

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 705**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/498</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5025</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2013 PCT/US2013/021096**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13106614**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2013 E 13700829 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2802577**

54 Título: **Compuestos de piridilo sustituidos con triazolilo útiles como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

**13.01.2012 US 201261586139 P**

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

**23.08.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DODD, DHARMPAL S.;  
MUSSARI, CHRISTOPHER P.;  
BHIDE, RAJEEV S.;  
NAIR, SATHEESH KESAVAN;  
PAIDI, VENKATRAM REDDY;  
KUMAR, SREEKANTHA RATNA;  
BANERJEE, ABHISEK;  
SISTLA, RAMESH;  
PITTS, WILLIAM J. y  
HYNES, JOHN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 630 705 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridilo sustituidos con triazolilo útiles como inhibidores de cinasas

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de cinasas, incluyendo la modulación de la IRAK-4. En el presente documento se proporcionan compuestos de piridilo sustituidos con triazol, composiciones que comprenden dichos compuestos, y los compuestos para su uso en métodos de tratamiento. La invención se refiere  
10 adicionalmente a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto según la invención que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de cinasas y a métodos para la inhibición de la actividad de las cinasas, incluyendo la IRAK-4, en un mamífero.

15 **Antecedentes de la invención**

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

Los miembros de la familia IRAK de cinasas de serina/treonina son reclutados al receptor a través de interacciones con la MyD88. La familia consiste en cuatro miembros. Diversas líneas de pruebas indican que la IRAK4 juega un papel crítico y no redundante en el inicio de la señalización a través de los TLR dependiente de la MyD88 y los miembros de la familia del IL-1R. Los datos estructurales confirman que la IRAK4 interactúa directamente con la MyD88 y posteriormente recluta la IRAK1 o la IRAK2 al complejo del receptor para facilitar la señalización cascada  
30 abajo (Lin, S., et al., 2010, Nature 465: 885-890). La IRAK4 fosforila directamente la IRAK1 para facilitar la señalización cascada abajo a la ligasa E3 de ubiquitina TRAF6, dando como resultado la activación de la cinasa de serina/treonina TAK1 con la subsiguiente activación de la ruta NF kappaB y de la cascada MAPK (Flannery, S. et al., 2010, Biochem. Pharmacol. 80: 1981-1991). Se identificó un subconjunto de pacientes humanos que carecía de la expresión de la IRAK4 (Picard, C. et al., 2003, Science 299: 2076-2079). Las células de estos pacientes no conseguían responder a ninguno de los agonistas del TLR, con la excepción del TLR3, así como a los miembros de la familia de la IL-1, incluyendo la IL-1  $\beta$  y la IL-18 (Ku, C., et al., 2007, J. Exp. Med. 204: 2407-2422). La delección de la IRAK4 en ratones da como resultado un grave bloqueo en las respuestas dependientes de la IL-1, de la IL-18 y de todos los TLR, con la excepción del TLR3 (Suzuki, N. et al., 2002, Nature 416: 750-754). Por el contrario, la delección bien de la IRAK1 (Thomas, J. A. et al. 1999, J. Immunol. 163: 978-984; Swantek, J. L. et al., 2000, J. Immunol. 164: 4301-4306) o bien de la IRAK2 (Wan, Y. et al., 2009, J. Biol. Chem. 284: 10367-10375) da como resultado una pérdida parcial en la señalización. Adicionalmente, la IRAK4 es el único miembro de la familia de las IRAK cuya actividad de cinasa se ha demostrado que es necesaria para iniciar la señalización. La sustitución de la IRAK4  
40 natural en el genoma del ratón por un mutante inactivo de una cinasa (KDKI) deteriora la señalización a través de todos los receptores dependientes de la MyD88 incluyendo la IL-1, la IL-18 y todos los TLR, con la excepción del TLR3 (Koziczak-Holbro, M. et al., 2007, J. Biol. Chem. 282: 13552-13560; Kawagoe, T et al., 2007, J. Exp. Med. 204: 1013-1024; y Fraczek, J. et al., 2008, J. Biol. Chem. 283: 31697-31705).

En comparación con los animales naturales, los ratones IRAK4 KDKI mostraron una gran reducción en la gravedad de la enfermedad en modelos de ratón de esclerosis múltiple (Staschke, K.A. et al., 2009, J. Immunol. 183: 568-577),  
50 de artritis reumatoide (Koziczak-Holbro, M. et al., 2009, Arthritis Rheum. 60: 1661-1671), de aterosclerosis (Kim, T. W. et al., 2011, J. Immunol. 186: 2871-2880 y Rekhter, M. et al., 2008, Bioch. Bioph. Res. Comm. 367: 642-648) y de infarto de miocardio (Maekawa, Y., et al., 2009 Circulation 120: 1401-1414). Como se ha descrito, los inhibidores de la IRAK4 bloquean toda la señalización dependiente de la MyD88. Se ha demostrado que los TLR dependientes de la MyD88 contribuyen a la patogenia de la esclerosis múltiple, de la artritis reumatoide, de la enfermedad cardiovascular, del síndrome metabólico, de la septicemia, del lupus eritematoso sistémico, de las enfermedades inflamatorias del intestino, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, de la uveítis autoinmune, del asma, de la alergia, de la diabetes de tipo I y del rechazo de un aloinjerto (Keogh, B. et al., 2011, Trends Pharmacol. Sci. 32: 435-442; Mann, D. L. 2011, Circ. Res. 108: 1133-1145; Horton, C. G. et al., 2010, Med. Inflamm. Pii. 498980; Goldstein, D. R. et al., 2005, J. Heart Lung Transpl. 24: 1721-1729; y Cario, E., 2010, Inflamm. Bowel Dis. 16: 1583-1597). Se han identificado mutaciones de la MyD88 oncogénicamente activas en los linfomas de linfocitos B grandes que son sensibles a la inhibición de la IRAK4 (Ngo, VN et al., 2011, Nature 470: 115-121). La secuenciación de la totalidad del genoma también identificó mutaciones en la MyD88 asociadas con la leucemia linfática crónica, lo que sugiere que los inhibidores de la IRAK4 también pueden tener utilidad en el tratamiento de las leucemias (Puente, X. S. et al., 2011, Nature 475: 101-105).

65

- Además de bloquear la señalización del TLR, los inhibidores de la IRAK4 también bloquean la señalización por parte de los miembros de la familia de la IL-1. Se ha demostrado que la neutralización de la IL-1 es eficaz en múltiples enfermedades que incluyen la gota; la artritis gotosa; la diabetes de tipo 2; las enfermedades autoinflamatorias, incluyendo el CAPS, el TRAPS, la FMF, la enfermedad de Still del adulto; la artritis idiopática juvenil sistémica; la apoplejía; la GVHD; el mieloma múltiple ardiente; la pericarditis recurrente; la artrosis; el enfisema (Dinarello, C. A., 2011, Eur. J. Immunol. 41: 1203-1217 y Couillin, I. et al., 2009, J. Immunol. 183: 8195-8202). En un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor de la IL-1 mejoró los efectos cognitivos, atenuó la patología tau y redujo las formas oligómeras del  $\beta$  amiloide (Kitazawa, M. et al., 2011, J. Immunol. 187: 6539-6549). También se ha demostrado que la IL-1 es una conexión crítica con la inmunidad adaptativa, guiando la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectores TH17 (Chung, Y., Chang, S. H. et al., 2009, Immunity 30: 576-587). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de la IRAK4 tendrán una eficacia en las enfermedades asociadas con los TH17, incluyendo la esclerosis múltiple, la psoriasis, las enfermedades inflamatorias del intestino, la uveítis autoinmune y la artritis reumatoide (Wilke, C. M., et al., 2011, Trends Immunol. 32: 603-61).
- 15 En vista de las afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de las cinasas de proteínas, se aprecia inmediatamente que los nuevos compuestos capaces de modular las cinasas de proteínas, tales como la IRAK-4, y los métodos de uso de estos compuestos, podrían proporcionar unos beneficios terapéuticos sustanciales a una gran diversidad de pacientes.
- 20 El documento WO 2011/006567 describe derivados de aminopiridina que comprenden una 2-amino 3-bencimidazol (o heteroarilo bicíclico basado en imidazol)-4-heteroarilo piridina para el control o el tratamiento de tumores, del crecimiento de tumores y de la metástasis de tumores, y de enfermedades inflamatorias. Buckley et al (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Pergamon, Elsevier Science, GB, vol. 18, nº 11, junio de 2008, páginas 3211-3214 y páginas 3291-3295; vol. 18, nº 12, junio de 2008, páginas 3656-3660) describen la potencia de una serie de amidas y de imidazo[1,2-a]piridinas como inhibidores de la IRAK-4.

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de piridilo sustituidos con triazol que se han encontrado eficaces como inhibidores de las cinasas de proteínas, incluyendo la IRAK-4.

### 30 Sumario de la invención

En el presente documento se proporcionan moduladores de la actividad de cinasas que pueden describirse de forma general como compuestos de piridilo sustituidos con triazol.

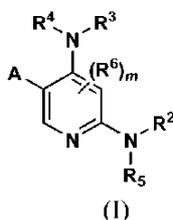
- 35 La invención se refiere a compuestos de Fórmula I que son útiles como inhibidores de la IRAK-4, y que son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, de enfermedades alérgicas, de enfermedades autoinmunes y de enfermedades inflamatorias, o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 45 Una realización preferida son los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, en son el tratamiento de las enfermedades inflamatorias es incluso más preferido. En particular, algunas enfermedades inflamatorias y autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra el hospedador, rechazo de un aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil sistémica, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.

Estas y otras características de la invención se establecerán en una forma ampliada según continúa la divulgación.

### 55 Descripción detallada de las realizaciones de la invención

En el presente documento se proporciona al menos una entidad química elegida entre los compuestos de fórmula (I):



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que:

A es un triazol opcionalmente sustituido con 0-2 R;

R es hidrógeno, R<sup>1</sup>, halógeno, ciano, nitro, -OR<sup>1</sup>, -C(=O)-R<sup>1</sup>, -C(=O)O-R<sup>1</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>-R<sup>1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)-R<sup>1</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>1</sup>, -NR<sup>11</sup>C(=O)O-R<sup>1</sup>, -NR<sup>11</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-4 R<sup>1a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>;

R<sup>1a</sup> es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;

R<sup>2</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con 0-4 R<sup>2a</sup>, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 1-4 R<sup>2a</sup>, o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-4 R<sup>2a</sup>;

R<sup>2a</sup> en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, =O, halo, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup> o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-1 R<sup>a</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup> y un -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;

R<sup>11</sup> en cada aparición es independientemente hidrógeno, R<sup>e</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>; o

R<sup>11</sup> y junto con otro R<sup>11</sup>, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> en el mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse para formar un heterociclo opcionalmente sustituido;

R<sup>a</sup> es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>; o dos R<sup>a</sup> en un átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un acetal cíclico de fórmula -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-, en la que n se selecciona entre 1 o 2;

R<sup>b</sup> es hidrógeno, R<sup>e</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;

R<sup>c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

R<sup>d</sup> es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

R<sup>e</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

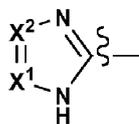
R<sup>f</sup> es hidrógeno, halo, NH<sub>2</sub>, OH u O(alquilo C<sub>1-6</sub>);

p es 0, 1 o 2;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

$m$  es 0, 1 o 2.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I en los que A es



5 y  $X^1$  y  $X^2$  se seleccionan independientemente entre N o C-R, con la condición de que uno de  $X^1$  y  $X^2$  sea N y el otro sea C-R.

10 En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I,  $R^2$  es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indolinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, estando cada grupo

15 sustituido por 1-4 grupos seleccionados entre  $R^{2a}$ .

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que  $m$  es 0.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que tanto  $R^4$  como  $R^5$  son hidrógeno.

20 En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



25 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que:

$X^1$  y  $X^2$  se seleccionan independientemente entre N o C-R, siempre que uno de  $X^1$  y  $X^2$  se seleccione entre N y el otro entre C-R;

R es hidrógeno,  $R^1$ , halógeno,  $-C(=O)-R^1$ ,  $-C(=O)OR^1$ ,  $-C(=O)NR^{11}R^1$  o  $-NR^{11}R^1$ ;

30  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-4  $R^{1a}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^{1a}$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-3  $R^{1a}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-3  $R^{1a}$ , arilo  $C_{6-10}$  sustituido con 0-3  $R^{1a}$ , un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3  $R^{1a}$ , o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3  $R^{1a}$ ;

35  $R^{1a}$  es hidrógeno, =O, F, Cl, Br,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_rOR^b$ ,  $-(CH_2)_rSR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^bS(O)_pR^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1  $R^a$  o  $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$  sustituido con 0-1  $R^a$ ;

40  $R^2$  es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indolinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, estando cada grupo sustituido por 1-4 grupos seleccionados entre  $R^{2a}$ ;

45  $R^{2a}$  es hidrógeno, =O, F, Cl, Br,  $OCF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_rOR^b$ ,  $-(CH_2)_rSR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^bS(O)_pR^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1  $R^a$  o  $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$  sustituido con 0-1  $R^a$ ;

50  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-3  $R^{3a}$ ; o un anillo de cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo u oxetano, estando cada anillo opcionalmente sustituido con 0-3  $R^{3a}$ ;

55  $R^{3a}$  es hidrógeno, =O, F, Cl, Br,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_rOR^b$ ,  $-(CH_2)_rSR^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ ,  $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ ,  $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ ,  $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ ,  $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ ,  $-NR^bS(O)_pR^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-2  $R^a$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1  $R^a$  o  $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$  sustituido con 0-1  $R^a$ ;

NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-1 R<sup>a</sup>;

5 R<sup>11</sup> en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;

10 R<sup>a</sup> es hidrógeno, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, como alternativa dos R<sup>a</sup> en un átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-, en el que n se selecciona entre 1 o 2;

15 R<sup>b</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;

R<sup>c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

R<sup>d</sup> es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

20 R<sup>e</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;

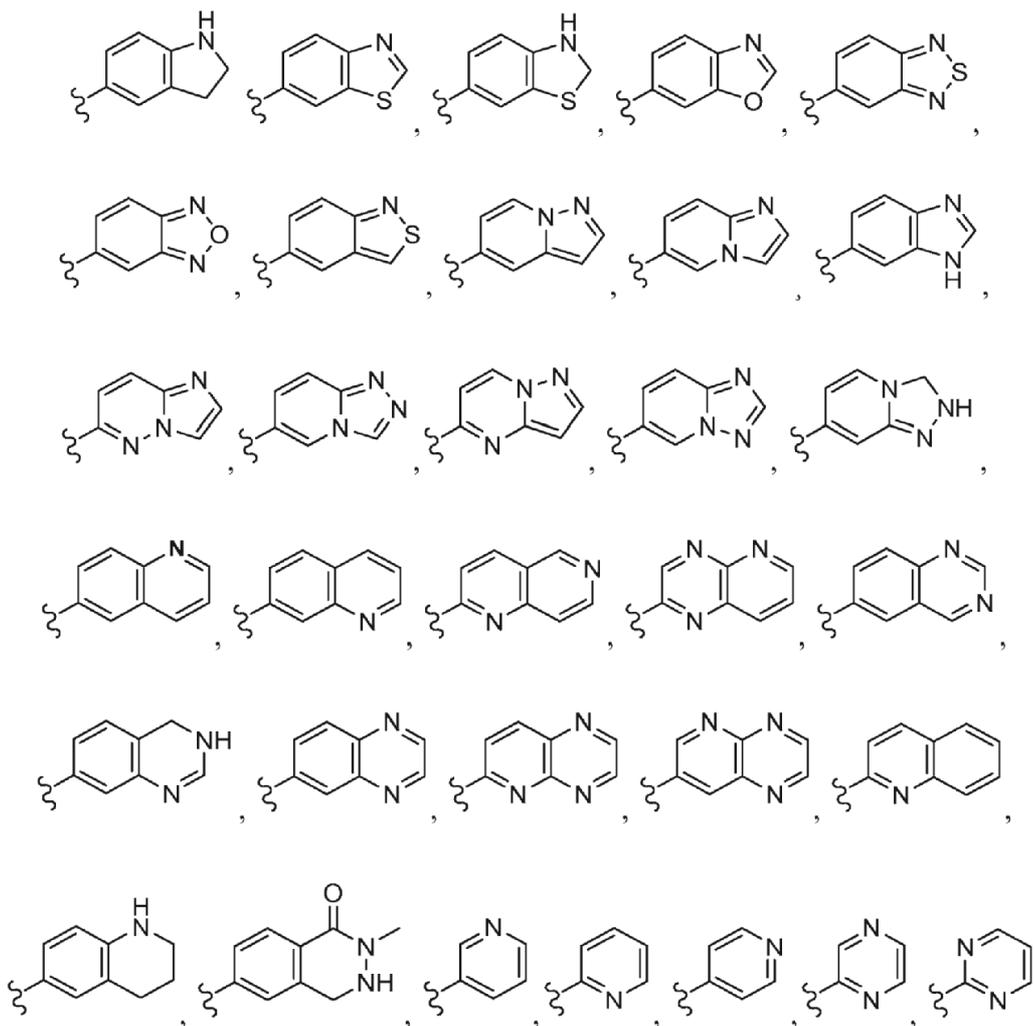
R<sup>f</sup> es hidrógeno, halo, NH<sub>2</sub>, OH u O(alquilo C<sub>1-6</sub>);

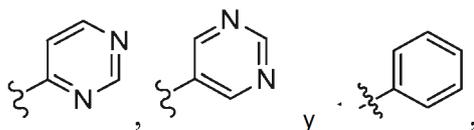
r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

p es 0, 1 o 2.

En otra realización, se proporciona un compuesto en el que R<sup>2</sup> se selecciona

25



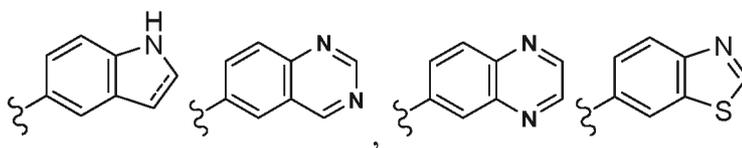


estando cada grupo sustituido por 0-4 R<sup>2a</sup>. Son más preferidos los R<sup>2a</sup> bicíclicos.

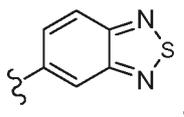
- 5 En una realización preferida, se proporciona un compuesto en el que R<sup>2a</sup> se selecciona entre hidrógeno, =O, CONH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, -O alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)O alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)NH alquilo C<sub>1-6</sub>, CN, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, NH<sub>2</sub>, NH alquilo C<sub>1-6</sub>, N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, OH y un heterociclo o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, teniendo cada uno 1-3 átomos en el anillo seleccionados entre O, N o S.
- 10 En una realización más preferida se proporcionan compuestos en los que R<sup>2a</sup> se selecciona independientemente entre 1-4 grupos en cada aparición entre flúor, cloro, =O, -OH, OMe, hidrógeno, CO<sub>2</sub>Et, CONHMe, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, CN, CONH<sub>2</sub>, piridilo, morfolinilo y oxazolilo.

En otra realización preferida más se proporcionan compuestos en los que R<sup>2</sup> se selecciona entre

15



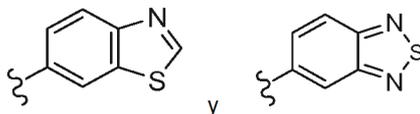
y



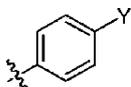
estando cada grupo opcionalmente sustituido por 0-3 R<sup>2a</sup>.

20

En otra realización más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre



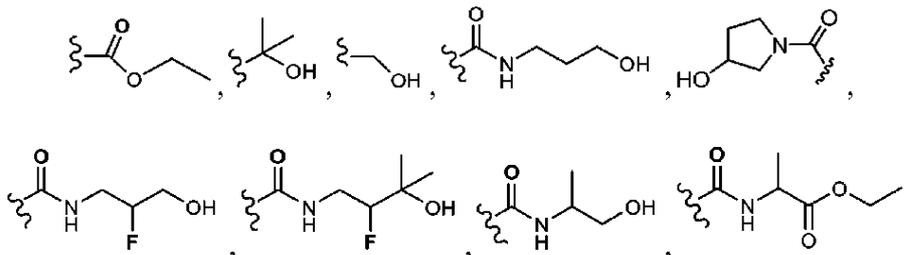
- 25 En una realización más preferida alternativa, se proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>2</sup> es



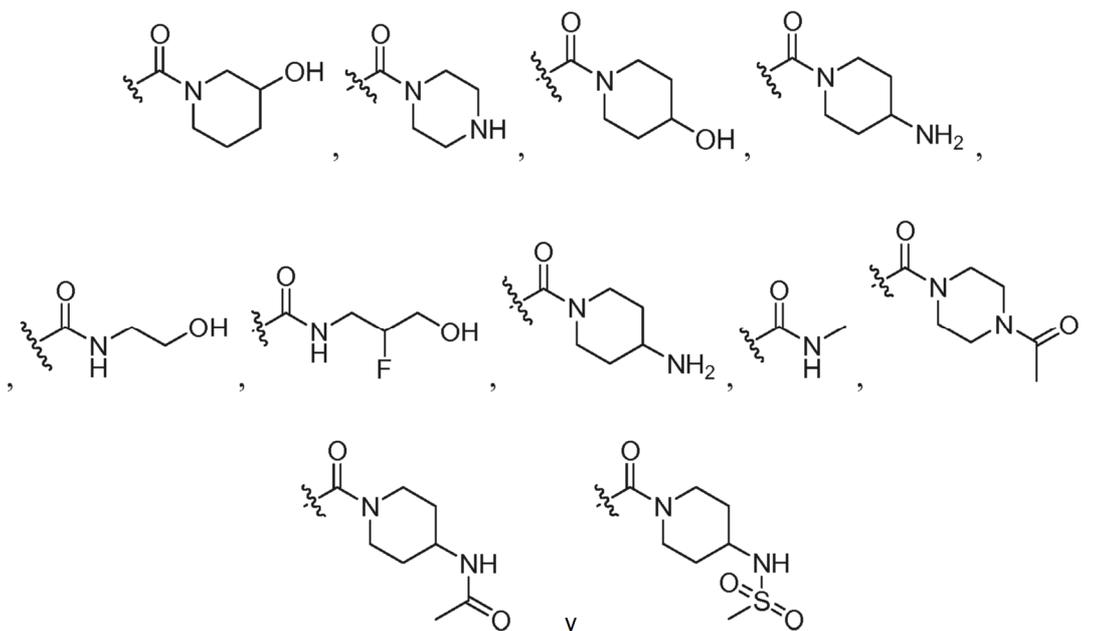
e Y es Cl, F, Br, CN, -O alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o NH<sub>2</sub> (especialmente Cl, F o CN).

30

En una realización más preferida se proporcionan compuestos en los que R se selecciona entre los siguientes:







En otra realización más se proporciona un compuesto en el que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup> o fenilo opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>. Un R<sup>3</sup> más preferido es i-pr.

5 En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula I, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub> (es especialmente preferido i-Pr).

10 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 La presente invención también desvela composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de cinasas, incluyendo la modulación (especialmente la inhibición) de la IRAK-4, que comprenden compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 La presente invención también desvela procesos e intermedios para la elaboración de los compuestos de la presente invención o de estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, su uso para el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias, que comprende la administración al hospedador en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o de estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, su uso para el tratamiento de estas enfermedades, que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en la que la enfermedad es la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el asma, la enfermedad del injerto contra el hospedador, el rechazo de un aloinjerto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; la enfermedad de Graves, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis; el CAPS, el TRAPS, la FMF, la enfermedad de Still del adulto, la artritis idiopática juvenil sistémica, la esclerosis múltiple, el dolor neuropático, la gota y la artritis gotosa.

40 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento de estas enfermedades, en los que la enfermedad se selecciona entre la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.

Además, la presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, su uso para el tratamiento de estas

afecciones que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en el que la afección se selecciona entre leucemia mielógena, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de linfocitos B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénico idiopático (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplantes, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades de la aglutinina fría y caliente, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénico trombótico (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjogren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, su uso para el tratamiento de la artritis reumatoide, que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

La presente invención también desvela un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por el TLR/IL-1 (o el uso de los compuestos de la presente invención o de los estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I

La presente invención también desvela un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por el TLR/IL-1 (o el uso de los compuestos de la presente invención o de los estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en el que la enfermedad mediada por el TLR/IL-1 es una enfermedad modulada por una cinasa seleccionada entre la IRAK-4.

La presente invención también desvela un método para el tratamiento de enfermedades, que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otros agentes terapéuticos.

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

En otra realización, los compuestos de fórmula I se seleccionan entre los compuestos ejemplificados o combinaciones de los compuestos ejemplificados u otras realizaciones del presente documento.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos.

La presente invención desvela un método para la modulación de la actividad de una quimiocina o del receptor de una quimiocina que comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica formada por un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos.

La presente invención también desvela un método para la modulación de la actividad del receptor de la IRAK-4 que comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica formada por un compuesto de fórmula (I) y uno o más principios activos.

En otra realización son compuestos que tienen una  $CI_{50} < 1.000$  nM en el ensayo de la IRAK-4 descrito a continuación.

Esta invención engloba todas las combinaciones de los aspectos y/o de las realizaciones preferidas de la invención mencionadas en el presente documento. Se entiende que todas y cualquiera de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Adicionalmente, se entiende que cualquier elemento de una realización puede combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

#### **Descripción detallada de la invención**

Las siguientes son definiciones de los términos usados en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas. La definición inicial proporcionada para un grupo o para un término del presente documento, se aplica a ese

grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, salvo que se indique de otro modo.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos. Salvo que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. También puede haber presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares en los compuestos, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención, y pueden ser aislados en forma de una mezcla de isómeros o en forma de formas isómeros individuales. Los presentes compuestos pueden ser aislados en sus formas ópticamente activa o racémica. En la materia se conoce bien cómo preparar las formas ópticamente activas, tal como mediante la resolución de las formas racémicas o mediante una síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se pretenden todas las formas quirales, (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas, y todas las formas isómeras geométricas de una estructura, salvo que esté indicada específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>3</sup>) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R<sup>3</sup>, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R<sup>3</sup>, y R<sup>3</sup> se selecciona en cada caso independientemente entre la definición de R<sup>3</sup>. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o de variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace de un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se muestra sin ninguna indicación del átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o de variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En los casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, éstos pueden ser convertidos en los N-óxidos mediante un tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N → O).

De acuerdo con una convención usada en la materia,



se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión de la fracción o el sustituyente con la estructura del núcleo o del esqueleto.

Un guión "-" que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> está unido a través del átomo de carbono.

El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción en particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" engloba tanto "alquilo" como "alquilo sustituido", como se define a continuación. Los expertos en la materia comprenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente impracticables, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

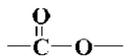
Según se usa en el presente documento, el término "al menos una entidad química" es intercambiable con el término "un compuesto".

Según se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, se pretende que "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquileno), incluya grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos, de forma que uno o más de sus hidrógenos están remplazados por otro grupo químico. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

Se pretende que alquenilo" o "alquenileno" incluyan cadenas hidrocarbonadas con una configuración tanto lineal como ramificada, y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, se pretende que "alquenilo C<sub>2-6</sub>" (o alquenileno), incluyan grupos

alqueno  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  y  $C_6$ . Algunos ejemplos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

- 5 Se pretende que "alquino" o "alquino" incluyan cadenas hidrocarbonadas con una configuración tanto lineal como ramificada, y que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, se pretende que "alquino  $C_{2-6}$ " (o alquino), incluyan grupos alquino  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  y  $C_6$ ; tales como etenilo, propino, butino, pentino, hexino y similares.
- 10 El experto en la materia comprenderá que, cuando en el presente documento se usa la denominación "CO<sub>2</sub>", pretende referirse al grupo



- 15 Cuando se usa el término "alquilo" junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por lo tanto, el término arilalquilo ( $C_{0-4}$ ) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo, y también incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir, arilalquilo ( $C_0$ ). El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

- 20 Cuando se hace referencia a un grupo alqueno, alquino, alqueno, alqueno o alquino sustituido, estos grupos están sustituidos con entre uno y tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

- 25 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por un alquilo o un alquilo sustituido, según se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo  $C_{1-6}$  tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen entre uno y cuatro carbonos.

- 30 Debería entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tionalquilo y amino alquilo, serán realizadas por el experto en el campo para proporcionar compuestos estables.

- 35 El término "sustituido", según se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o grupo indicado está sustituido con una selección entre el grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto, (es decir, =O), entonces están sustituidos 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las fracciones aromáticas. Salvo que se especifique de otro modo, los sustituyentes están identificados en la estructura del núcleo. Por ejemplo, debe entenderse que cuando se indica (cicloalquil) alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción del alquilo. Los dobles enlaces anulares, según se usa en el presente documento, son dobles enlaces que están formados entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

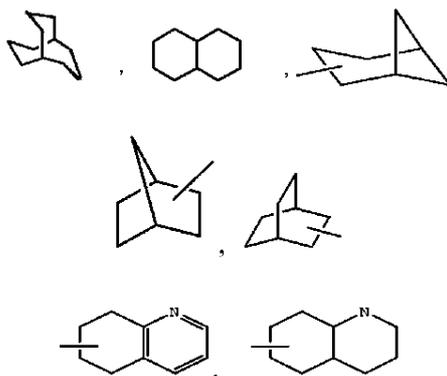
- 45 Las combinaciones de sustituyentes y/o de variables solo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable implica un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza, y la subsiguiente formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos actualmente indicados no contengan un grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H o S(O)H.

- 50 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas anulares mono-, bi- o policíclicos. Se pretende que cicloalquilo  $C_{3-7}$  incluya grupos cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ , y  $C_7$ . Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. Según se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico o bicíclico, o de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros bicíclico o tricíclico, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Algunos ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende que incluya "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Algunos puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico.

Cuando un anillo contiene un puente, los sustituyentes indicados en el anillo también pueden estar presentes en el puente.

5 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen entre 6 y 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como grupos fenilo y naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido.

10 Consecuentemente, en los compuestos de fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclooctilo, etc., Así como los siguientes sistemas anulares



y similares. Algunos grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y

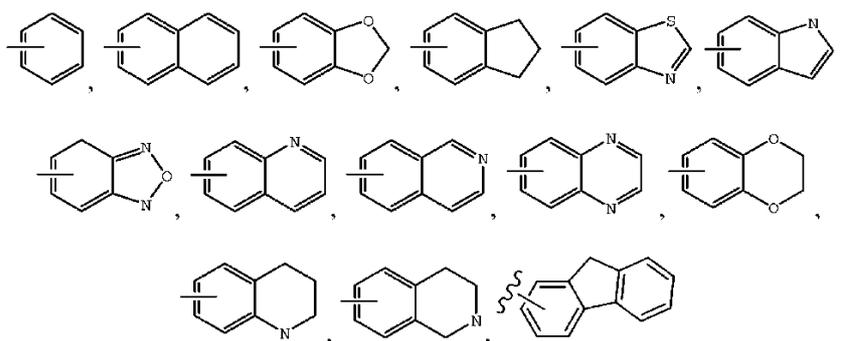


15 El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalquilo" incluye mono-, bi- y trifluorometilo.

20 El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye  $\text{OCF}_3$ .

Por lo tanto, algunos ejemplos de grupos arilo incluyen:

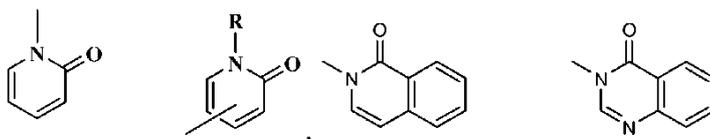


25 (fluorenilo) y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

30 Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" pueden usarse de forma intercambiable y se refieren a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos no aromáticos de entre 3 y 7 miembros, grupos bicíclicos de entre 7 y 11 miembros, y grupos tricíclicos de entre 10 y 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), conteniendo dicho heteroátomo un anillo que tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo de dicho grupo contiene un  
 35 heteroátomo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o entre uno y cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos, y siempre que el anillo contenga además al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar

opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible. El término "heterociclo" incluye grupos "heteroarilo". Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está adicionalmente opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Algunos ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen azetidinio, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, y similares. Algunos ejemplos de grupos heterociclo bicíclicos incluyen quinuclidinilo. Algunos grupos heterociclilo monocíclicos adicionales incluyen



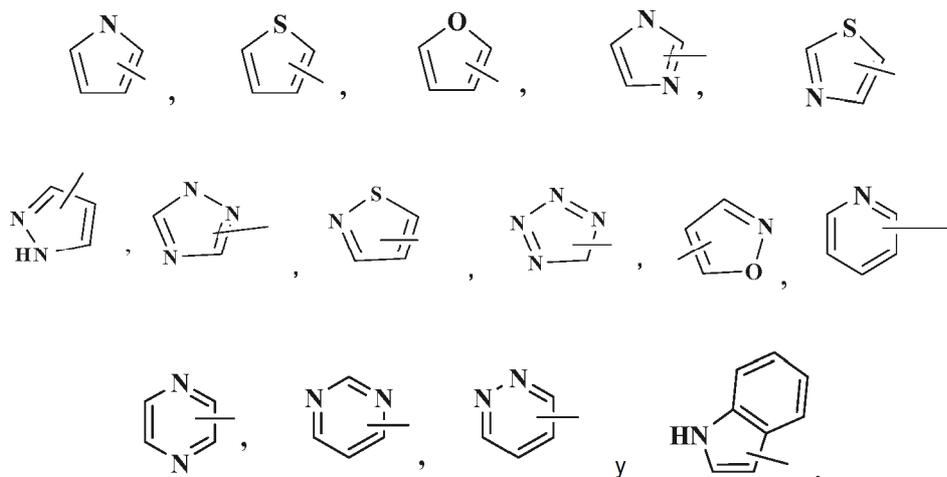
El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos sustituidos y no sustituidos de 5 o 6 miembros, a grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros, y a grupos tricíclicos de entre 11 y 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene el heteroátomo preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o entre uno y cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y que cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener únicamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está adicionalmente opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

En los compuestos de fórmula (I), los grupos heteroarilo preferidos incluyen



y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno disponible.

- 5 Salvo que se indique de otro modo, cuando se hace referencia a un arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo) mencionado específicamente, se pretende que la referencia incluya los anillos que tienen entre 0 y 3, preferentemente 0-2, sustituyentes seleccionados entre los indicados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea apropiado.

10 El término "carbocíclico" o "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por lo tanto, el término incluye anillos de cicloalquilo y de arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen entre 3 y 6 átomos en el anillo, aun más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen entre 7 y 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o con 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6].

15 Algunos ejemplos de carbociclos mono- y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre los indicados anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

20 El término "heteroátomos" debe incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

25 Cuando el término "insaturado" se usa en el presente documento para referirse a un anillo o a un grupo, el anillo o el grupo pueden estar completamente insaturados o parcialmente insaturados.

30 A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por el experto en el campo para proporcionar fracciones y compuestos estables, y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la elaboración de compuestos farmacéuticamente aceptables.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una forma libre (sin ninguna ionización) o pueden formar sales que también están en el ámbito de esta invención. Salvo que se indique de otro modo, se entiende que una referencia a un compuesto inventivo incluye una referencia a la forma libre y a las sales del mismo. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal(es)" pueden incluir iones bipolares (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I), contiene tanto una fracción básica, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como una fracción ácida, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, las sales metálicas y de amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o a la actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o de purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por lo tanto, están contempladas en el ámbito de la invención. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con una cantidad de un ácido o de una base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso, seguido de una liofilización.

45 Algunos ejemplos de sales de adición ácida incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o con un ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos,

digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos, y similares.

Algunos ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, de litio y de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio; sales de bario, de cinc y de aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, con aminas orgánicas) tales como trietilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletlen-diamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitohexilamina o aminas similares farmacéuticamente aceptables, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen un nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de un alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo y de butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y de fenetilo) y otros. Algunas sales preferidas incluyen sales de monoclóhidrato, de hidrogenosulfato, de metansulfonato, de fosfato o de nitrato.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, en el ámbito de un juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional con una proporción de riesgo/beneficio razonable.

Según se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental es modificado mediante la formación de sales ácidas o básicas del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida mediante los métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden ser preparadas mediante la reacción de las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente se prefiere un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Algunas listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en una mezcla como en una forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos a través de la posesión de uno o más átomos quirales, así como los compuestos que son isómeros ópticos en virtud de una rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de los compuestos según la invención engloba todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Muy particularmente engloba las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad indicada. Las formas racémicas pueden ser resueltas mediante métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de los derivados diastereoméricos, o una separación mediante una cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos mediante los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de una sal con un ácido ópticamente activo, seguida de una cristalización.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero un número másico diferente. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, mediante el uso de un reactivo de marcaje isotópico apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado en otros casos.

V.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir en sus formas tautómeras, en las que los átomos de hidrógeno están traspuestos en otras partes de las moléculas y los puentes químicos entre los átomos de las moléculas están consecuentemente reordenados. Debería entenderse que todas las formas tautómeras, siempre que existan, están incluidas en la invención. Adicionalmente, los compuestos inventivos pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Debería entenderse adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, los hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están en el ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son conocidos de forma general en la materia.

#### Utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad de cinasa, incluyendo la modulación de la IRAK-4. Otros tipos de actividades de cinasa que pueden ser modulados por los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la familia Pelle/IRAK y los mutantes de los mismos.

Consecuentemente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad de cinasa, y particularmente en la inhibición selectiva de la actividad de la IRAK-4 o en la inhibición de la IRAK y de otras cinasas de la familia Pelle. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas con los receptores de la familia TLR/IL-1 en las que los niveles de citocinas están modulados como consecuencia de una señalización intracelular. Además, los compuestos de fórmula (I) tienen una selectividad ventajosa para la actividad de la IRAK-4, preferentemente desde al menos 20 hasta más de 1.000 veces más selectivos.

Según se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" engloban el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) la prevención o el retraso de la aparición del estado patológico en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado patológico pero aún no se le ha diagnosticado; (b) la inhibición del estado patológico, es decir, la detención de su desarrollo; y/o (c) la consecución de una reducción completa o parcial de los síntomas o del estado patológico, y/o el alivio, la mejora, la reducción o la curación de la enfermedad o del trastorno y/o de sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de la IRAK-4, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a los receptores de la familia en TLR/IL-1, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, el asma, la enfermedad del injerto contra el hospedador, el rechazo de un aloinjerto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis; enfermedades autoinflamatorias que incluyen el CAPS, el TRAPS, la FMF, la enfermedad de Still del adulto, la artritis idiopática juvenil sistémica, la gota, la artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el infarto de miocardio; trastornos de destrucción ósea tales como la enfermedad de resorción ósea, la artrosis, la osteoporosis, los trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; los trastornos proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como los trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, una neoascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como septicemia, choque séptico y shigellosis; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, las isquemias cerebrales o una enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, e infección por el VIH y retinitis por el CMV, el SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas con los compuestos inventivos incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el hospedador, reacciones inflamatorias inducidas por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad pancreática de las células  $\beta$ ; enfermedades caracterizadas por una infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infecciones, caquexia secundaria a una infección, formación de meloide, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico y shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o una enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, una neoascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas que incluyen una infección de

hepatitis aguda (incluyendo la hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C), la infección por el VIH y la retinitis por el CMV, el SIDA, el CRS o una neoplasia, y herpes; apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos de apoplejía, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesiones por reperfusión cardíacas y renales, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, 5  
afecciones relacionadas con la sintasa endoperoxidasa de prostaglandina 2, y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, el rechazo de un aloinjerto, la artritis reumatoide, la psoriasis, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y el pénfigo vulgar. Alternativamente, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona entre lesiones isquémicas por reperfusión, incluyendo lesiones isquémicas cerebrales por 10  
reperfusión consecuencia de una apoplejía, y la lesión isquémica cardíaca por reperfusión consecuencia de un infarto de miocardio. Otro método de tratamiento preferido es aquel en el que la afección es el mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de cinasas de la presente invención inhiben la expresión de las proteínas proinflamatorias inducibles, tales como la sintasa de endoperoxido de prostaglandina 2 (PGHS-2), también conocida como 15  
ciclooxigenasa 2 (COX-2), la IL-1, la IL-6, la IL-18, las quimiocinas. Consecuentemente, algunas afecciones adicionales asociadas con la IRAK-4 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como el dolor neuromuscular, el dolor de cabeza, el dolor canceroso, el dolor dental y el dolor por artritis. Los compuestos inventivos también pueden ser usados para el tratamiento de infecciones víricas veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, que incluyen, pero no se limitan a, el virus de la anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, que incluyen el virus de la 20  
inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la inmunodeficiencia canina.

Quando se usan los términos "afección asociada con la IRAK-4" o "enfermedad o trastorno asociados con la IRAK-4" en el presente documento, cada uno pretende incluir todas las afecciones identificadas anteriormente como si se 25  
repitieran en toda su longitud, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad de cinasa de la IRAK-4.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando es administrada sola o en combinación para la inhibición de la IRAK-4 y/o el tratamiento de 30  
enfermedades.

Consecuentemente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados que sea eficaz para la inhibición de la IRAK-4 y/o para el tratamiento de 35  
enfermedades asociadas con la IRAK-4.

Algunos ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos (o "activos") incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID), interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido 40  
nitríco y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores del TNF- $\alpha$  tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor del TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o rapamune) o derivados de los mismos.

Quando los anteriores otros agentes terapéuticos se emplean junto con los compuestos de la presente invención, 45  
pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o según determine de otro modo el experto habitual en la materia. En la presente invención, dicho(s) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) ser administrado(s) antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos inventivos. La presente invención también desvela composiciones farmacéuticas capaces de tratar las afecciones asociadas con la cinasa IRAK-4, incluyendo las enfermedades mediadas por la familia de receptores TLR 50  
e IL-1 como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos, como se ha descrito anteriormente, y pueden ser formuladas, por ejemplo, mediante el empleo de los vehículos o los diluyentes convencionales sólidos o 55  
líquidos, así como de aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con las técnicas tales como las bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica.

Consecuentemente, la presente invención incluye adicionalmente composiciones que comprenden uno o más 60  
compuestos de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio aceptado de forma general en la materia para la 65  
administración de agentes biológicamente activos a los animales, en particular, a mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan según diversos factores que están fácilmente al alcance de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se le va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente

aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir otros diversos ingredientes y aditivos, además del agente activo, estando incluidos dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversas razones, por ejemplo, para la estabilización del agente activo, como aglutinantes, etc., bien conocidas por los expertos habituales en la materia.

5 Las descripciones de los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., 1985.

10 Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados mediante cualquier medio adecuado para la afección que se va a tratar, que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio, o de la cantidad de fármaco que va a ser administrada. Generalmente se prefiere la administración tópica para las enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistémico para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas, incluyendo jarabes; por vía 15 tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o mediante técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones estériles inyectables acuosas o no acuosas); por vía nasal, tal como mediante un pulverizador para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o un ungüento; por vía rectal, tal como en forma de supositorios; o mediante liposomas. Pueden administrarse 20 formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden ser administrados en una forma adecuada para una liberación inmediata o para una liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada puede conseguirse con unas composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

25 Algunos ejemplos de composiciones para su administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

30 Algunos ejemplos de composiciones para su administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente suspensor, metil celulosa como un potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o saborizantes, tales como los conocidos en la materia; y comprimidos de liberación inmediata, que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, 35 expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la materia. Los compuestos inventivos también pueden ser administrados por vía oral mediante una administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Algunos ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden estar incluidos en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente que ayude a la adhesión a la mucosa, tal como hidroxipropil celulosa (HPC), 40 hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa de sodio (SCMC) y/o un copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para el control de la liberación, tales como copolímeros poliacrílicos (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

45 Algunos ejemplos de composiciones para su administración en un aerosol nasal o por inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para favorecer la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la materia.

50 Algunos ejemplos de composiciones para su administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos adecuados parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes dispersantes o humectantes y sensores adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y 55 ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Algunos ejemplos de composiciones para su administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales pero licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

60 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por el experto habitual en la materia, e incluye unas cantidades de dosis a modo de ejemplo para un mamífero de entre aproximadamente 0,05 y 1.000 mg/kg; de 1-1.000 mg/kg; de 1-50 mg/kg; de 5-250 mg/kg; de 250-1.000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que pueden ser administradas en una dosis única o en forma de dosis 65 individuales divididas, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier sujeto en particular pueden ser modificados y dependerán de diversos factores,

incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y la gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferidos para su tratamiento incluyen animales, lo más preferentemente especies de mamíferos, tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por lo tanto, cuando se usa el término "paciente" en el presente documento, este término pretende incluir a todos los sujetos, lo más preferentemente especies de mamíferos que están afectadas por la mediación de los niveles de la enzima IRAK-4.

## 10 Ensayos biológicos

Ensayos de inhibición de la IRAK4:

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos con fondo en U. El volumen final de ensayo era de 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de la enzima y de los sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y de los compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 4 mM). La reacción se inició mediante la combinación de la IRAK4 con los sustratos y los compuestos de ensayo. La reacción se incubó a la temperatura ambiente durante 60 min y se terminó mediante la adición de 45  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción fue analizada con el Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante una separación electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon mediante la comparación entre las reacciones de control sin enzima para una inhibición del 100 % y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. Las concentraciones finales de los reactivos en los ensayos son ATP, 500  $\mu$ M; péptido FL-IPTSPITTTYFFFKKK 1.5  $\mu$ M; IRAK4, 0,6 nM; y DMSO, 1,6 %.

Datos de inhibición de la IRAK4

Ejemplo	CI <sub>50</sub> de la IRAK4 ( $\mu$ M)
1	0,0253

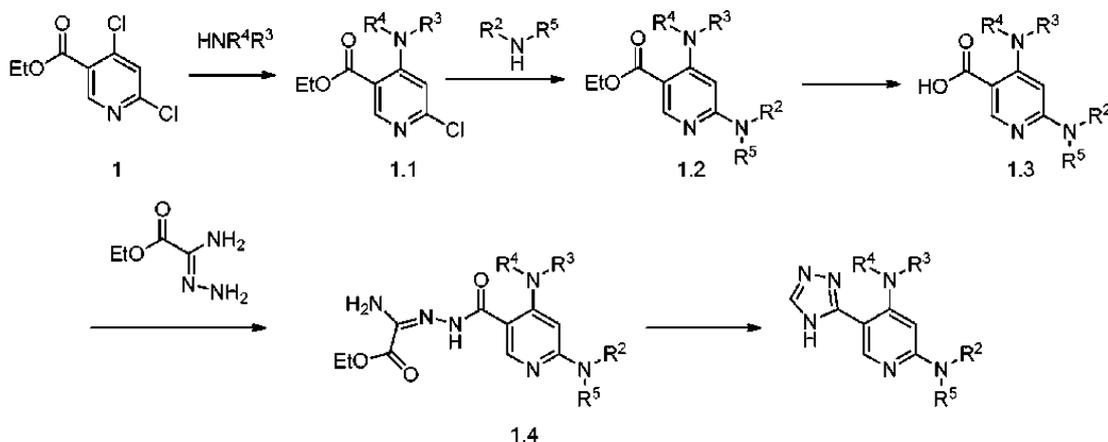
## Métodos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de diversas formas bien conocidas por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante el uso de los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la materia de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, como apreciarán los expertos en la materia. Algunos métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser preparados mediante el uso de las reacciones y de las técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en los disolventes apropiados para los reactivos y los materiales empleados, y son adecuados para las transformaciones que se van a realizar. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación, son elegidos para que sean las condiciones habituales para esa reacción, que deberían ser fácilmente reconocidas por el experto en la materia. El experto en la materia de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en las diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. Dichas restricciones en los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente apreciadas por el experto en la materia, y en ese caso deben usarse métodos alternativos. Esto requerirá algunas veces una valoración para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso en particular sobre otro con objeto de obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe acreditado que describe las muchas alternativas para el profesional cualificado es Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, tercera edición, Wiley and Sons, 1999).

Los derivados de triazol de fórmula general (I) pueden ser preparados según el método descrito en el Esquema 1. El desplazamiento del cloruro C4 del 4,6-dicloronicotinato de etilo (1) con una amina apropiadamente sustituida puede proporcionar el producto amino C4 (1.1) que puede hacerse reaccionar adicionalmente con otra amina en presencia de un catalizador, tal como Pd, o a unas temperaturas elevadas, para proporcionar la bis-amino piridina sustituida (1.2). La hidrólisis del éster con una fuente de hidróxido adecuada, tal como KOH, puede proporcionar el ácido carboxílico 1.3 que puede hacerse reaccionar con un reactivo adecuado, tal como 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo, para proporcionar el heterociclo precursor 1.4. La ciclación bajo un control térmico puede proporcionar el triazol general C5 mostrado en el Esquema 1.

Esquema I



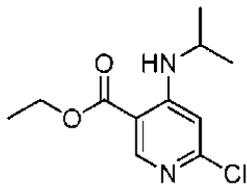
## 5 Ejemplos

La preparación de los compuestos de Fórmula (I), y de los intermedios usados en la preparación de los compuestos de Fórmula (I), pueden prepararse mediante el uso de los procedimientos mostrados en los siguientes ejemplos y de los procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones usadas en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, sino que pretenden demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no son preparados mediante un procedimiento descrito en el presente documento, generalmente están disponibles comercialmente, o aparecen en la bibliografía química, o pueden ser preparados mediante el uso de los procedimientos descritos en la bibliografía química.

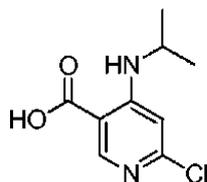
En los ejemplos proporcionados, la expresión "secado y concentrado" se refiere de forma general al secado de una solución en un disolvente orgánico sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de una filtración y la eliminación del disolvente del filtrado (generalmente a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se va a preparar). La cromatografía en columna se llevó a cabo con cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados mediante el uso de un aparato de cromatografía a media presión Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla disolvente indicada. La cromatografía de líquidos preparativa de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo mediante el uso de una columna en fase inversa (Waters Sunfire C<sub>18</sub>, Waters Xbridge C<sub>18</sub>, Phenomenex Axia C<sub>18</sub>, YMC S5 ODS o similares) de un tamaño apropiado para la cantidad de material que se va a separar, eluyendo generalmente con un gradiente de concentración creciente de metanol o de acetonitrilo en agua, que también contiene un 0,05 % o un 0,1 % de ácido trifluoroacético o acetato de amonio 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que se va a conseguir. Los nombres químicos se determinaron mediante el uso de ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

- 30 NaHCO<sub>3</sub> (ac.) - bicarbonato de sodio acuoso saturado
- salmuera - cloruro de sodio acuoso saturado
- DCM - diclorometano
- DIEA - N,N-diisopropiletilamina
- DMAP - 4-(N,N-dimetilamino)piridina
- 35 DMF - N,N-dimetilformamida
- DMSO - dimetilsulfóxido
- EDC - clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
- EtOAc - acetato de etilo
- HOAT - 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
- 40 HOBT - hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- ta - temperatura ambiente (generalmente a aproximadamente 20-25 °C)
- TEA - trietilamina
- TFA - ácido trifluoroacético
- 45 THF - tetrahidrofurano

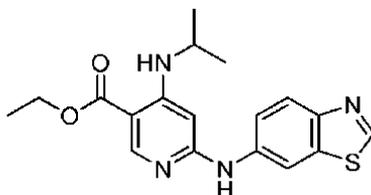
## Triazoles



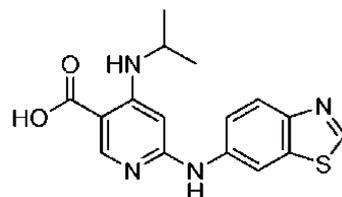
- 5 Síntesis del 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (2): se calentaron una solución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (1) (10 g, 43,4 mmol), isopropilamina (8 ml) y DIPEA (8 ml) en DMA (50 ml) a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para eliminar el exceso de DMA de la masa de reacción. El material en bruto obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:éter de petróleo como eluyente para obtener el compuesto del título (2). CL / EM: Acquity BEH C18 de 2,1 x 50 mm, de 1,8 micrones; disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente de B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,90 min; CLEM (ES-API),  $m/z$  243,7 (M + H).



- 15 Síntesis del ácido 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotínico (3): se agitó 6-cloro-4-(ciclobutilamino)nicotinato de etilo (2) (3 g, 12,3 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) a la ta. Se añadió LiOH (61,7 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se concentró a presión reducida. Se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La capa acuosa se recogió y se acidificó a pH 3-4 mediante el uso de ácido cítrico sólido. El material sólido se eliminó mediante una precipitación. El material sólido se filtró y se secó a vacío para formar el compuesto del título (3). RMN <sup>1</sup>H: 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 1,20 (d, J = 6,40 Hz, 6H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 13,33 (s a, 1H).

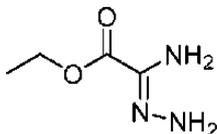


- 25 Síntesis del 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3): a una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (2) (5 g, 20,66 mmol) en dioxano (30 ml):H<sub>2</sub>O (5 ml), se añadieron 6-amino benzotiazol (20,66 mmol, 1 eq), xanthphos (8,2 mmol, 0,4 eq) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82,6 mmol, 4 eq) y se desgasificó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8,2 mmol, 0,4 eq) y se desgasificó de nuevo durante 10 min. Después se calentó a 115 °C durante una noche. La reacción se enfrió y se filtró a través de una pequeña almohadilla de celita. El filtrado obtenido se concentró para proporcionar un material en bruto. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna a través de gel de sílice y EtOAc:éter de petróleo como eluyente para proporcionar el 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3). CL / EM: Acquity BEH C18 de 2,1 x 50 mm, de 1,8 micrones; disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente de B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,78 min; CLEM (ES-API),  $m/z$  357,8 (M + H).

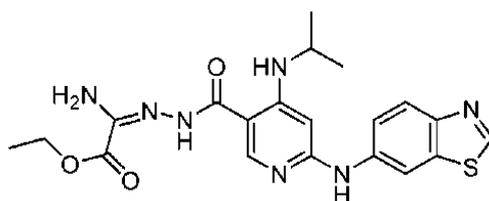


- 35 Síntesis del ácido 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (4): se agitó 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (3) (1 g, 2,8 mmol) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) a la ta, después se añadió LiOH (14 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h, después se calentó a 70 °C durante 1 h. El disolvente se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se añadió agua. La capa

acuosa se recogió y se acidificó a pH 3-4 mediante el uso de ácido cítrico sólido. El material sólido se eliminó mediante una precipitación. El material sólido se filtró y se secó a vacío para formar el compuesto del título (4). CL / EM: Acquity BEH C18 de 2,1 x 50 mm, de 1,8 micrones; disolvente A = 0,1 % de TFA en agua; disolvente B = 0,1 % de TFA en ACN; gradiente de B al 0-100 % durante 2 min; tiempo de retención: 0,65 min; CLEM (ES- API), *m/z* 329,8 (M + H).



Síntesis del 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo (6): se disolvió 2-amino-2-tioacetato de etilo (5) (5 g, 37,5 mmol) en etanol y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidrazina en THF (1 M, 37,5 mmol) gota a gota y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se obtuvieron unos copos blancos de 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo.



Síntesis del 2-amino-2-(2-(6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazono)acetato de etilo (7): a una solución agitada del ácido 6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotínico (4) (500 mg, 3,8 mmol) y 2-amino-2-hidrazonoacetato de etilo (6) (3,8 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml), se añadieron HATU (7,63 mmol, 2 eq) y DIPEA (15,2 mmol, 4 eq) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el exceso de DMF. El residuo obtenido se particionó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna a través de gel de sílice y MeOH:CHCl<sub>3</sub> como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

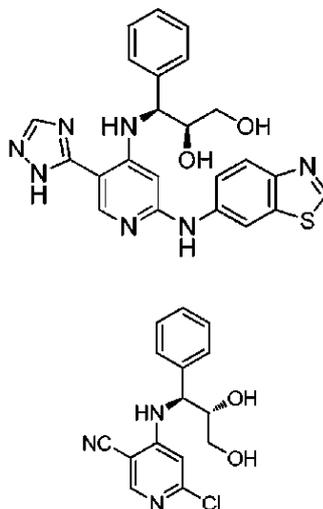
### Ejemplo 1



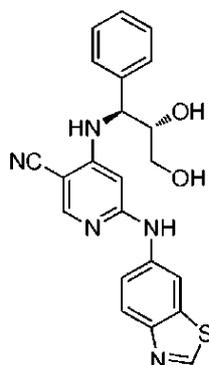
Se recogió el 2-amino-2-(2-(6-(benzo[d]thiazol-6-ylamino)-4-(isopropilamino)nicotinoil)hidrazono)acetato de etilo (7) (300 mg, 0,679 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 180 °C durante 1 h. La masa de reacción se disolvió en metanol, después se concentró. El material en bruto obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida a través de gel de sílice y MeOH:CHCl<sub>3</sub> como agentes de elución. El material se purificó adicionalmente mediante una HPLC preparativa para obtener la N2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-N4-isopropil-5-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)piridin-2,4-diamina. RMN <sup>1</sup>H: 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD: δ 1,32 (d, J = 4,00 Hz, 6H), 1,43 (t, J = 6,80 Hz, 3H), 3,72 - 3,74 (m, 1H), 4,41 (c, J = 6,80 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 2,40, 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,02 (s, 1H). CL / EM: Ascentis Express C18, de 5 x 2,1 mm - 2,7 μm; disolvente A = 2 % de ACN:98 % de H<sub>2</sub>O:NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; disolvente B = 98 % de ACN:2 % de H<sub>2</sub>O:NH<sub>4</sub>COOH 10 mM; gradiente de B al 0-100 % durante 3 min; tiempo de retención: 1,789 min; CLEM (ES-API), *m/z* 422,0 (M - H). HPLC: XBridge (de 150 x 4,6 mm), 3,5 micrones; disolvente A = 5 % de ACN:95 % de H<sub>2</sub>O:0,05 % de TFA, a pH = 2,5; disolvente B = 95 % de ACN:5 % de H<sub>2</sub>O:0,05 % de TFA, a pH = 2,5; gradiente de B al 0-100 % durante 15 min (tiempo de análisis de 23 min); caudal: 1,0 μl/min; tiempo de retención: 7,569 min; pureza: 99 %.

### Ejemplo 174

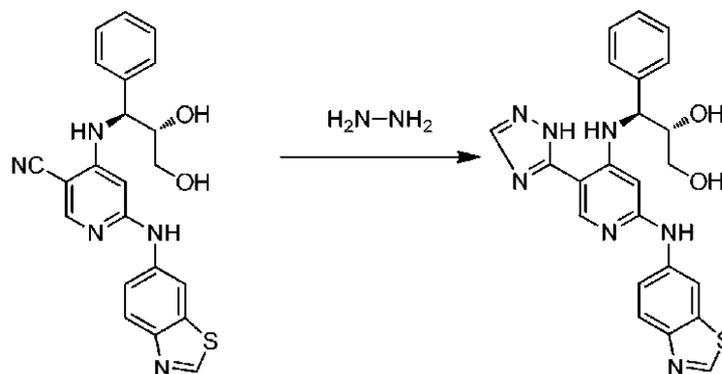
(2S,3S)-3-((2-(Benzo[d]thiazol-6-ylamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)piridin-4-il)amino)-3-fenilpropano-1,2-diol



- Etapa 1: se agitó una mezcla de 4,6-dicloronicotinonitrilo (760 mg, 4,39 mmol), (2S,3S)-3-amino-3-fenilpropano-1,2-diol (780 mg, 4,66 mmol) (Pico, Anna; Moyano, Albert ARKIVOC (Gainesville, FL, EE.UU.) (2007), (4), 132-156) y DIPEA (921  $\mu$ l, 5,27 mmol) en DMA (4393  $\mu$ l) a 50 °C durante 2,5 horas, tras lo cual la CLEM indicó que se había completado un ~ 98 % de la reacción. El recipiente se enfrió hasta la temperatura ambiente y la solución de color oscuro se particionó entre acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se disolvió en 2 ml de DCM y se purificó en una columna 40G ISCO mediante el uso de un 5-100 % de EA/Heptano. Después de la concentración, se recogieron los regioisómeros en forma de los aislados 01 y 02.



- Etapa 2: se agitó una mezcla de 6-cloro-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,108 g, 0,356 mmol), benzo[d]tiazol-6-amina (0,187 g, 1,244 mmol) y NMP (1,422 ml) a 150 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. El recipiente se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se filtró. Después de secar en un embudo buchner, se recogió el 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,122 g, 0,292 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM ( $m/z$ ,  $M + 1 = 418$ ), Waters sunfire de 4,6 x 50 mm C18, de 5  $\mu$ m, 4 min/1 min de tiempo de retención, 0-100 % de (A-B) A = 10 % de MeOH-90 % de agua-0,1 % de TFA, B = 90 % de MeOH-10 % de agua - 0,1 % de TFA, TR = 2,06.



Etapa 3: en un tubo de reacción alto se añadió 6-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-4-((1S,2S)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropilamino)nicotinonitrilo (0,075 g, 0,180 mmol), THF (0,898 ml) e hidrazina (1,692 ml, 53,9 mmol). La reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se concentró. Se añadieron MeOH (0,898 ml), formaldehído (0,025 ml, 0,898 mmol) y ortoformiato de trimetilo (0,099 ml, 0,898 mmol) y la reacción se agitó a la ta durante una noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DMF y se filtró. La purificación se llevó a cabo mediante una HPLC mediante el uso de un 40-100 % de MeOH/agua/TFA durante 10 minutos. Después de la concentración se recogió el (2S,3S)-3-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-5-(1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-4-ilamino)-3-fenilpropano-1,2-diol, TFA (0,004 g, 6,63  $\mu\text{mol}$ , 3,69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM ( $m/z$ ,  $M + 1 = 460$ ), Waters sunfire de 4,6 x 50 mm C18, de 5  $\mu\text{m}$ , 4 min/1 min de tiempo de retención, 0-100 % de (A-B) A = 10 % de MeOH-90 % de agua - 0,1 % de TFA, B = 90 % de MeOH-10 % de agua - 0,1 % de TFA, TR = 2,2. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL-D3) d 9,32 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 7H), 5,98 (s, 1H), 4,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 1H).

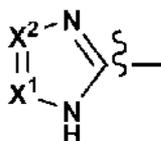
15





- R<sup>2</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con 0-4 R<sup>2a</sup>, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 1-4 R<sup>2a</sup> o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-4 R<sup>2a</sup>;
- R<sup>2a</sup> en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, =O, halo, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R<sup>a</sup>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>;
- R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup> o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>;
- R<sup>3a</sup> es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-1 R<sup>a</sup>;
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, (CH<sub>2</sub>)-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup> y un -(CH<sub>2</sub>)-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>;
- R<sup>6</sup> se selecciona entre hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>a</sup>;
- R<sup>11</sup> en cada aparición es independientemente hidrógeno, R<sup>e</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup> o -(CH<sub>2</sub>)-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>; o R<sup>11</sup> y junto con otro R<sup>11</sup>, o R<sup>1</sup> en el mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse para formar un heterociclo;
- R<sup>a</sup> es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>; o dos R<sup>a</sup> en un átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-, en donde n se selecciona entre 1 o 2;
- R<sup>b</sup> es hidrógeno, R<sup>e</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;
- R<sup>c</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;
- R<sup>d</sup> es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>c</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;
- R<sup>e</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>f</sup>;
- R<sup>f</sup> es hidrógeno, halo, NH<sub>2</sub>, OH u O(alquilo C<sub>1-6</sub>);
- p es 0, 1 o 2;
- r es 0, 1, 2, 3 o 4; y
- m es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que A es



55 y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre N o C-R, con la condición de que uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccione entre N y el otro entre C-R.

3. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indolinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo,

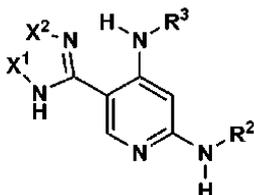
piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirano, indolizino, benzofurano, cromonilo, cumarino, benzopirano, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, estando cada grupo sustituido por 1-4 grupos seleccionados entre R<sup>2a</sup>.

5 4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que tanto R<sup>4</sup> como R<sup>5</sup> son hidrógeno.

10

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que tiene la siguiente fórmula



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

15

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre N o C-R, con la condición de que uno de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccione entre N y el otro entre C-R;

R es hidrógeno, R<sup>1</sup>, halógeno, -C(=O)-R<sup>1</sup>, -C(=O)OR<sup>1</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>1</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>1</sup>;

20

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-4 R<sup>1a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>, un heterociclo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup> o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R<sup>1a</sup>;

25

R<sup>1a</sup> es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-1 R<sup>a</sup>;

30

R<sup>2</sup> es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indolinilo, benzotiazolilo, pirazolopiridinilo, benzoisotiazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, benzooxazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, triazolopiridinilo, imidazopiridinilo, piridopirazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, quinolinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, benzopirano, indolizino, benzofurano, cromonilo, cumarino, benzopirano, cinnolinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, isoindolilo o quinazolinilo, estando cada grupo sustituido por 1-4 grupos seleccionados entre R<sup>2a</sup>;

35

R<sup>2a</sup> es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-1 R<sup>a</sup>;

40

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>, o un anillo de cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, tetrahidropirano, tetrahydrofurano u oxetano, estando cada anillo opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>;

45

R<sup>3a</sup> es hidrógeno, =O, F, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R<sup>a</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-1 R<sup>a</sup>;

50

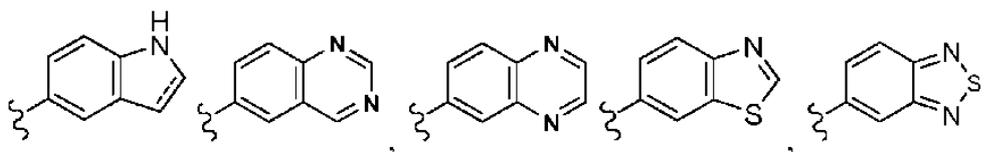
R<sup>11</sup> en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>f</sup>, CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;

55

R<sup>a</sup> es hidrógeno, Cl, Br, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>SR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>b</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclo o heteroarilo de 5-7 miembros, comprendiendo cada uno átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, como alternativa, dos R<sup>a</sup> en un átomo de carbono adyacente o en el mismo forman un acetal cíclico de la fórmula -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- o -O-CF<sub>2</sub>-O-, en donde n se selecciona entre 1 o 2;

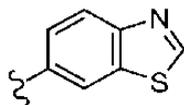
R<sup>b</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup> o (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>;



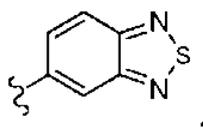


estando cada grupo opcionalmente sustituido por 0-3 R<sup>2a</sup>.

- 5 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo en el que R<sup>2</sup> se selecciona



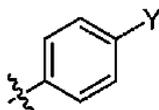
o



10

estando cada grupo opcionalmente sustituido por 0-3 R<sup>2a</sup>.

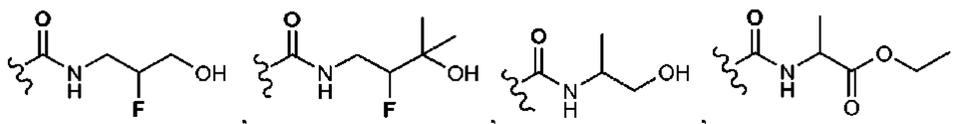
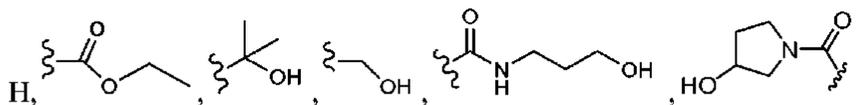
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo en el que R<sup>2</sup> es



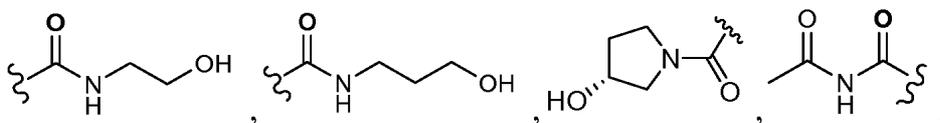
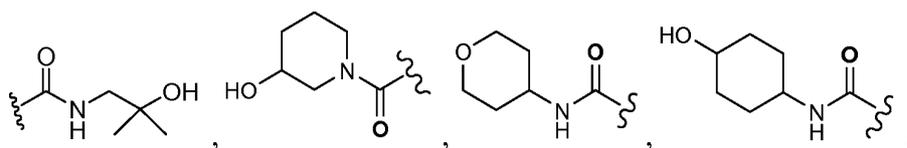
15

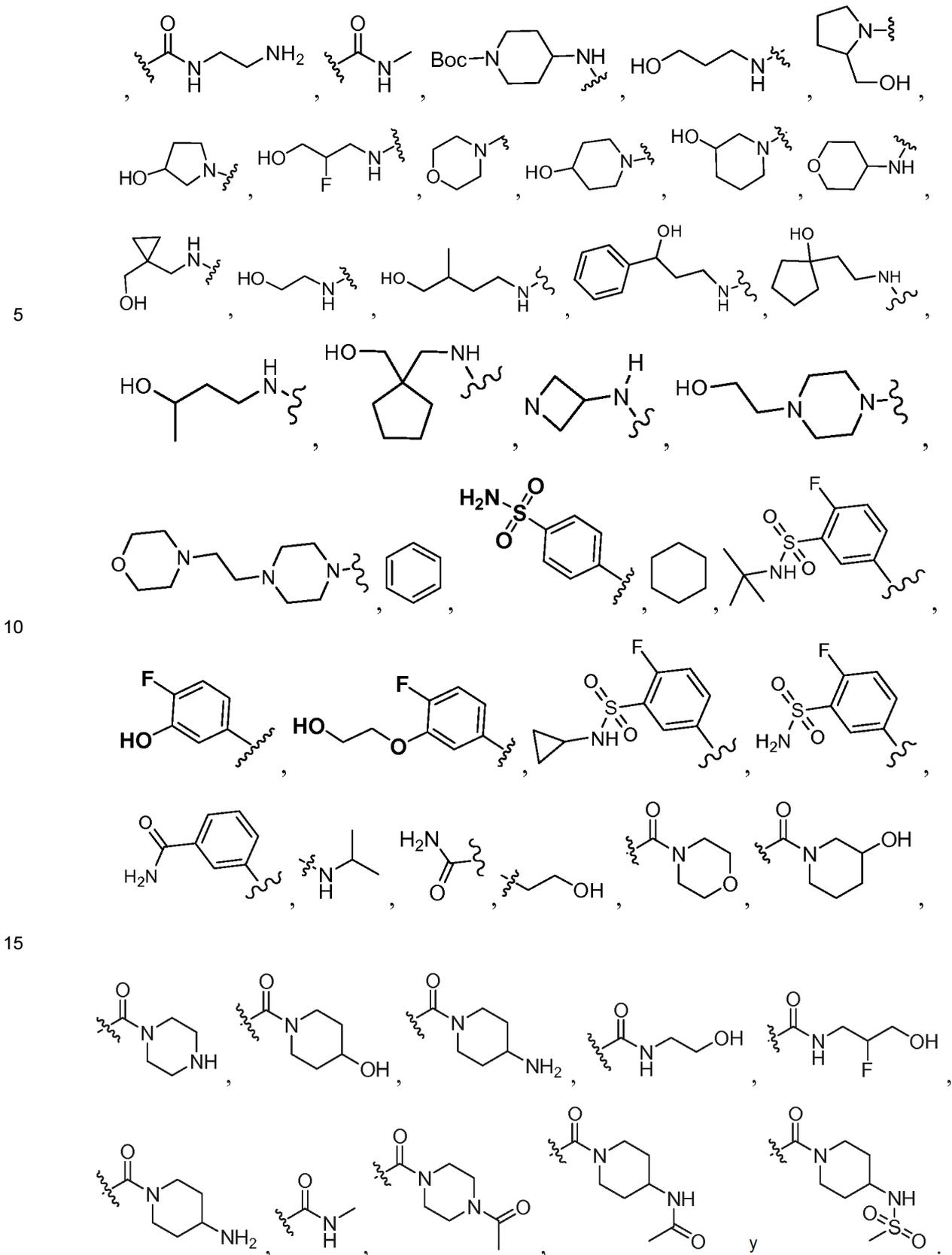
e Y es Cl, F, Br, CN, -O alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, -haloalquilo C<sub>1-6</sub> o NH<sub>2</sub>.

- 20 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R se selecciona entre siguientes grupos:



25

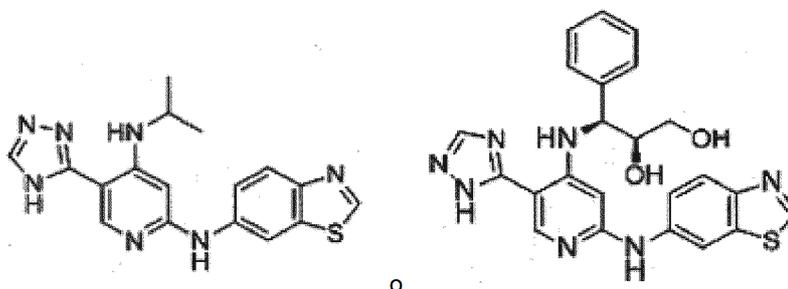




12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo en el que X<sup>2</sup> es N y X<sup>1</sup> es CR; y R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo en el que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup> o fenilo opcionalmente sustituido con 0-3 R<sup>3a</sup>.

5 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en donde los compuestos son



10 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso como un medicamento.

15 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.