmol) y EtOH (1,5 ml) junto con 2 gotas de HCl concentrado y se calentaron a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con MeOH:Et₂O y se filtró. La torta se aclaró con Et₂O. El sólido recogido se disolvió a continuación en MeOH y se formó la base libre usando una resina de MP-carbonato. La resina se retiró por filtración y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado en forma de
10 un sólido de color amarillo (93 mg, 32 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 13,54 (s a, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,57 (*d*, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,17 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (*d*, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); MS (m/z) 430 (M+H)⁺.

15 Alternativamente esta reacción se puede realizar usando NMP o alcohol isopropílico como disolvente y/o por calentamiento a 150 °C en un reactor de microondas. Cuando se usa NMP como disolvente, la mezcla de reacción se inyecta directamente sobre un equipo de HPLC en fase inversa durante la purificación.

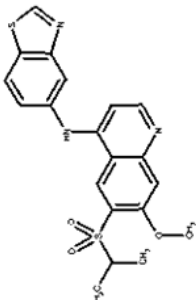
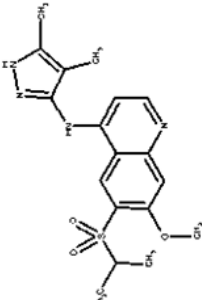
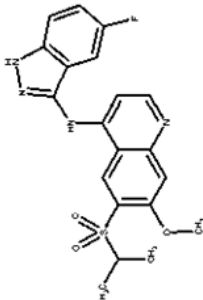
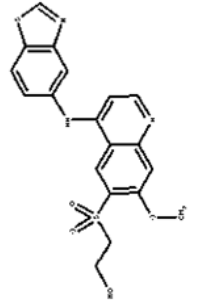
Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga partiendo de la quinolina apropiada de las Preparaciones anteriores y/o fuentes comerciales:

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapas 1 Procedimiento
14		N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1,1-dimetil etil)sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina	435	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,95 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,7 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).	A
15		N-(7-cloro-1H-indazol-3-il)-7-metoxi-6-(4-metil tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	487	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,42 (s, 3 H) 1,49 (s, 2H) 2,09 - 2,23 (m, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 7,07 - 7,20 (m, 2 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 7,76 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 8,55 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 13,36 (s a, 1 H)	B
16		N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)-4-quinolinamina	463	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,56 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,93 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 4 H), 3,36 (s a, 2 H), 1,69 (d, 4 H)	A
17		N-1,3-benzotiazol-5-il-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)-4-quinolinamina	456	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,72 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 3,94 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,80 - 3,89 (m, 1 H), 3,35 - 3,41 (m, 2H), 1,67 - 1,73 (m, 4 H)	A

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapa 1 Procedi- miento
18		2-[[4-[[4-cloro-3-(metiloxi) fenil]amino]-7-(metiloxi)-6-quinolinil] sulfonil]etanol	423	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 2 H), 4,83 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,62 - 3,75 (m, 4 H)	A
19		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfonil)-4-quinolinamina	457	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,91 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,31 (td, 1 H), 7,21 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 3,94 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 3,80 - 3,89 (m, 1 H), 3,37 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 4 H)	A
20		2-[[4-[[4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il]amino]-7-(metiloxi)-6-quinolinil] sulfonil]etanol	377	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,23 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,47 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,83 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,59 - 3,77 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H)	A
21		N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1-metilil) sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina	421	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,55 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6 H)	A

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapa 1 Procedimiento
22		N-1,3-benzotiazol-5-yl-6-[(1-metiletil) sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina	414	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,71 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,61 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,71 - 3,89 (m, 1 H), 1,23 (d, 6 H)	A
23		N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil) sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina	375	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,23 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 6,47 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	A
24		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-[(1-metiletil) sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina	415	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,90 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,28-7,36 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6 H)	A
25		2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-7-(metiloxi)-6-quinolinil] sulfonil]etanol	416	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,70 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,61 - 3,78 (m, 4H)	A

(continuación)					
Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapa 1 Procedimiento
26		6-(isopropilsulfonil)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)quinolin-4-amina	429	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,65 (s a, 1H), 9,41 - 9,80 (m, 1H), 8,85 - 9,10 (m, 1H), 8,34 - 8,61 (m, 1H), 7,37-7,68 (m, 1H), 6,24 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 1,87-2,05 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,82 Hz, 6H)	A
27		6-(terc-butilsulfonil)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)quinolin-4-amina	443	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,97 (s a, 1H), 9,00 - 9,24 (m, 1H), 8,37 - 8,62 (m, 1H), 7,51 - 7,65 (m, 1H), 6,42 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	A
28		6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-etoxiquinolin-4-amina	403	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 11,53 (s a, 1H), 10,71 (s a, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,35 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,57 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H)	B
29		6-(terc-butilsulfonil)-7-etoxi-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)quinolin-4-amina	443	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 9,03 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,28 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,58 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H)	B

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapa 1 Procedi- miento
30		7-cloro-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina	421	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 12,32 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,81 - 4,01 (m, 2H), 3,71 - 3,83 (m, 1H), 3,35 - 3,42 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,65 - 1,78 (m, 4H).	A
31		N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina	401	RMN ¹ H(DMSO-d ₆) 12,52 (s a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,68 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,63 - 3,77 (m, 1H), 3,26 - 3,43 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,65-1,78 (m, 4H).	A
32		7-cloro-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina	461	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 9,28 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 - 8,14 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 3H), 3,35-3,43 (m, 2H), 1,70 - 1,81 (m, 4H).	A
33		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina	441	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,03 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,69 (tt, J = 10,2, 5,2 Hz, 1H), 3,29 - 3,43 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,63 - 1,82 (m, 4H).	A
34		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)-7-(trifluorometil)quinolin-4-amina	495	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 9,33 (s, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 4H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 1H), 3,88-3,99 (m, 2H), 3,51 - 3,64 (m, 1H), 3,26 - 3,32 (m, 2H), 1,69 - 1,84 (m, 4H).	A

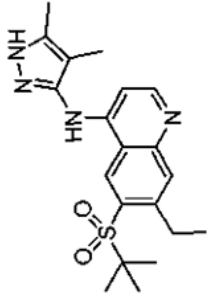
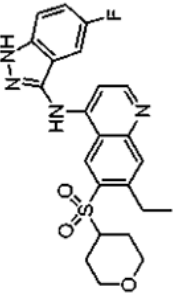
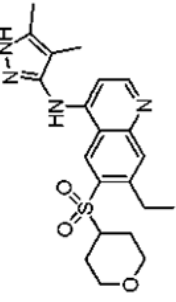
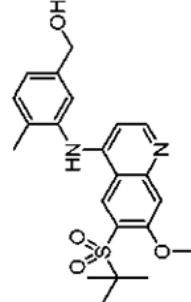
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapas 1 Procedi- miento
35		6-(terc-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-(trifluorometil) quinolin-4-amina	467	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,43 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,78 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).	A
36		6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina	373	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 12,27 (s a, 1H), 9,37 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).	A
397		6-(terc-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina	413	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) 13,00 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).	A
38		6-(terc-butilsulfonil)-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina	429	RMN ¹ H(DMSO-d ₆) 12,96 (s a, 1H), 9,91 (s a, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,47-8,58 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,31 (td, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).	A

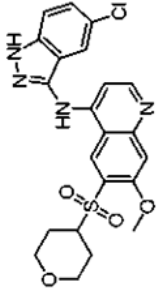
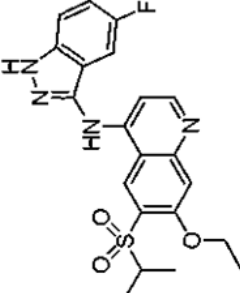
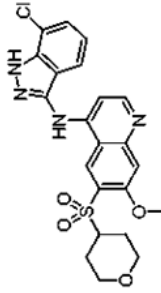
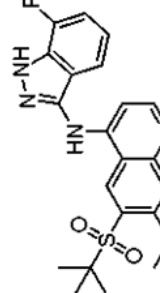
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapas 1 Procedi- miento
39		6-(<i>tert</i> -butilsulfonyl)-7-cloro-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)quinolin-4-amina	433	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) Desplazamiento: 9,28 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H)	A
40		6-(<i>tert</i> -butilsulfonyl)-7-etil-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)quinolin-4-amina	427	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) Desplazamiento: 12,98 (s a, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,59 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,31 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,19 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,26 - 1,37 (m, 12H)	A
41		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)-7-metilquinolin-4-amina	399	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) Desplazamiento: 9,51 (s, 1H), 9,06 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,90 (m, 2H), 7,49 (td, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 3,63 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	A
42		N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)-7-metilquinolin-4-amina	359	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) Desplazamiento: 12,40 (s a, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,52 - 6,68 (m, 1H), 3,59 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	A

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapas 1 Procedimiento
43		6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-etilquinolin-4-amina	387	RMN ¹ H (DMSO-d6) Desplazamiento: 12,45 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,18 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,22 - 1,42 (m, 12H)	A
44		7-etil-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	455	RMN ¹ H (DMSO-d6) Desplazamiento: 9,29 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,89 - 3,99 (m, 2H), 3,64 - 3,77 (m, 1H), 3,30 - 3,40 (m, 2H), 3,24 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,65-1,79 (m, 4H), 1,37 (t, 3H)	A
45		N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-etil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	415	RMN ¹ H (DMSO-d6) Desplazamiento: 12,29 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,86-4,01 (m, 2H), 3,54 - 3,68 (m, 1H), 3,28 - 3,34 (m, 2H), 3,15 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 4H), 1,34 (t, 3H)	A
46		3-((6-(terc-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metilfenil metanol	415	RMN ¹ H (DMSO-d6) Desplazamiento: 9,38 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 6,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,32 (s, 9H)	A

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapa 1 Procedi- miento
47		N-(5-cloro-1H-indazol-3-il)-7-metoxi-6- ((tetrahidro-2H-pirán-4-il)sulfonyl)quinolin-4- amina	473	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) Desplazamiento: 13,04 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,81 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 2H), 3,81 - 3,90 (m, 1H), 3,30-3,41 (m, 2H), 1,64 - 1,79 (m, 4H)	B
48		7-etoxi-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6- (isopropilsulfonyl)quinolin-4-amina	429	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) Desplazamiento: 12,86 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,31 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (m, 1H), 1,45 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	B
49		N-(7-Cloro-1H-indazol-3-il)-7-metoxi-6- ((tetrahidro-2H-pirán-4-il)sulfonyl)quinolin-4- amina	473	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,67 - 1,75 (m, 4 H) 3,34-3,42 (m, 2 H) 3,79 - 3,89 (m, 1H) 3,90 - 3,98 (m, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 7,14 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 5,56 Hz, 1H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,83 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 8,56 (d, J = 5,31 Hz, 1H) 9,10 (s, 1H) 10,02 (s, 1H) 13,30 (s, 1H)	B
50		6-(terc-butilsulfonyl)-N-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)- 7-metoxiquinolin-4-amina	429	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) Desplazamiento: 13,47 (s a, 1H), 10,05 (s a, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,43 - 8,56 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,25 (dd, J = 7,71, 11,49 Hz, 1H), 7,01 - 7,14 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)	A

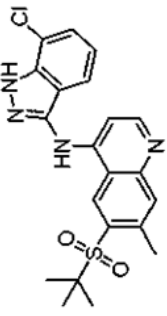
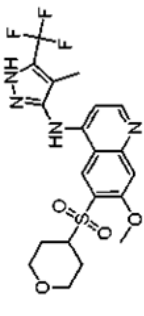
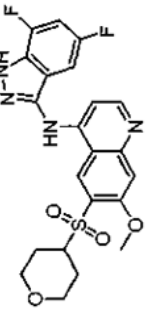
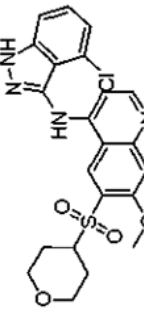
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapas 1 Procedimiento
51		6-(terc-butilsulfonil)-N-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina	447	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,08-13,89 (m, 1H), 9,96 (s a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,07 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)	A
52		6-(terc-butilsulfonil)-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina	447	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,50 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 3,92, 8,72 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,09 - 7,32 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)	A
53		6-(terc-butilsulfonil)-N-(7-cloro-1H-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina	445	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,35 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,41 - 7,58 (m, 2H), 7,07 - 7,20 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)	A
54		6-(terc-butilsulfonil)-7-metoxi-N-(5-metoxi-1H-indazol-3-il)quinolin-4-amina	441	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 12,75 (s, 1H), 9,97 (s a, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,47 (s a, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 6,99 - 7,11 (m, 2H), 6,83 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	A

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapas 1 Procedi- miento
55		6-(terc-butilsulfonil)-N-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina	413	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,43 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,58, 11,37 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 4,55, 7,83 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	A
56		6-(terc-butilsulfonil)-N-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina	431	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,58 (s a, 1H), 10,00 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,83 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	A
57		6-(terc-butilsulfonil)-N-(5-metoxi-1H-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina	425	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 12,78 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,40, 8,97 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,35 (s, 9H)	A
58		6-(terc-butilsulfonil)-N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina	431	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 9,12 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,58 (dd, J = 3,92, 8,72 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 6,69, 8,91, 10,67 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,33 (s, 9H)	A

(continuación)

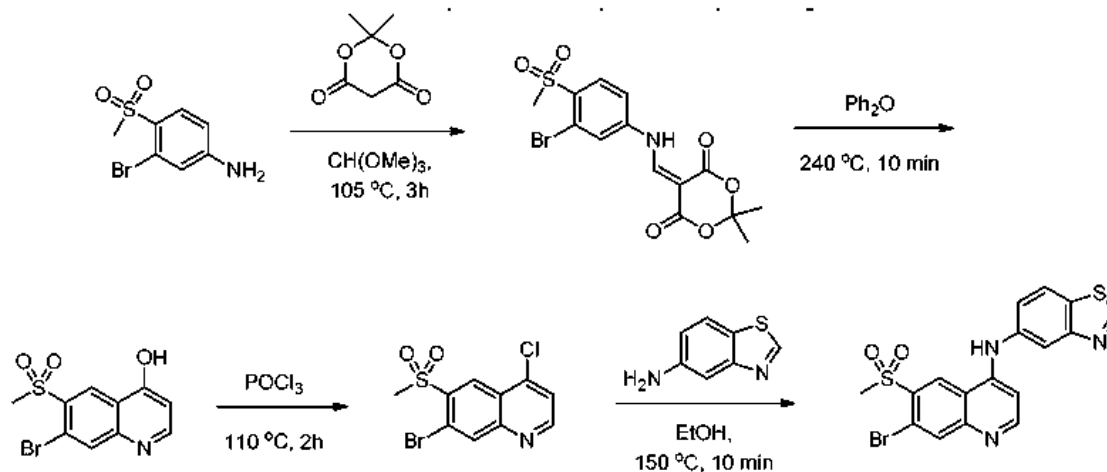
Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapa 1 Procedimiento
59		6-(terc-butilsulfonil)-N-(7-cloro-1H-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina	429	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 9,13 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	A
60		7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	471	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,70 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,39-7,57 (m, 1H), 6,19 (s a, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,90 - 3,99 (m, 2H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,61 - 1,77 (m, 4H)	B
61		N-(5,7-difluoro-1H-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	475	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,40 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,21 (d, J = 5,31 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,89 - 4,00 (m, 2H), 3,77 - 3,89 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 2H), 1,65 - 1,76 (m, 4H)	B
62		N-(4-cloro-1H-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	473	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,26 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,38 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,89 - 3,98 (m, 2H), 3,75 - 3,88 (m, 1H), 3,37 (d, J = 3,03 Hz, 2H), 1,63 - 1,77 (m, 4H)	B

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN	Etapas 1 Procedi- miento
63		N-(6-cloro-1H-indazol-3-yl)-7-metoxi-6- ((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4- amina	473	RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d6) Desplazamiento: 12,89 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,59 - 7,61 (m, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,35 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,64, 8,72 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,90 - 3,97 (m, 2H), 3,79 - 3,88 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 2H), 1,62 - 1,75 (m, 4H)	B
64		N-(6,7-difluoro-1H-indazol-3-yl)-7-metoxi-6- ((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4- amina	475	RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d6) Desplazamiento: 12,79-13,69 (m, 1H), 9,92 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 1H), 7,05-7,23 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,94 (d, J = 10,86 Hz, 2H), 3,77 - 3,89 (m, 1H), 3,29 - 3,40 (m, 2H), 1,62 - 1,76 (m, 4H)	B
65		7-metoxi-N-(5-metoxi-1H-indazol-3-yl)-6- ((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4- amina	469	NA	B

Ejemplo 66

N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina



5 Etapa 1: 5-([3-bromo-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona: una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,7 g, 12 mmol) y ortoformiato de trimetilo (24 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, momento en el que se añadió 3-bromo-4-(metilsulfonyl)anilina (3 g, 12 mmol). La reacción se agitó a 105 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH y se secó para proporcionar 5-([3-bromo-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3,5 g, 8,66 mmol, 72,2 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,31 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 1,69 (s, 6 H). MS (m/z) 404, 406 (M+H).

10 Etapa 2: 7-bromo-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinol: a un matraz de 3 bocas que contenía difenil éter (17 ml) a 240 °C se añadió 5-([3-bromo-4-(metilsulfonyl)fenil]amino)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3,5 g, 8,6 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con hexanos y se filtró. El producto en bruto se disolvió en DCM, se cargó en seco sobre sílice, y se purificó por cromatografía en columna (Biotage, 0-20 % de MeOH, EtOAc). Las fracciones deseadas se concentraron para producir 7-bromo-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinol (800 mg, 2,7 mmol, 31 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,09 (s a, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,92 - 8,10 (m, 2 H), 6,18 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,40 (s, 3 H). MS (m/z) 302, 304 (M+H).

15 Etapa 3: 7-bromo-4-cloro-6-(metilsulfonyl)quinolina: una mezcla de 7-bromo-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinol (800 mg, 2,65 mmol) y oxicloruro de fósforo (12,300 ml, 132 mmol) se calentó a 110 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró hasta sequedad. El residuo se trató cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que se neutralizó la totalidad del residual POCl₃. La mezcla se filtró y el precipitado se secó y se aisló para proporcionar 7-bromo-4-cloro-6-(metilsulfonyl)quinolina (690 mg, 2,1 mmol, 81 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,07 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H). MS (m/z) 320, 322 (M+H).

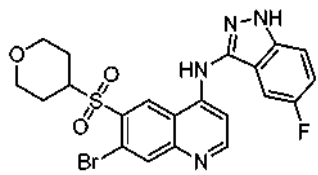
20 Etapa 4: N-1,3-benzotiazol-5-il-7-bromo-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina: se combinaron 7-bromo-4-cloro-6-(metilsulfonyl)quinolina (500 mg, 1,6 mmol), 1,3-benzotiazol-5-amina (234 mg, 1,56 mmol) y EtOH (3,1 ml) y se calentaron en un microondas a 150 °C durante 10 min. La reacción se concentró hasta sequedad para proporcionar N-1,3-benzotiazol-5-il-7-bromo-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina en forma de la sal HCl con rendimiento cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,69 (s a, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 8,54 - 8,63 (m, 2 H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H). MS (m/z) 434, 436 (M+H).

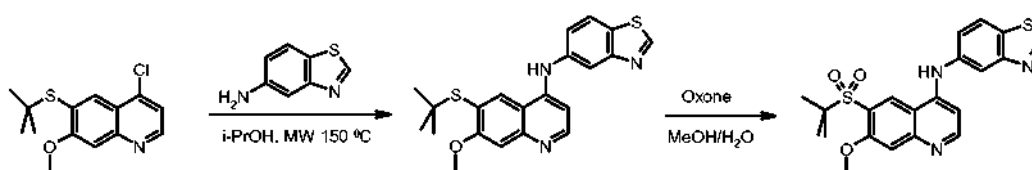
25 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de la misma forma que el ejemplo anterior usando la quinolina apropiada de las preparaciones anteriores y/o materiales disponibles en el mercado.

35

Ej.	Estructura	Nombre	MS(M+H) ⁺	RMN
67		7-bromo-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina, 2 Sal de ácido trifluoroacético	465	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,73 (s a, 1 H), 11,43 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 8,62 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1H), 6,85 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,82 - 4,05 (m, 3 H), 3,23 - 3,45 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H), 1,67 - 1,81 (m, 4 H)
68		7-bromo-6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)quinolin-4-amina, (2 Sal de ácido trifluoroacético)	437	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,58 - 12,89 (m, 1 H), 11,50 (s a, 1 H), 9,40 (s a, 1H), 8,61 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H)
69		7-bromo-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina	519, 521	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,75 (s a, 1H), 9,66 - 10,04 (m, 1H), 8,99 - 9,37 (m, 1H), 8,49 - 8,85 (m, 1H), 8,27 - 8,45 (m, 1H), 6,36 (s a, 1H), 3,84 - 4,13 (m, 4H),
				3,22 - 3,52 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,74 (d, J = 2,78 Hz, 4H)
70		7-bromo-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)quinolin-4-amina	423	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) Desplazamiento: 12,25 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,41 - 8,62 (m, 1H), 8,15 - 8,37 (m, 1H), 6,50 - 6,77 (m, 1H), 3,81 - 3,97 (m, 1H), 2,18 (s a, 3H), 1,78 (s a, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
71		7-bromo-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)quinolin-4-amina	463	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) Desplazamiento: 9,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,43 - 7,61 (m, 2H), 7,19 - 7,35 (m, 2H), 3,86 - 4,00 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS(M+H) ⁺	RMN
72		7-bromo-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-yl)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)sulfonyl)quinolin-4-amina	505	NA

Ejemplo 73*N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina

5

Etapa 1. *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina: se irradiaron 4-cloro-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)quinolina (0,20 g, 0,66 mmol) y 1,3-benzotiazol-5-amina (0,10 g, 0,66 mmol) en isopropanol (2 ml) con microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró, se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-50 % de EtOAc/Hexano, 0-5 % de MeOH/DCM) para producir *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina (0,26 g, 0,67 mmol, 94 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,28 (s, 9H), 3,93 (s, 3H), 6,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6 Hz, 2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,42 (s, 1H). MS (m/z) 396 (M+H⁺).

10

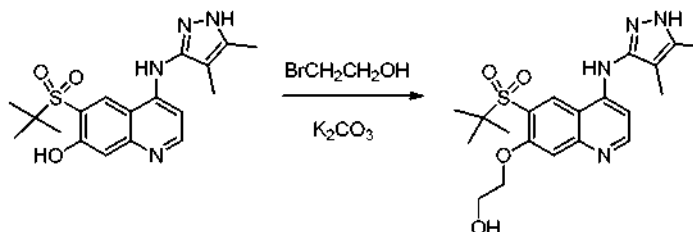
Etapa 2. *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina: se agitaron *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)tio]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina (0,14 g, 0,34 mmol) y Oxone (0,32 g, 0,52 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y la torta se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, se disolvió en dimetilsulfóxido, se purificó por HPLC en fase inversa (columna Waters SunFire Prep C18 OBD 5 mm, 30 x 100 mm, 20-30 % de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1 %, 40 ml/min, 10 min) para producir la sal de ácido trifluoroacético. La sal se basificó con carbonato sódico saturado y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se secó al vacío para producir *N*-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina (0,040 g, 0,091 mmol, 26,6 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,32 (s, 9H), 3,98 (s, 3H), 6,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6 Hz, 2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,69 (s, 1H). MS (m/z) 428 (M+H⁺).

15

20

Ejemplo 74

2-((6-(terc-Butilsulfonyl)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etanol



30

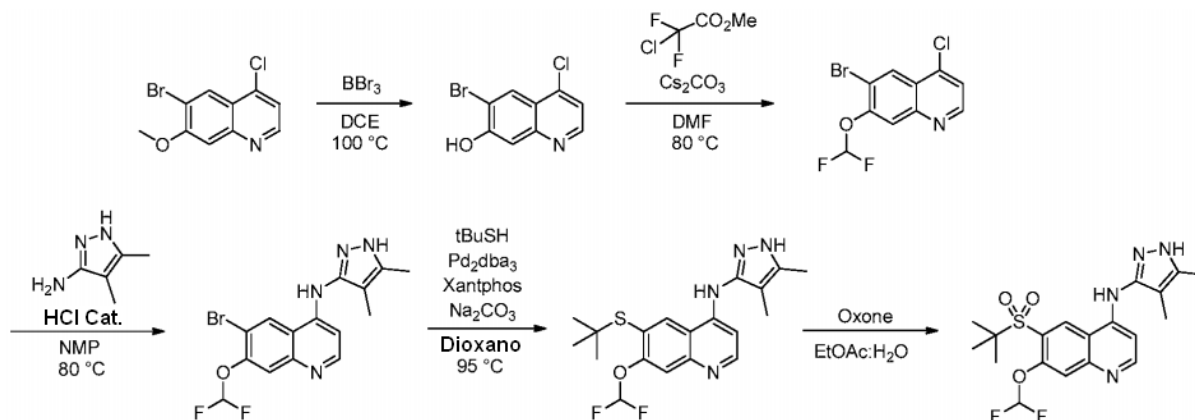
35

Una suspensión de 6-(terc-butilsulfonyl)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-ol (50,0 mg, 0,134 mmol) y carbonato potásico (55,4 mg, 0,401 mmol) en DMF (0,65 ml) se agitó 2 min antes de añadir 2-bromoetanol (47,3 μl, 0,668 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla de reacción en bruto se filtró y el residuo se purificó por cromatografía Gilson en fase inversa (6 % a 75 % de TFA al 0,1 % en MeCN en TFA al 0,1 % en agua; columna Waters Sunfire 5 μm 30 x 150 mm). Las fracciones recogidas se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etanol (15,6 mg, 22 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (METANOL-*d*4) δ ppm 9,23 (s a, 1H), 8,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 5,1, 4,3 Hz, 2H), 2,33

(s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (m/z) 418, 419 M+H⁺).

Ejemplo 75

6-(*tert*-Butilsulfonyl)-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il) quinolin-4-amina



5 Etapa 1. 6-Bromo-4-cloroquinolin-7-ol: se recogió 6-bromo-4-cloro-7-metoxiquinolona (5 g, 18,4 mmol) en DCE (15 ml) antes de añadir BBr₃ (5,20 ml, 55,0 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a continuación a 100 °C a través de microondas durante 2 horas. La reacción se pipeteó cuidadosamente en MeOH en agitación. A continuación, la suspensión se concentró. A continuación, se recogió en 50 ml de MeOH y se filtró. La torta se aclaró con MeOH una vez y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,82 g, 99 %). MS (m/z): 258, 260 (M+H⁺).

10 Etapa 2. 6-Bromo-4-cloro-7-(difluorometoxi)quinolina: a una solución en DMF (15 ml) de 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol (3 g, 11,6 mmol) se añadió carbonato de cesio (11,34 g, 34,8 mmol). Después de 30 min, se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (2,5 ml, 23,2 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Se enfrió a ta y se concentró. El residuo se suspendió en DCM y se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo claro (750 mg, 20 %). MS (m/z): 308, 310 (M+H⁺).

15 Etapa 3. 6-Bromo-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina: se recogieron 6-bromo-4-cloro-7-(difluorometoxi)quinolina (750 mg, 2,4 mmol) y 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (270 mg, 2,4 mmol) en NMP (5 ml) antes de añadir 2 gotas de HCl conc. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche antes de concentrarse. El residuo se suspendió a continuación en 5 ml de DCM, se sometió a ultrasonidos, y se filtró. El sólido se lavó con DCM y se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (820 mg, 84 %). MS (m/z): 383, 385 (M+H⁺).

20 Etapa 4. 6-(*tert*-Butiltio)-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina: se añadieron a un vial 6-bromo-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina (410 mg, 1,07 mmol), Pd₂dba₃ (98 mg, 0,11 mmol), Xantphos (61,9 mg, 0,11 mmol) y carbonato sódico (284 mg, 2,67 mmol) antes de evacuar y rellenar nuevamente el vial con nitrógeno. A continuación se añadió 1,4-dioxano (5000 µl) seguido de *t*-butiltiol (133 µl, 1,18 mmol). La reacción se calentó a continuación a 95 °C durante una noche. El calentamiento adicional en un microondas durante 30 min a 120 °C permitió que la reacción llegara a la finalización. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo-pardo (430 mg, 97 %). MS (m/z): 393 (M+H⁺).

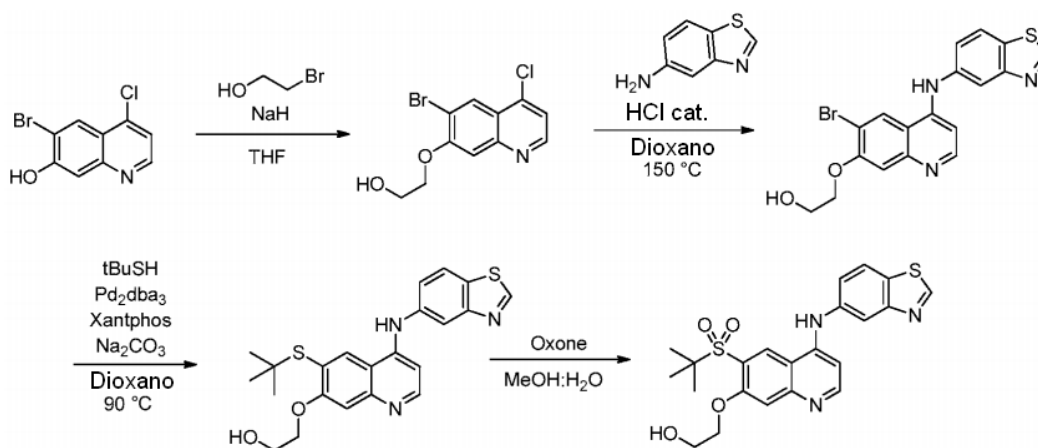
30 Etapa 5. 6-(*tert*-Butilsulfonyl)-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina: se recogió 6-(*tert*-butiltio)-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina (430 mg, 1,10 mmol) en EtOAc (6 ml) y agua (6 ml) antes de añadir Oxone (775 mg, 1,26 mmol) y la reacción se agitó a ta durante el fin de semana. La reacción se concentró. El residuo se disolvió a continuación en DMSO:MeOH (5 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa, y se purificó por HPLC en fase inversa. El material purificado se disolvió en MeOH y se convirtió en la base libre usando una resina de MP-carbonato. Después de dejar que la mezcla reposara sobre la resina durante una noche, la resina se retiró por filtración, y se aclaró con MeOH. A continuación, el filtrado se concentró para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (164 mg, 32 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,51 (s a, 1H), 10,44 (s a, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,55 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (t, J = 73 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); MS (m/z): 425 (M+H⁺).

40 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de la misma forma que el ejemplo anterior.

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN
76		7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina	453	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) Desplazamiento: 12,30 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 3,62 - 3,76 (m, 1H), 3,28 - 3,40 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,66 - 1,78 (m, 4H)

Ejemplo 77

2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonyl)quinolin-7-il)oxi)etanol



5

Etapa 1. 2-((6-Bromo-4-cloroquinolin-7-il)oxi)etanol: a una solución en THF (20 ml) de 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol (1000 mg, 3,87 mmol) se añadió NaH (232 mg, 5,80 mmol, 60 % en aceite mineral) a ta. La mezcla se agitó durante 30 min antes de añadir 2-bromoetanol (0,33 ml, 4,64 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. A continuación se enfrió y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (970 mg, 83 %). MS (m/z): 302, 304 (M+H⁺).

10

Etapa 2. 2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-bromoquinolin-7-il)oxi)etanol: se combinaron 2-((6-bromo-4-cloroquinolin-7-il)oxi)etanol (0,97 g, 3,21 mmol), benzo[d]tiazol-5-amina (0,58 g, 3,85 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), y 2 gotas de HCl conc. y se calentaron a 150 °C durante 30 min mediante microondas. Se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (560 mg, 40 %). MS (m/z): 416, 418 (M+H⁺).

15

Etapa 3. 2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butiltio)quinolin-7-il)oxi)etanol: se añadieron a un vial 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-bromoquinolin-7-il)oxi)etanol (100 mg, 0,24 mmol), Pd₂dba₃ (22 mg, 0,02 mmol), Xantphos (14 mg, 0,02 mmol) y carbonato sódico (64 mg, 0,60 mmol). El vial se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno tres veces antes de añadir 1,4-dioxano (1 ml) y a continuación *terc*-butiltiol (30 µl, 0,26 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante una noche. Se enfrió a ta y se inactivó con 2 ml de NH₄Cl sat. ac. La mezcla se extrajo usando EtOAc (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron. A continuación se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida que proporcionó el producto en forma de una película de color amarillo (90 mg, 84). MS (m/z): 426,1 (M+H⁺).

20

Etapa 4. 2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonyl)quinolin-7-il)oxi)etanol: se disolvió 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butiltio)quinolin-7-il)oxi)etanol (90 mg, 0,21 mmol) en MeOH (3 ml) antes de añadir agua (3 ml) y a continuación Oxone (130 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se concentró y el residuo se recogió en 2 ml de DMSO:MeOH 1:1, se filtró a través de un filtro de jeringa, y se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 43 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,83 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J =

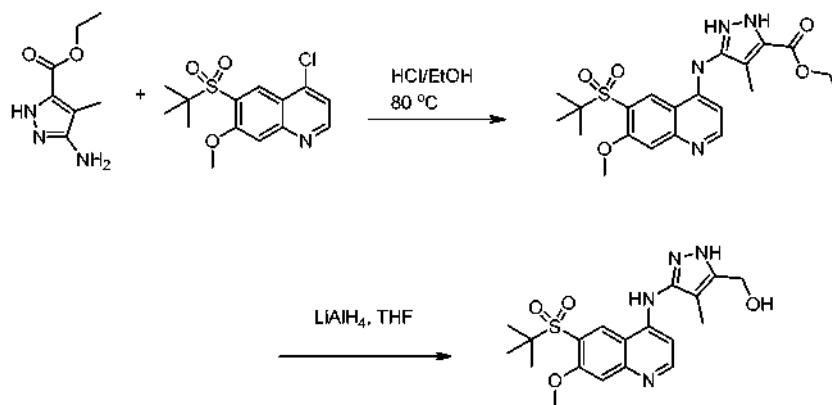
25

30

1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,25 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,82 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 1,35 (s, 9H); MS (m/z): 458 (M+H⁺).

Ejemplo 78

(3-((6-(terc-Butilsulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metil-1H-pirazol-5-il)metanol



5

Etapa 1: 3-[[6-[(1,1-dimeteil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinil]amino]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, clorhidrato: se disolvieron 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-7-metoxiquinolona (420 mg, 1,338 mmol) y 3-amino-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (249 mg, 1,472 mmol) en EtOH con dos gotas de HCl (4 M en dioxano) añadidas, y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h seguido de enfriamiento posterior a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH, y se secó con aire para dar 3-((6-(terc-butilsulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, clorhidrato (586 mg, 1,213 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,31 - 1,38 (m, 12 H) 2,13 (s, 3 H) 4,04 (s, 3 H) 4,37 (c, $J = 7,07$ Hz, 2 H) 6,62 (d, $J = 6,82$ Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,55 (d, $J = 7,07$ Hz, 1 H) 9,24 (s a, 1 H) 11,33 (s a, 1 H) 14,10 (s a, 1 H) 14,76 (s a, 1 H); MS (m/z) 447 (M+H⁺).

10

15

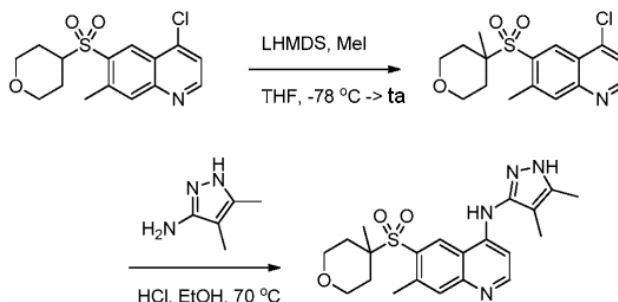
Etapa 2: (3-((6-(terc-Butilsulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metil-1H-pirazol-5-il)metanol: se suspendió 3-((6-(terc-butilsulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, clorhidrato (100 mg, 0,207 mmol) en THF (2 ml) y se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 0,518 ml, 0,518 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de inactivarse secuencialmente con agua (0,1 ml), NaOH (2 N, 0,1 ml), y NH₄Cl (sat., 0,4 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron antes de purificarse en un equipo ISCO (columna de gel de sílice, 10 g) usando un 10-20 % de (hidróxido de amonio al 10 % en IPA) en EtOAc para proporcionar el producto deseado (3-((6-(terc-butilsulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metil-1H-pirazol-5-il)metanol en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, 0,040 mmol, 19,11 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 1,32 (s, 9 H) 1,84 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,48 (d, $J = 5,31$ Hz, 2 H) 5,21 (t, $J = 5,56$ Hz, 1 H) 6,41 (d, $J = 5,56$ Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 8,41 (d, $J = 5,56$ Hz, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,36 (s a, 1 H) 12,48 (s a, 1 H); MS (m/z) 405 (M+H⁺).

20

25

Ejemplo 79

N-(4,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina



30

Etapa 1: 4-cloro-7-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolina: a un RBF secado al horno se añadieron 4-cloro-7-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolina (450 mg, 1,381 mmol) y THF (18 ml). La solución se enfrió a - 78 °C y se añadió LHMDS (4,14 ml, 4,14 mmol). Después de 15 min, se añadió yoduro de metilo (0,345 ml, 5,52 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta durante 2 h. Se añadió cloruro de amonio saturado y la

reacción se extrajo con DCM (2 x), se lavó con solución salina saturada (1 x) y se cargó en seco sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage SP-1 0-15 % de MeOH/EtOAc, columna de 50 g) para proporcionar 4-cloro-7-metil-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolina (125 mg, 0,305 mmol, 22,10 % de rendimiento) que qué era solo un 83 % pura, pero se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina: una mezcla de 4-cloro-7-metil-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolina (50 mg, 0,122 mmol) y 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (16,29 mg, 0,147 mmol) en EtOH (1221 μ l) se trató con 1 gota de HCl conc. (0,122 mmol) y se calentó a 70 °C durante 3 d. La reacción se diluyó con agua y DMSO, se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa (10-60 % de acetonitrilo/agua con 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta sequedad y el aceite resultante se trató con EtOAc/hexano y se concentró hasta sequedad para proporcionar N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina, 2 Sal de ácido trifluoroacético (10 mg, 0,016 mmol, 12,74 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,25 (s a, 1 H), 12,71 (s a, 1 H), 11,28 (s a, 1 H), 9,23 (s a, 1 H), 8,56 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 6,74 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,84 (dd, J = 11,6, 4,3 Hz, 2 H), 3,44 - 3,53 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,01 - 2,18 (m, 2 H), 1,85 (s, 3 H), 1,36 - 1,56 (m, 5 H). MS (m/z) 415.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de la misma forma que el ejemplo anterior.

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN
80		N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	455	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) Desplazamiento: 13,00 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 11,5, 4,2 Hz, 2 H), 3,39 - 3,53 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,12 (s a, 2 H), 1,38 - 1,55 (m, 5 H)
81		N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-etil-6-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina	429	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) Desplazamiento: 12,30 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 6,50 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,82 (dd, J = 11,7, 4,4 Hz, 2 H), 3,44 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,15 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,08 (td, J = 12,7, 4,9 Hz, 2 H), 1,78 (s, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 5 H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN
82		7-etil-N-(5-fluoro-1H-indazol-3-il)-6-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina	469	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,00 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 9,1, 4,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 2H), 3,19 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,08 (s a, 2 H), 1,43 (s, 5 H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)
83		N-(7-cloro-1H-indazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina	471	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) Desplazamiento: 13,40 (s a, 1 H), 10,13 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,60 (s a, 1 H), 7,92 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (s, 1 H), 7,08 - 7,26 (m, 2 H), 3,77 - 3,91 (m, 2 H), 3,40 - 3,53 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,08 - 2,17 (m, 2 H), 1,39 - 1,53 (m, 5 H)

Composiciones farmacéuticas

Ejemplo A

- 5 Se preparan comprimidos usando procedimientos convencionales y se formulan como sigue a continuación:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto del Ejemplo 1	5 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Lactosa	100 mg
Almidón glicolato sódico	30 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	237 mg

Ejemplo B

Se preparan cápsulas usando procedimientos convencionales y se formulan como sigue continuación:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto del Ejemplo 3	15 mg
Almidón	178 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	195 mg

Ensayo biológico:

Se desarrolló un ensayo de unión basado en polarización fluorescente para cuantificar la interacción de los nuevos compuestos de ensayo al bolsillo de unión de ATP de RIPK2, por competición con un ligando competitivo de ATP marcado fluorescentemente. Se purificó RIPK2 marcada con FLAG His de longitud completa a partir de un sistema de expresión de Baculovirus y se usó a una concentración final de ensayo de dos veces la KD aparente. Se usó un ligando marcado con fluorescencia (ácido 5-({2-({3-({4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-2-pirimidinil)amino}fenil]carbonil)amino}etil)amino}carbonil)-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzoico, preparado como se describe en el documento de Patente WO2011/120025) a una concentración final de ensayo de 5 nM. Tanto la enzima como el ligando se prepararon en soluciones en HEPES 50 mM a pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, y CHAPS 1 mM. Los compuestos de ensayo se prepararon en DMSO al 100 % y se dispensaron 100 nl a los pocillos individuales de una placa de múltiples pocillos. A continuación, se añadieron 5 ul de RIPK2 a los compuestos de ensayo a dos veces la concentración final de ensayo, y se incubaron a ta durante 10 minutos. Después de la incubación, se añadieron a la reacción 5 ul de solución de ligando marcada con fluorescencia, a dos veces la concentración final de ensayo, y se incubaron a ta durante al menos 10 minutos. Finalmente, las muestras se leyeron en un instrumento capaz de medir polarización fluorescente. La inhibición del compuesto de ensayo se expresó como el porcentaje (%) de inhibición de los controles de ensayo internos.

Para los experimentos de concentración/respuesta a dosis, se ajustaron datos normalizados y se determinaron los valores de pCl₅₀ usando técnicas convencionales. Los valores de pCl₅₀ se promediaron para determinar un valor medio, para un mínimo de 2 experimentos.

Según se determinó usando el procedimiento anterior, los compuestos de los Ejemplos 1-83 exhibieron un valor de pCl₅₀ entre 5,0 y 9,0 por ejemplo, por ejemplo, los compuestos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 74 inhibieron RIP2 quinasa en el procedimiento anterior con un valor medio de pCl₅₀ de 8,2 y 8,6, respectivamente.

Preparación de RIPK2 marcada con FLAG His:

Se adquirió ADNc de RIPK2 (serina-treonina quinasa 2 de interacción con receptores) humana de longitud completa en Invitrogen (Carlsbad, California, USA, Clon ID:IOH6368, RIPK2-pENTR 221). Se usó clonación Gateway[®] LR para recombinar in sitio específico RIPK2 corriente abajo de un FLAG-6His N-terminal contenido dentro del vector de destino pDEST8-FLAG-His6 de acuerdo con el protocolo descrito por Invitrogen. La transfección en células de insecto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se realizó usando Cellfectin[®] (Invitrogen), de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Se cultivaron células Sf9 en medio de cultivo Excell 420 (SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, US; Andover, Hampshire UK) a 27 °C, 80 rpm en un frasco en agitación hasta que se consiguió un volumen suficiente para inocular en un biorreactor. Las células se cultivaron en un biorreactor de 50 litros de volumen de trabajo (Applikon, Foster City, California, US; Schiedam, Países Bajos) a 27 °C, 30 % de oxígeno disuelto y una tasa de agitación de 60-140 rpm hasta que se consiguió el volumen requerido con una concentración celular de aproximadamente 3,7x10⁶ células/ml. Las células de insecto se infectaron con Baculovirus con una multiplicidad de infección (MOI) de 12,7. El cultivo se continuó durante una fase de expresión de 43 horas. Las células infectadas se retiraron del medio de cultivo por centrifugación a 2500g usando una centrifuga continua Viafuge (Carr) a un caudal de 80 litros/hora. El sedimento de celular se congeló inmediatamente y se suministró posteriormente para purificación.

Procedimiento de purificación I: se resuspendieron 9,83 x 10¹⁰ células de insecto en 1,4 l de tampón de lisis (Tris 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, NaF 0,5 mM, Triton X-100 al 0,1 %, 1 ml/litro de Conjunto III de Cóctel Inhibidor de Proteasa (disponible en EMD Group; CalBiochem/Merck Biosciences, Gibbstown, New Jersey, US; Damstadt, Alemania)) y se procesaron por homogeneización sobre hielo. La suspensión se clarificó a continuación por centrifugación a 47.900g durante 2 horas, a 4 °C. El lisado se decantó del sedimento insoluble y se cargó con un caudal lineal de 16 cm/h sobre una columna de afinidad de FLAG-M2 de 55 ml (2,6 x 10,4 cm) que se había equilibrado previamente con 10 volúmenes de columna de tampón A (Tris 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, NaF 0,5 mM, 1 ml/litro de Conjunto III de Cóctel Inhibidor de Proteasa). La columna se lavó a continuación con 15 volúmenes de columna de tampón A, y se eluyó con 6 volúmenes de columna de tampón B (tampón A + 150 µg/ml de péptido FLAG 3X) con un caudal lineal de 57 cm/h. Las fracciones identificadas por SDS-PAGE que contenían la proteína de interés se dializaron para retirar el péptido FLAG 3X de la preparación frente a 5 l de Tampón A (no conteniendo el Cóctel Inhibidor de Proteasa) durante una noche, usando SnakeSkin Pleated Dialysis Tubing MWCO de 10 kDa. El procedimiento de purificación produjo 11,3 mg de proteína total, con la RIPK2 presente con un 40 % pureza mediante barrido por densitometría en gel, e identidad confirmada mediante huella peptídica. Las proteínas contaminantes principales en la preparación se identificaron como especies degradadas de peso molecular inferior de RIPK2.

Procedimiento de purificación II: se congelaron 100 g de células (fermentación a escala de 10 litros), se descongelaron, y se resuspendieron en 1 l de tampón de lisis (Tris HCl 50 mM a pH 7,5, NaCl 250 mM, TCEP 0,1 mM, 3 ml de cóctel inhibidor de Proteasa) y se lisaron una vez por homogeneización a alta presión a 10.000 psi (69 MPa) (Avestin). La suspensión se clarificó a continuación por centrifugación a 35.000g durante 45 minutos a 4 °C. El sobrenadante se recogió por centrifugación y se incubó con 5 ml de resina anti-FLAG-M2 que se había

5 equilibrado previamente con tampón A (Tris HCl 50 mM a pH 7,5, NaCl 250 mM, TCEP 0,1 mM). Después de la unión de proteínas a 4 °C durante 1 hora, la resina se empaquetó en dos columnas desechables de 25 ml. Cada columna se lavó con 25 ml de tampón A y se eluyó con 10 ml (tampón A + 200 ug/ml de péptido Flag). La mezcla de elución se concentró hasta 1 ml y se aplicó a una columna de fraccionamiento Superdex 200 (16/60). Las fracciones que contenían RIPK2 de longitud completa se recogieron de acuerdo con los resultados de análisis por SDS-PAGE. El procedimiento de purificación produjo 1,36 mg/l de proteína RIPK2 con un 80 % de pureza y la identidad se confirmó mediante huella peptídica.

Ensayo biológico *in vivo*

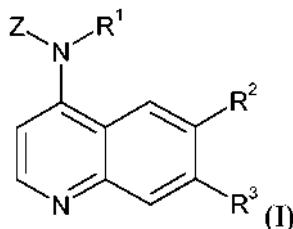
10 La eficacia de los inhibidores de RIP2 también se puede evaluar *in vivo* en roedores. Se ha mostrado que la administración intraperitoneal (*i.p.*) o intravenosa (*i.v.*) de L18-MDP en ratones induce una respuesta inflamatoria a través de la activación de la ruta de señalización de NOD2 (Rosenweig, H. L., y col. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536). El nivel de la respuesta inflamatoria en los ratones/ratas tratados con L18-MDP se monitoriza usando técnicas convencionales midiendo los aumentos en los niveles de citoquinas (IL8, TNF α , IL6 e iL-1 β) en suero y/o fluido de lavado peritoneal y midiendo la afluencia de neutrófilos al espacio peritoneal (cuando L18-MDP se dosifica *i.p.*). La inhibición de la respuesta inflamatoria inducida por L18-MDP en los roedores tratados se puede mostrar dosificando previamente por vía oral compuestos seleccionados de la presente invención, y a continuación midiendo y comparando los niveles de citoquinas (IL8, TNF α , IL6 e iL-1 β) en suero y/o fluido de lavado peritoneal y la afluencia de neutrófilos al espacio peritoneal (cuando L18-MDP se dosifica *i.p.*) usando técnicas convencionales.

20 Por ejemplo, se dosificaron previamente por vía oral ratas (8 ratas/grupo de dosis para cada compuesto de ensayo o control) con el compuesto del Ejemplo 1 de 0,01 a 30 mg/kg, el compuesto del Ejemplo 5 de 0,01 a 10 mg/kg y un compuesto usado como control positivo (prednisolona y un compuesto de referencia, para el Ejemplo 1 y el Ejemplo 5, respectivamente), seguido de dosificación con L18-MDP (50 μ g/rata) 0,25 horas después de la dosificación previa. Los niveles de citoquinas combinadas (IL8, TNF α , IL6 e iL-1 β) de las muestras de sangre completa extraídas de las ratas de este estudio se midieron usando una detección basada en anticuerpo (plataforma Meso-Scale Discovery). La respuesta de citoquinas combinadas se calculó como la respuesta promediada por las 4 citoquinas medidas con respecto a la respuesta observada en los ratones tratados con vehículo (L18-MDP), y se representa en las Figuras 1 y 2 como el valor medio \pm desviación estándar del valor medio (n = 8 ratas/grupo).

30 Además, se dosificaron previamente por vía oral el compuesto de 0,003 a 3 mg/kg del Ejemplo 23, de 0,03 a 30 mg/kg del compuesto del Ejemplo 31, y un compuesto de referencia usado como control positivo en ratas (8 ratas/grupo de dosificación para cada compuesto de ensayo o control), seguido de dosificación con L18-MDP (50 μ g/rata) o vehículo 0,25 horas después de la dosificación previa. Los niveles de citoquinas (IL8) de las muestras de sangre completa extraídas de las ratas de este estudio se midieron usando una detección basada en anticuerpo (plataforma Meso-Scale Discovery). La respuesta de las citoquinas se calculó como el porcentaje con respecto a la respuesta observada en los ratones tratados con vehículo, y se representa en las Figuras 3 y 4 como el valor medio \pm desviación estándar del valor medio (n = 8 ratas/grupo).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que:

- 5 R^1 es H, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-CO$ (alquilo C_1-C_4) o (alquilo C_1-C_4);
 R^2 es $-SOR^a$ o $-SO_2R^a$, en las que R^a es un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo de 4-7 miembros, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido en el que:
dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados cada uno
independientemente entre el grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alcoxi (C_2-C_6),
10 $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo (C_1-C_4), $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-NHC(=O)$ (alquilo C_1-C_4),
 $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4)($C=O$)(alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4),
 $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4)(SO_2 (alquilo C_1-C_4)), amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y (fenil)(alquil C_1-C_4)amino-, en el que dicho cicloalquilo C_3-C_7 , fenilo, (fenil)(alquil C_1-C_4)amino-, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, alquilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),
dicho cicloalquilo (C_3-C_7) o heterocicloalquilo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos
20 seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, hidroxilo, amino, (alquil C_1-C_4)amino-, (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-, alquilo (C_1-C_4), fenilalquil (C_1-C_4)-, hidroxialquil (C_1-C_4)-, oxo, alcoxi (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4)alcoxi (C_2-C_4)-, y
dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados cada uno
independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, hidroxilo, amino, alquilo (C_1-C_4), fenilalquil
25 (C_1-C_4)-, hidroxialquil (C_1-C_4)- y alcoxi (C_1-C_4),
y en el que dicho heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 9-10 miembros, y cualquiera de dicho heterocicloalquilo de 4-7 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S, cualquiera de dicho heteroarilo de 5-6 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S y contiene además opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno, y cualquiera de dicho heteroarilo de 9-10 miembros contiene un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S y contiene además opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno;
 R^3 es halógeno, hidroxilo, alquil (C_1-C_4)-, alcoxi (C_1-C_4)-, haloalquil (C_1-C_4)-, haloalcoxi (C_1-C_4)-, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_6)-, haloalcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_6)-, alcoxi (C_1-C_4)alcoxi (C_2-C_6)-, haloalcoxi (C_1-C_4)alcoxi (C_2-C_6)-, hidroxialquil (C_1-C_4)-, hidroxialcoxi (C_2-C_6)-, cianoalquil (C_1-C_4)-, cianoalcoxi (C_2-C_6)- o cicloalcoxi (C_3-C_6)-, en el que el haloalquil (C_1-C_4)-, haloalcoxi (C_1-C_4)-, haloalcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_6)- o haloalcoxi (C_1-C_4)alcoxi (C_2-C_6)- contiene 2 o 3 átomos de halo y en el que el resto cicloalquilo (C_3-C_6) del grupo cicloalcoxi (C_3-C_6)-, está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_4)alcoxi (C_2-C_6);

Z es fenilo o arilalquil (C_1-C_4)-, sustituido con R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , en el que:

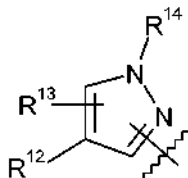
- 40 R^4 es H, halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fenoxi, fenilalcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, hidroxialquil (C_1-C_4)- o aminocarbonilo, en el que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C_1-C_4)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $-CF_3$, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4); y
45 cada uno de R^5 , R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, hidroxialquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4); o

Z es fenilo sustituido con R^8 , R^9 y R^{10} , en el que:

- 50 R^8 y R^9 se sitúan en átomos adyacentes y tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, grupo heterocíclico de 5 miembros que está sustituido con R^{11} ;

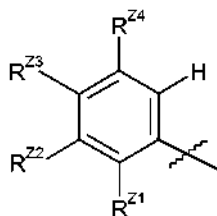
5 en el que uno de R¹⁰ o R¹¹ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, en los que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y el otro de R¹⁰ o R¹¹ es H, hidroxilo, halógeno, haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

Z es pirazolilo, teniendo la fórmula:



10 en la que:
 R¹² es metilo o trifluorometilo (-CH₃ o -CF₃);
 R¹³ es H, metilo, hidroximetilo o trifluorometilo (-CH₃, -CH₂OH o -CF₃);
 R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₃); o
 R¹² y R¹³, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con R¹⁵ y R¹⁶, en la que el anillo heterocíclico contiene 1 átomo de nitrógeno;
 15 en la que R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- y aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);
 20 con la condición de que el compuesto no sea N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-[(2-metoxietil)sulfinil]-4-quinolinamina o 3-[[7-bromo-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinil]amino]-4-metil-fenol; o una sal del mismo.

2. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es fenilo, teniendo la fórmula:



25 en la que:
 R²¹ es H, halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
 R²² es H, halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄);
 30 R²³ es H, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fenoxi, fenilalcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquil (C₁-C₄)- o aminocarbonilo, en la que el resto fenilo de dicho fenoxi o fenilalcoxi (C₁-C₄)- está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -CF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄); y
 R²⁴ es hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o
 35 Z es benzotiazolilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), -CF₃ y alcoxi (C₁-C₄); o
 Z es pirazolilo, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en metilo y trifluorometilo y R¹⁴ es H o metilo; o
 Z es un grupo indazolilo o pirazolo[3,4-b]piridinilo opcionalmente sustituido, en el que el grupo Z está
 40 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en cloro, fluoro, metilo y metoxi.

3. El compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es pirazolilo, R¹² es metilo, R¹³ es metilo o trifluorometilo y R¹⁴ es H.

4. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es H.

5. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R² es -SO₂R^a.

6. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^a es alquilo (C₁-C₄) en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₂), alcoxi (C₁-C₂)alcoxi (C₂-C₃)-, amino, (alquil C₁-C₃)amino- y (alquil C₁-C₃)(alquil C₁-C₂)amino-.
- 5 7. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^a es un alquilo (C₁-C₄) sin sustituir o un alquilo (C₁-C₄) sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₂) y alcoxi (C₁-C₂)alcoxi (C₂-C₃)-.
8. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^a es -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, (3*R*,4*R*)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, o (2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-ilo.
- 10 9. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R³ es halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-, haloalquil (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)-, haloalcoxi (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₆)-, alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₂-C₆)-, hidroxialquil (C₁-C₄)- o hidroxialcoxi (C₂-C₆)-.
- 15 10. El compuesto o la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R³ es halógeno, hidroxilo, alquil (C₁-C₃)-, haloalquil (C₁-C₂)-, alcoxi (C₁-C₃)-, alcoxi (C₁-C₃)alquil (C₁-C₃)-, alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₂-C₃)-, hidroxialquil (C₁-C₃)- o hidroxialcoxi (C₂-C₃)-.
11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:
- 20 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina;
6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
2-((4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7-metoxiquinolin-6-il)sulfonyl)-2-metilpropan-1-ol;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
2-((4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7-metilquinolin-6-il)sulfonyl)etanol;
- 25 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((2-metoxietil)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-(((3*R*,4*R*)-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-amina;
- 30 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5-fluoro-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1,1-dimetil etil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina;
N-1,3-benzotiazol-5-il-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina;
2-[[4-[[4-cloro-3-(metiloxi)fenil] amino]-7-(metiloxi)-6-quinolinil]sulfonyl]etanol;
- 35 N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-(metiloxi)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilsulfonyl)-4-quinolinamina;
2-[[4-[[4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7-(metiloxi)-6-quinolinil]sulfonyl]etanol;
N-[4-cloro-3-(metiloxi)fenil]-6-[(1-metiletil) sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1-metiletil) sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil) sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
- 40 N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-[(1-metiletil) sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
2-[[4-(1,3-benzotiazol-5-ilamino)-7-(metiloxi)-6-quinolinil]sulfonyl]etanol;
6-(isopropilsulfonyl)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-etoxiquinolin-4-amina;
- 45 6-(terc-butilsulfonyl)-7-etoxi-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)quinolin-4-amina;
7-cloro-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
7-cloro-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
- 50 N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)-7-(trifluorometil)quinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-(trifluorometil)quinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
- 55 6-(terc-butilsulfonyl)-7-cloro-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)quinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-7-etil-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)quinolin-4-amina;
N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)-7-metilquinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)-7-metilquinolin-4-amina;
6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-etilquinolin-4-amina;
- 60 7-etil-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-etil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;

- 5
10
15
20
25
30
35
40
- (3-((6-(terc-butilsulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metilfenil)metanol;
 7-etoxi-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(7-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(6,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-7-metoxi-N-(5-metoxi-1*H*-indazol-3-il)quinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(7-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(5-metoxi-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(6,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metilquinolin-4-amina;
 7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(5,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(4-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(6-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(6,7-difluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 7-metoxi-N-(5-metoxi-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(5-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metoxi-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-(metilsulfonyl)-4-quinolinamina;
 7-bromo-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 7-bromo-6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina;
 7-bromo-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 7-bromo-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)quinolin-4-amina;
 7-bromo-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-(isopropilsulfonyl)quinolin-4-amina;
 7-bromo-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-1,3-benzotiazol-5-il-6-[(1,1-dimetiletil)sulfonyl]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina;
 6-(terc-butilsulfonyl)-4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-ol;
 2-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etanol;
 6-(terc-butilsulfonyl)-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina;
 7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(terc-butilsulfonyl)quinolin-7-il)oxi)etanol;
 (3-((6-(terc-butilsulfonyl)-7-metoxiquinolin-4-il)amino)-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-etil-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 7-etil-N-(5-fluoro-1*H*-indazol-3-il)-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 N-(7-cloro-1*H*-indazol-3-il)-7-metil-6-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonyl)quinolin-4-amina;
 o una sal del mismo.

12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
14. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa seleccionado entre uveítis, síndrome febril asociado a enzima convertidora de interleuquina-1, dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus de tipo 2, artritis, trastornos intestinales inflamatorios, enfermedad intestinal inflamatoria de comienzo temprano y extraintestinal, prevención de lesión por isquemia-reperusión en órganos sólidos en respuesta a isquemia inducida por cirugía cardíaca, trasplante de órganos, septicemia y otras agresiones, enfermedades hepáticas, enfermedades alérgicas, reacciones a trasplante, enfermedades autoinmunes y trastornos granulomatosos.
15. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa se selecciona entre uveítis, fiebre asociada a ICE, síndrome de Blau, sarcoidosis de comienzo temprano, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener y sarcoidosis.

Figura 1

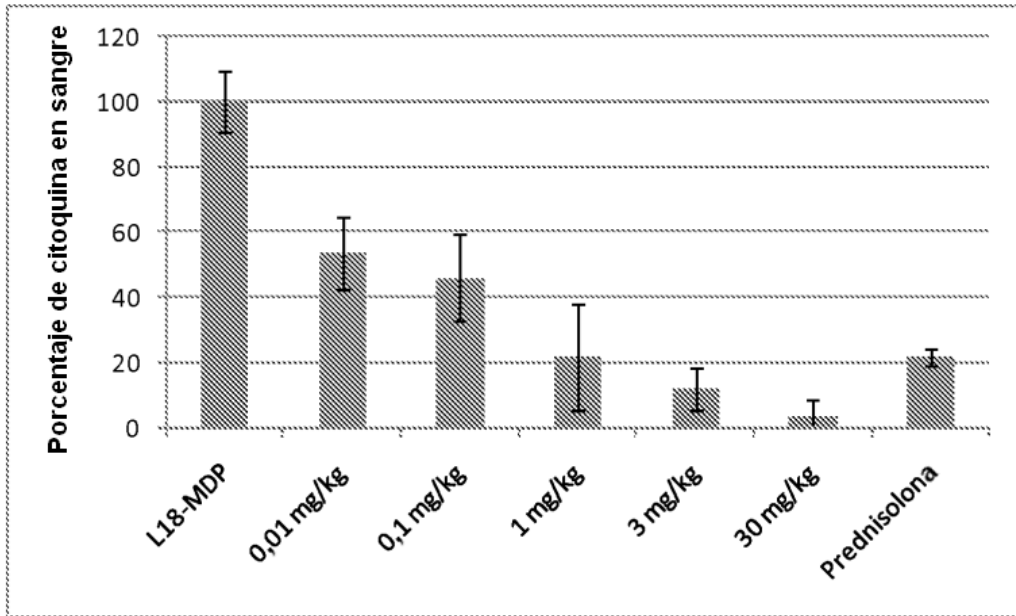


Figura 2

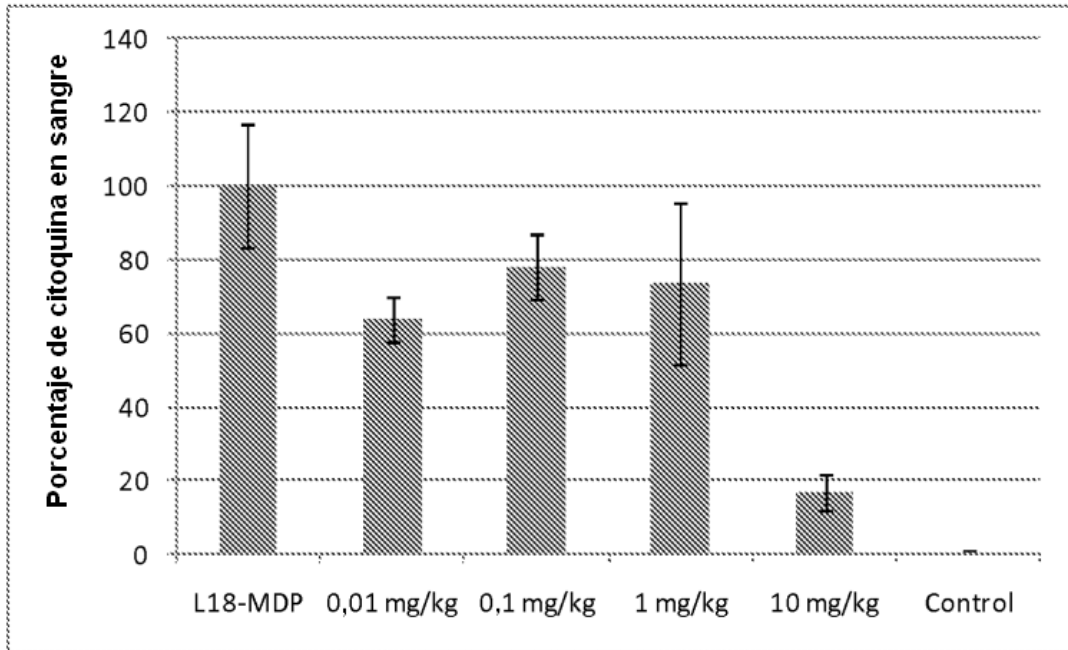


Figura 3

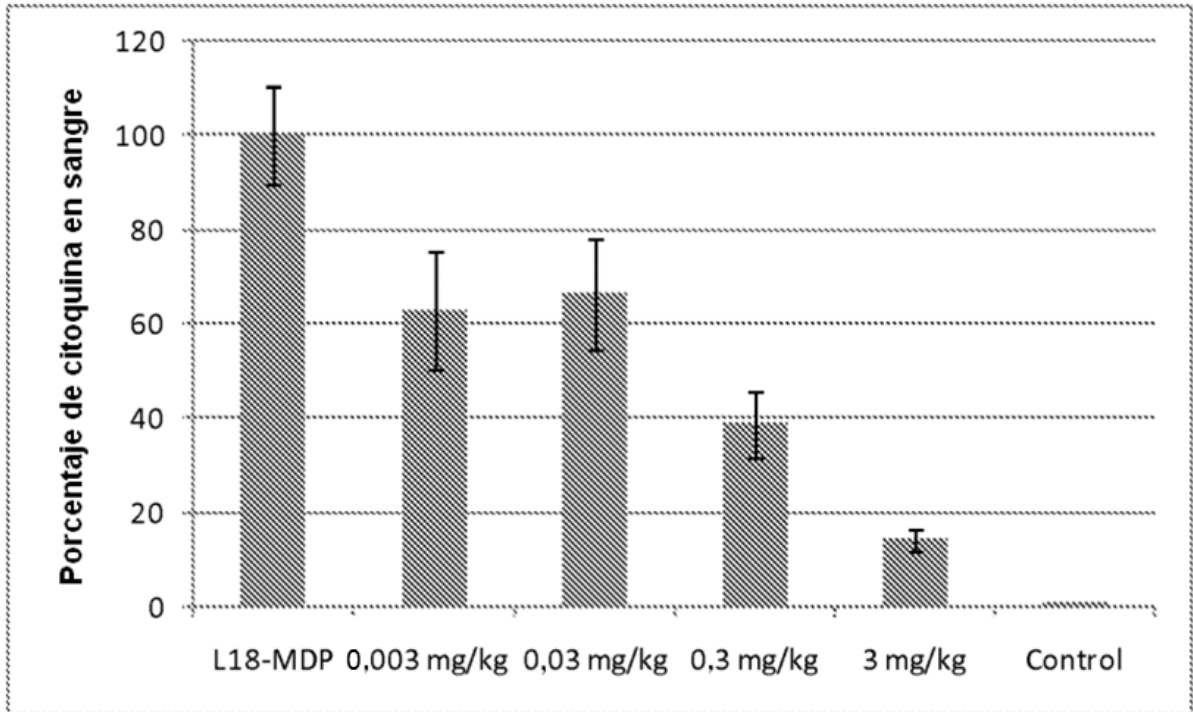


Figura 4

