

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 433**

21 Número de solicitud: 201730760

51 Int. Cl.:

C07D 471/06 (2006.01)

C07D 471/16 (2006.01)

C07D 239/88 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

01.06.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.12.2018

71 Solicitantes:

ONCOSTELLAE, S.L. (100.0%)
Parque Tecnológico de Galicia
32900 San Cibrao das Viñas (Ourense) ES

72 Inventor/es:

KURZ, Guido y
CAMACHO GÓMEZ, Juan

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASA**

57 Resumen:

Derivados de ácidos carboxílicos como inhibidores de proteínas cinasa.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido carboxílico de 11-oxo-11H-pirido [2,1-b]quinazolina-6-carboxamida como potentes inhibidores de la proteína cinasa, a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades patológicas que pueden mejorar mediante la inhibición de proteína cinasa.

ES 2 692 433 A1

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS COMO INHIBIDORES DE PROTEINAS QUINASA

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácidos carboxílicos convenientemente sustituidos, como potentes inhibidores de al menos una proteína quinasa que pertenece a la familia de linaje mixto (MLK), en especial de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK3) o a la familia de Janus quinasa seleccionada de entre JAK3 y TYK2.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar tales compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de estos compuestos; el uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por inhibición de enzimas MLK, particularmente MLK3 y Janus quinasa seleccionada de entre JAK3 y TYK2, tales como enfermedades del hígado incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis del hígado, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, cáncer, tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata y otros tumores sólidos, melanoma, cánceres metastásicos, caquexia y otras enfermedades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplantes, enfermedades hematológicas, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica, y enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

Antecedentes de la invención

30

Las proteínas quinasas son enzimas que desempeñan papeles reguladores clave en casi todos los aspectos de la biología celular. Estas enzimas participan en módulos de transducción de señales que regulan la apoptosis, la progresión del ciclo celular, la reorganización del citoesqueleto, la diferenciación, el desarrollo, la respuesta inmune, la

función del sistema nervioso y la transcripción. Las proteínas quinasas representan atractivos objetivos de fármacos porque su desregulación se produce en una variedad de enfermedades incluyendo cáncer, diabetes, autoinmunidad y en trastornos cardiovasculares, inflamatorios y nerviosos. (Roskoski, R., *Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes*, Pharmacological Research 103 (2016) 26–48).

Las quinasas de linaje mixto (MLK) pertenecen a un gran grupo de quinasas quinasas quinasas activadas por Mitógenos (MAP3Ks) que forman parte de las vías de señalización MAP3K-MAP2K-MAPK de tres niveles que transmiten una amplia gama de señales extracelulares desde la superficie celular al núcleo, modulando así la expresión génica. La subfamilia de MLK de mamíferos, que consiste en 4 miembros MLK1 (MAP3K9), MLK2 (MAP3K10), MLK3 (MAP3K11) y MLK4, activa vías de MAPK de mamíferos bien caracterizadas como ERK, JNK y p38 que regulan numerosas respuestas celulares tales como proliferación, apoptosis y diferenciación. De todos los miembros de la familia MLK, MLK3 es la mejor caracterizado en términos de sus funciones biológicas en la proliferación, migración, invasión y metástasis, lo que la convierte en un atractivo objetivo farmacológico para las terapias contra el cáncer. (Chadee, D.N., *Involvement of mixed lineage kinase 3 in cancer*, Can. J. Physiol. Pharmacol. 91: 268–274 (2013)).

La inhibición de MLK-3 puede ser útil para el tratamiento de diversos cánceres tales como, por ejemplo, melanoma y cáncer gastrointestinal, pancreático y de mama (Zhang-J et al., *MLK3 promotes melanoma proliferation and invasion and is a target of microRNA-125b*, Clin Exp Dermatol 2014, 39, 376-384; Velho-Set al., *MLK3 gene mutations in mismatch repair deficient gastrointestinal tumours*, Human Mol Genetics 2010, 19, 697-706; Chandana-SR et al., *Inhibition of MLK3 Decreases Proliferation and Increases Antiproliferative Activity of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor in Pancreatic Cancer Cell Lines*, Cancer Growth and Metastasis 2010:3 1-9). MLK-3 regula la proliferación de algunos tipos de células tumorales, incluyendo el schwannoma humano y las células de meningioma y las células de cáncer de mama que también sobreexpresan MLK-3. (Chen J, et al, *MLK3 is critical for breast cancer cell migration and promotes a malignant phenotype in mammary epithelial cells*, Oncogene. 2010; 29 (31): 4399-411).

Además, existen estudios que sugieren que la pérdida de MLK3 en ratones es protectora frente a la esteatohepatitis no alcohólica inducida por dieta alta en carbohidratos (DAC), de manera independiente del peso, a través de la atenuación de la activación N-terminal de la

quinasa C-Jun (JNK); por lo tanto, MLK3 es un potencial objetivo terapéutico para el tratamiento de EHNA humano. (Ibrahim S., et al, *Mixed lineage kinase 3 deficient mice are protected against the high fat high carbohydrate diet-induced steatohepatitis*, Liver International, 2014: 34: 427–437; Jiang J. X. et al, *MLK3 as a regulator of disease progression in NASH*, 2014, doi: 10.1111/liv.12556 y sus referencias).

Otros estudios han demostrado que el bloqueo de la vía MLK3 puede interferir con el efecto neurotóxico de los oligómeros beta-amiloides (Xu Y, Hou XY, Liu Y, Zong YY, *Different protection of K252a and N-acetyl-L-cysteine against amyloid-beta peptide-induced cortical neuron apoptosis involving inhibition of MLK3-MKK7-JNK3 signal cascades*. J Neurosci Res. 2009 Mar; 87(4):918-27). La inhibición de la vía C-jun / JNK bloquea la hiperfosforilación de tau en neuronas cultivadas del hipocampo. (Ma, QL, et al, *Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin*, J. Neurosci. 2009 Jul 15; 29 (28): 9078-89). Por lo tanto, los inhibidores de MLK-3 pueden ser de valor en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas que implican la vía C-jun / JNK.

Por otra parte, se sabe que las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas intracelulares no receptoras que son importantes transductores de señales de muchas citoquinas, factores de crecimiento e interferón. En los últimos años, se ha encontrado que hay una mejora significativa en la expresión de JAK en células cancerosas y células transfectadas con oncogenes. También se ha descrito que la expresión de JAKs tiene una estrecha relación con la inflamación y las enfermedades autoinmunes y en el rechazo immune de los trasplantes. (Aggarwal, B B et al, *Signal Transducer and Activator of Transcription-3, 30 Inflammation, and Cancer How Intimate Is the Relationship?*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1171: 59– 76 (2009) y sus referencias).

Las JAK son una familia de tirosina quinasas no receptoras que son moléculas relativamente grandes. Hay cuatro miembros de la familia de JAKs: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. JAK1, JAK2 y TYK2 existen en varios tejidos y células, mientras que JAK3 sólo existe en la médula y el sistema linfático. Las JAKs transmiten estímulos extracelulares a través de señales que son generadas por los receptores relevantes. Los receptores y / o las enzimas JAKs activan selectivamente la transducción de señal y el transductor de señal y activador de proteínas de transcripción (STAT) por diferentes sitios de fosforilación. (Jiang JJJ et al, *Advances in the Inhibitors of Janus Kinase*, Med Chem, 2014, 4: 540-548 y sus referencias).

La inhibición selectiva de las quinasas JAK dentro de la familia de JAKs ha sido un objetivo deseado de los investigadores con el fin de maximizar la eficacia al tiempo que minimiza los efectos no deseados por interacción con otras dianas, así como comprender el papel de las isoformas de JAKs en diferentes enfermedades y con ello proporcionar la terapia más eficaz para cada indicación. La definición del papel de cada quinasa se hace posible con pequeñas moléculas como inhibidores selectivos, pero deben ser selectivos dentro del quinoma, así como dentro de la familia de JAKs. Este desafío no es trivial. La homología entre las quinasas JAK es alta y las similitudes en sus sitios de unión al ATP son considerables. A pesar de estos notables obstáculos, los progresos recientes en este campo han sido impresionantes. Ahora hay inhibidores selectivos para cada uno de los miembros de la familia JAK, con la expectativa de ver a algunos de ellos ingresando a la clínica en un futuro cercano. (B.W. Dymock et al, *Selective JAK inhibitors*, Future Med Chem 2014, 6, 1439).

En el caso específico de JAK3, esta es una molécula clave de señalización celular en la respuesta inmune, que se distribuye específicamente en el sistema linfático; en el que la interleucina-2 (IL2) puede activar la enzima JAK3 en un período de tiempo muy corto. Después de un período de transducción de señal, JAK3 se puede desfosforilar y volverse inactiva, de modo que las señales generadoras de enfriamiento facilitan la siguiente ronda de transmisión de señal de estímulo. De este modo, la inhibición de la actividad de JAK3 evitará efectos secundarios causados por daño a otros tejidos. (Jiang JJJ et al, *Advances in the Inhibitors of Janus Kinase*, Med Chem, 2014, 4: 540-548 y sus referencias).

Actualmente, varias pequeñas moléculas inhibidores de JAK se han desarrollado con resultados prometedores. Uno de ellos, el Tofacitinib, es un potente inhibidor de JAK3 y JAK1 con cierta actividad contra JAK2. Ha sido aprobado en varios países para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), y se encuentra en fases clínicas avanzadas para el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada a severa. (Ghoreschi, K et al, *Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases*, Experimental Dermatology, 2014, 23, 7–11) y (Chiricozzi A et al, *Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis*, Expert Rev. Clin. Immunol. Early online, 1–13 (2015)).

Otros inhibidores de JAK están en fase clínica para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA), entre otras afecciones. Por ejemplo, el VX-509 (decernotinib) que está en fase clínica ha demostrado mejorar los signos y síntomas de la AR a las semanas 12 y 24 en comparación con el grupo placebo cuando se administró en combinación con metotrexato.

Las señales de seguridad incluyeron infección y aumentos en las transaminasas hepáticas y en los niveles de lípidos. (Genovese M. C et al, *VX-509 (Decernotinib), an Oral Selective JAK-3 Inhibitor, in Combination with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis*, *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*, Vol. 68, No. 1, pp 46–55 enero 2016).

5

Por consiguiente, se espera que la inhibición de JAK3 pueda conducir a la prevención y tratamiento del rechazo de trasplantes y de la enfermedad injerto-contra-huésped (su sigla en inglés es GVHD) en el trasplante de órganos, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune, trombocitopénica idiopática púrpura, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, urticaria, eczema, psoriasis, conjuntivitis alérgica, uveítis, cáncer, leucemia y similares. (EP2380877 y sus referencias).

15 Por otra parte, la enzima TYK2 ha demostrado un papel importante para la transducción de señalización en respuesta a una amplia variedad de citocinas, incluyendo IFNs de tipo I, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. Una expresión apropiada de la señalización mediada por TYK2 puede ser esencial para mantener respuestas inmunitarias normales, aunque en condiciones patológicas promueven la producción de componentes autoinmunes, que están
20 implicados en la patogénesis de dichas enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple. La expresión aberrante de TYK2 se ha observado en muchas enfermedades autoinmunes. (Yan Liang et al, *Therapeutic potential of tyrosine kinase 2 in autoimmunity*, *Expert Opin. Ther. Targets* (2014) 18(5):571-580). Existen datos que apoyan la idea de que los inhibidores selectivos de TYK2
25 pueden ser nuevas terapias potenciales para el tratamiento de la psoriasis y las enfermedades inflamatorias del intestino, sin provocar una inmunosupresión amplia e indeseable. (Dymock B W et al, *Selective JAK inhibitors*, *Future Med. Chem.* (2014) 6(12), 1439–1471).

30 A pesar del alto nivel de interés en los inhibidores selectivos de las enzimas JAKs y su potencial terapéutico, TYK2 sigue siendo el miembro menos explorado de esta familia. Hasta la fecha, sólo se han publicado algunos estudios que divulgan inhibidores selectivos de TYK2 y no se conoce de momento ningún inhibidor selectivo de TYK2 en fase clínica. La única molécula que reivindica la inhibición de TYK2 actualmente en un ensayo clínico es un
35 compuesto de Pfizer: el pan-inhibidor PF-06263726 (tópico, psoriasis). (Menet C J, *Toward*

selective TYK2 inhibitors as therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases, Pharm. Pat. Anal. (2014) 3(4), 449–466).

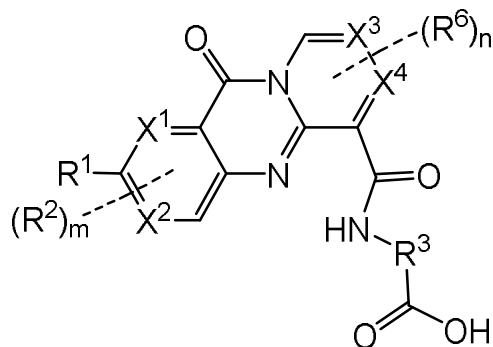
Teniendo en cuenta lo anterior, la mayoría de los inhibidores de JAKs desarrollados hasta
 5 ahora son selectivos para otras quinasas, pero, como se mencionó anteriormente, no discriminan bien entre los miembros de la misma familia JAK. Tal promiscuidad en la inhibición a menudo conduce a preocupaciones sobre toxicidad y efectos secundarios inaceptables; parece que la toxicidad de los inhibidores de JAK es limitada, aunque su toxicidad a largo plazo no ha sido totalmente determinada. Por lo tanto, la generación de
 10 inhibidores altamente selectivos, sin actividad fuera de la diana terapéutica o contra otras JAK, puede resultar en una mayor eficacia y seguridad. (Ghreschi K, et al, *Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases*, *Experimental Dermatology*, 2014, 23, 7–11). Particularmente, en el caso de JAK2, debido a su papel en varios procesos fisiológicos esenciales, tales como eritropoyesis y funciones de neutrófilos, es
 15 particularmente deseable evitar su inhibición. (Goedken ER et al, *Tricyclic Covalent Inhibitors Selectively Target Jak3 through an Active Site Thiol*, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 290, NO. 8, pp. 4573–4589, 20 febrero 2015).

Los autores de la presente invención han desarrollado nuevos derivados de ácidos
 20 carboxílicos como inhibidores potentes y selectivos de al menos una proteína quinasa perteneciente a la familia de la quinasa de linaje mixto (MLK), específicamente de la quinasa de linaje mixto 3 (MLK3) o a la familia de Janus quinasas especialmente JAK3 y TYK2.

Resumen de la Invención

25

En uno de sus aspectos (aspecto 1), la presente invención se refiere a nuevos derivados de ácidos carboxílicos convenientemente sustituidos de fórmula (I):



(I)

en donde:

- R^1 representa un grupo seleccionado de entre:

a) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado,

5 b) anillo heterocíclico C_4-C_6 que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el cual está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado,

c) átomo de halógeno,

10 d) átomo de hidrógeno,

e) grupo ciano,

f) alcoxi C_1-C_3 , opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno,

g) -OH,

15 h) anillo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado,

i) $-S(O)_pR^7$, donde R^7 es alquil C_1-C_3 y p es un número entero seleccionado de entre 1 y 2, y

20 j) alquil C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno,

- cada uno de R^2 y R^6 representa independientemente un grupo seleccionado de entre:

a) átomo de halógeno,

b) alquil C_1-C_6 lineal o ramificado,

25 c) haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, y

d) fenilo o anillo heterocíclico C_4-C_6 que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado,

30 e) cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado

donde el grupo R^2 si está presente, reemplaza el átomo de hidrógeno de uno de los grupos CH- en el anillo que contiene X^1 y X^2 y R^6 , si está presente, reemplaza el átomo de hidrógeno de uno de los grupos CH- en el anillo que contiene X^3 y X^4 ,

35 - m y n son números enteros independientemente seleccionados entre 0 y 1,

- R^3 representa un grupo seleccionado de entre:

- a) ciclo de 4 a 10 miembros, saturado, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N y O, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OH y -NR⁴R⁵,
- 5 b) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
- R⁴ y R⁵ representan independientemente un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y un grupo cicloalquilo C₃-C₆,
 - X¹ y X² son independientemente seleccionados entre CH y N con la condición que ninguno de los dos o uno de ellos es N,
 - 10 - X³ y X⁴ son independientemente seleccionados entre CH y N con la condición que ninguno de los dos o uno de ellos es N,
- y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la
15 preparación de los compuestos del aspecto 1.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del aspecto 1 y un diluyente o portador de aspecto farmacéutico.

20 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con el tercer aspecto descrito anteriormente, que comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado de un agente útil para el tratamiento de enfermedades del hígado incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis del hígado, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis
25 atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, cáncer tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal y otras enfermedades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplantes, enfermedades hematológicas, uveítis, ojos secos y
30 conjuntivitis alérgica, y enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere al uso del compuesto del aspecto 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado
35 patológico que puede mejorar mediante la inhibición de al menos una enzima seleccionada del grupo que consiste en quinasas MLK, particularmente MLK3 y quinasas Janus

seleccionadas de entre JAK3 y TYK2, tales como enfermedades hepáticas incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis hepática, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, intestino inflamatorio Incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, cáncer
5 incluyendo cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal y otras enfermedades seleccionadas de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica y enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, entre otros.

10

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de enfermedades que pueden ser mejoradas mediante la inhibición de al menos una enzima seleccionada del grupo que consiste en quinasas MLK, en particular quinasas MLK3 y quinasas Janus seleccionadas de entre JAK3 y TYK2 por administración de los compuestos
15 del primer aspecto o composiciones farmacéuticas de los aspectos segundo y tercero descritos anteriormente a un sujeto que necesita dicho tratamiento; las enfermedades se seleccionan de enfermedades del hígado incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis del hígado, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias
20 intestinales incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer incluyendo cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal y otras enfermedades seleccionadas de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica y enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de
25 Alzheimer, entre otros.

En un séptimo aspecto, la presente invención se refiere a un producto de combinación del compuesto del primer aspecto descrito anteriormente con un agente terapéutico conocido que se sabe que es útil en el tratamiento de enfermedades seleccionadas de entre
30 enfermedades hepáticas, incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis del hígado, enfermedades autoinmunes, incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, cáncer incluyendo cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal
35 y otras enfermedades seleccionadas entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y conjuntivitis

alérgica y enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

En un octavo aspecto, la presente invención se refiere al compuesto del aspecto 1 para uso
5 en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico que se puede mejorar mediante la inhibición de al menos una enzima seleccionada del grupo que consiste en quinasas MLK, en particular MLK3 y quinasas Janus seleccionadas de entre JAK3 y TYK2, tales como enfermedades hepáticas incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis del hígado, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis
10 reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, cáncer incluyendo cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal y otras enfermedades seleccionadas de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y
15 conjuntivitis alérgica y enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de Alzheimer, entre otros.

Como se ha dicho antes, los derivados de ácidos carboxílicos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de
20 mejorar por tratamiento con inhibidor de al menos una enzima seleccionada del grupo que consiste en quinasas MLK, en particular MLK3 y quinasas Janus seleccionadas de JAK3 y TYK2 tales como enfermedades hepáticas incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis hepática, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias
25 intestinales incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, cáncer, incluyendo cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal y otras enfermedades seleccionadas de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica y enfermedades neurodegenerativas incluyendo enfermedad de
30 Alzheimer, entre otros. En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) debido a su exposición sistémica de moderada a elevada después de la administración oral, son especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de entre esteatohepatitis no alcohólica (NASH), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, cáncer incluyendo cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de
35 mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, rechazo de trasplante, enfermedades hematológicas.

Por consiguiente, los derivados de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y / o sus sales, pueden usarse en un método de tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un derivado de ácido carboxílico de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa aquí, el término cicloalquilo C_a-C_b abarca grupos cíclicos de hidrocarburos que tienen de a hasta b átomos de carbono. Tales grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa aquí, el término alquilo C_a-C_b incluye radicales lineales o ramificados, que tienen de 1 hasta 6 átomos de carbono. Los radicales preferidos incluyen de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquílicos lineales o ramificados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

Como se usa aquí, el término alcoxi C_a-C_b lineal o ramificado se utiliza para designar radicales que contienen radicales alquilo C_a-C_b lineales o ramificados enlazados a un átomo de oxígeno ($C_xH_{2x+1}-O-$). Los radicales alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término ciclo saturado de 4 a 10 miembros abarca sistemas de anillos de 4 a 10 miembros que contienen átomos de carbono y opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N y O. Dichos sistemas de anillos pueden ser monocíclicos o policíclicos y los policíclicos incluyen sistemas con anillos fusionados (es decir, anillos que comparten dos átomos en el anillo), anillos puenteados (es decir, anillos que comparten más de dos átomos en el anillo) y sistemas espiránicos (es decir, en los que dos anillos comparten solamente un átomo). Dichos ciclos incluyen, por ejemplo, los siguientes sistemas de anillos monocíclicos: ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo y piperidinilo, y los siguientes sistemas de anillos puenteados policíclicos: biciclo [2.2.1] heptaniilo, 7-aza- biciclo [2.2.1] heptaniilo, (biciclo [2.2.2] octaniilo) y adamantilo. Dichos ciclos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, átomo de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado -OH y aminas. Los sustituyentes del ciclo de 4 a 10 miembros pueden reemplazar un átomo de hidrógeno de cualquiera de los átomos de carbono en el ciclo o un átomo de hidrógeno de cualquiera de

los átomos de nitrógeno en el ciclo. En una realización, el ciclo es un carbociclo de 5 a 8 miembros.

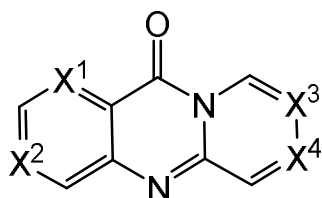
En otra realización, los sistemas de anillos policíclicos saturados de 4 a 10 miembros, saturados, comprenden dos o más anillos fusionados o puenteados que consisten cada uno de 3 a 7 átomos, en donde 1 ó 2 átomos pueden ser heteroátomos seleccionados entre N y O.

Cuando en los compuestos de fórmula (I), R^3 representa un sistema de anillo policíclico, el átomo de carbono del grupo de ácido carboxílico (-COOH) y el átomo de nitrógeno del grupo amido (-CONH) pueden estar enlazados al mismo anillo o a diferentes anillos del sistema de anillo policíclico.

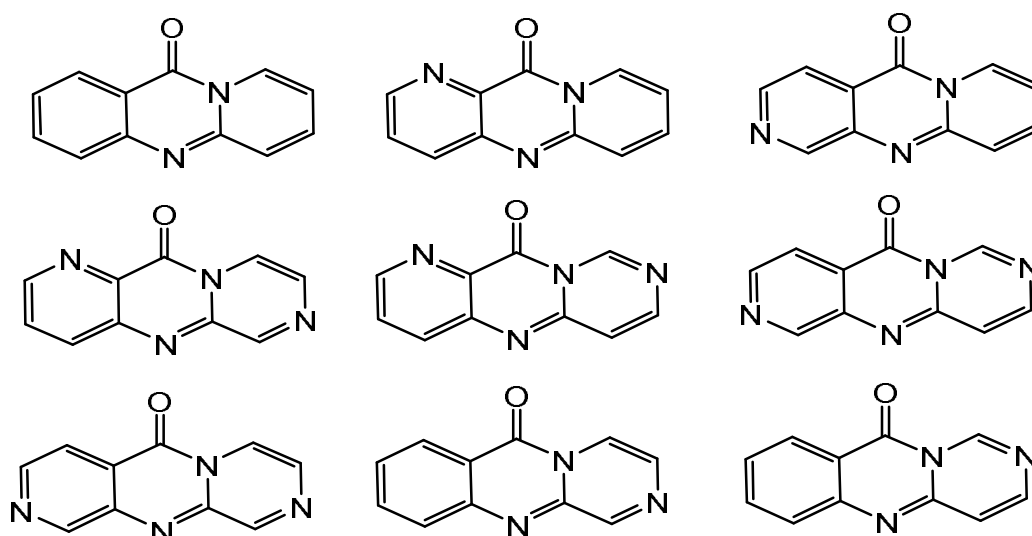
Tal como se utiliza en la presente memoria, el término anillo heterocíclico C_a-C_b abarca un sistema de anillos saturado que tiene de a hasta b átomos de carbono que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionado de entre N y O formando parte del anillo. Esta definición se refiere a un subgrupo particular de ciclos saturados de 4 a 10 miembros, mencionados anteriormente. Tales anillos incluyen, por ejemplo, piridinilo, tetrahidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo. Dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre un átomo de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado. Los sustituyentes del anillo heterocíclico pueden estar reemplazando un átomo de hidrógeno de cualquiera de los átomos de carbono en el anillo o un átomo de hidrógeno de cualquiera de los átomos de nitrógeno en el anillo.

25

El sistema de anillo central de los compuestos de la invención se puede representar como se muestra a continuación:



dicho sistema de anillo central puede seleccionarse entre los siguientes sistemas de anillos:



Como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo y yodo, preferiblemente átomos de flúor, cloro y bromo. El término halo, cuando se usa como prefijo, tiene el mismo significado. Como mero ejemplo, haloalquilo
5 significa un alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Como se usa aquí, algunos de los átomos, radicales, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en
10 cualquier posición por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, por lo que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, cadenas o ciclos se sustituyen por átomos, radicales, cadenas o ciclos aceptables desde el punto de vista químico. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

15 Tal como se utiliza aquí, el término sal farmacéuticamente aceptable se utiliza para designar sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico,
20 acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

25 Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X^{-n}) está asociado con la carga positiva del átomo de

N. X^{-n} puede ser un anión de diversos ácidos minerales tales como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, Succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X^{-n} es preferiblemente un anión
 5 seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X^{-} es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

De acuerdo con una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I),
 10 R^1 representa un grupo seleccionado entre:

- cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado,
- anillo heterocíclico C_4-C_6 que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N y
 15 O y que está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
- anillo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre un átomo de halógeno, haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado.

20 En una realización más preferida, R^1 representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y alcoxi C_1-C_4 lineal o ramificado.

En una realización más preferida, R^1 representa un grupo seleccionado de entre piridinilo,
 25 piperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

En otra realización preferida, R^1 representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno y haloalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

30 De acuerdo con otra realización de la presente invención en el compuesto de fórmula (I) m y n tienen un valor de 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I),
 35 R^3 representa un cicloalquilo C_5-C_6 opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado y -OH.

En una realización preferida, R³ representa un grupo seleccionado entre un grupo ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH. En una realización más preferida, R³ representa un grupo ciclohexilo sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), X¹, X², X³ y X⁴ representan CH.

De acuerdo con otra realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno.

10

De acuerdo con una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cada uno de m y n tienen un valor de 0, R³ representa un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH y X¹, X², X³ y X⁴ representan CH.

15

Compuestos particulares de la presente invención incluyen:

20 Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

25

Ácido (1r,4r)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

30

Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

35 Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

Ácido 1-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclopentano-1-carboxílico

5 Ácido 2-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)-2-metilpropanoico

Ácido 4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

10 Ácido (1s,4s)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido 4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

15 Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1s,4s)-4-(2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

20

Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1s,4s)-4-(2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-

25 carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

30 Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido 4-(2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

35

Ácido 4-(2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

5 Ácido 4-(2-ciano-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido 4-(2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

10 Ácido 4-(2-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido 4-(2-bromo-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

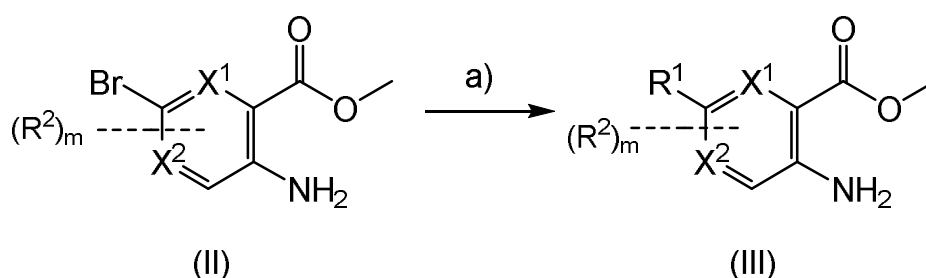
15 Ácido 3-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1r,4r)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

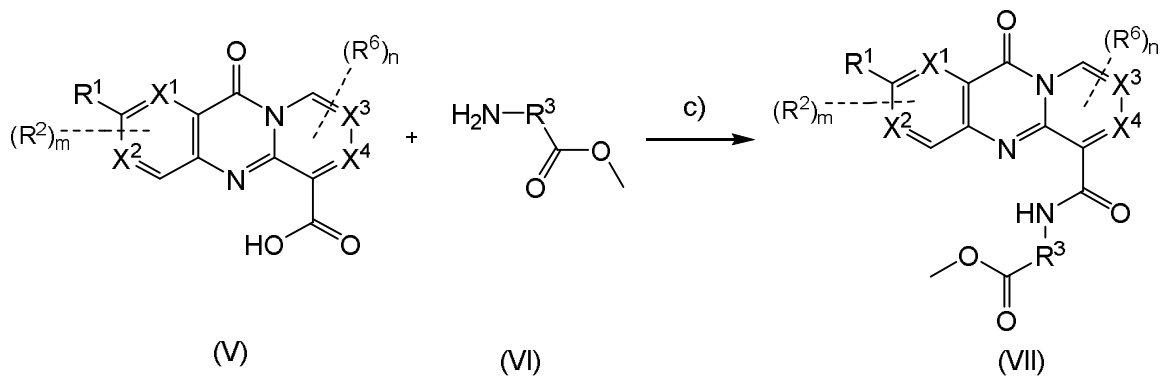
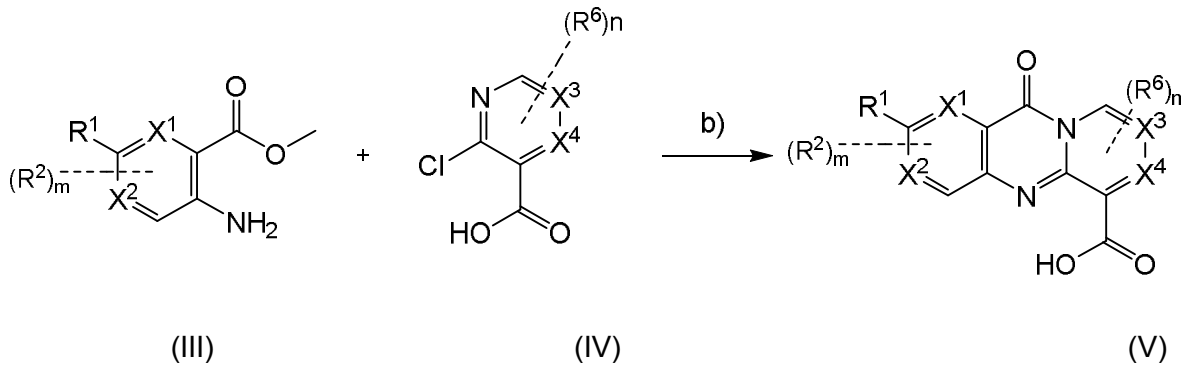
20 Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos descritos a continuación. Para facilitar la descripción de los procedimientos, se han utilizado ejemplos concretos, pero que no restringen en modo alguno el alcance de la presente invención. La síntesis del compuesto de fórmula (I) se representa en el esquema 1.

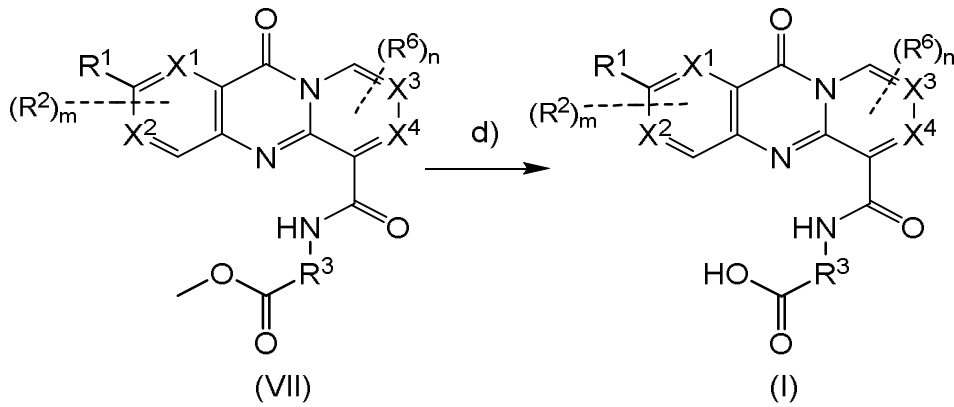
Esquema 1



30



5



En el esquema anterior, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de acuerdo con la
 10 presente invención en los que R¹, R², R³, R⁶, X¹, X², X³ y X⁴ son como se han definido
 anteriormente.

Reactivos y condiciones:

Etapa a) $R^1-B(OH)_2$, Cat-Pd.; o aminas secundarias cíclicas o heterocíclicas

Etapa b) HCl, Isopropanol 24h, 100°C.

Etapa c) EDC, HOBT, EDIA, DMF, temperature ambiente.

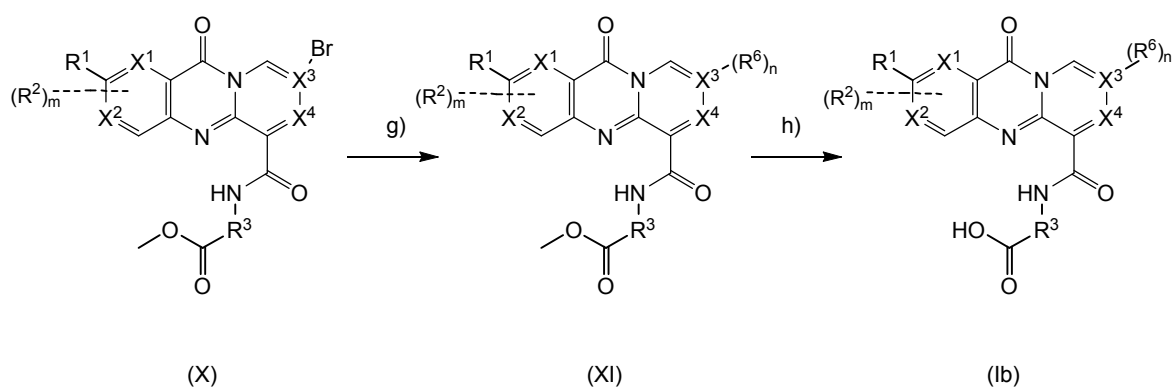
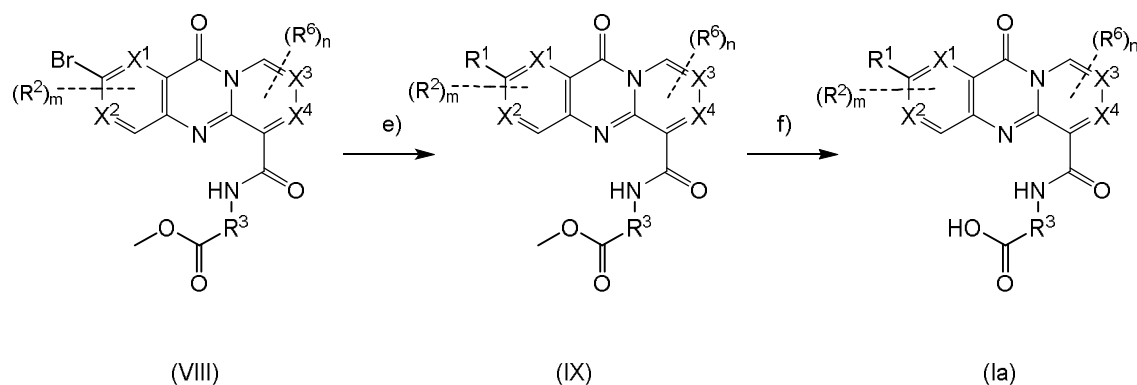
Etapa d) NaOH, H_2O/THF o HCl, AcOH/ H_2O .

5

Los derivados de fórmula general (V) se preparan a partir de ácidos 2-aminobencílicos opcionalmente sustituidos o 2-aminobenzoatos de metilo o etilo opcionalmente sustituidos o los correspondientes amino-heteroaril carboxilatos (III) opcionalmente sustituidos y ácidos 2-cloronicotínicos opcionalmente sustituidos o ácidos cloroheteroarílicos (IV) opcionalmente sustituidos según el esquema 1, disponibles comercialmente. En los casos en los cuales los reactivos (III) no estén disponibles, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la sustitución del átomo de bromo de los correspondientes ácidos carboxílicos o carboxilatos de fórmula (II). Los reactivos de partida (III) y (IV) se hacen reaccionar por una reacción de ciclación en condiciones ácidas en isopropanol o xileno a temperaturas entre 80° y 110°C para proporcionar ácidos de fórmula (V). La reacción de estos ácidos con aminas (VI) en disolventes apróticos polares tales como DCM, THF, acetonitrilo o DMF en presencia de reactivo de acoplamiento tal como HATU, EDC, HOBT o T3P y temperaturas que oscilan entre 0°C y 80°C proporciona los derivados éster de fórmula (VII) y sus hidrolizaciones sucesivas en condiciones básicas y ácidas proporcionan compuestos de fórmula (I), que son objeto de la presente invención.

Otra forma de obtener en ciertas posiciones los compuestos sustituidos de fórmula (I) se consigue, por ejemplo, mediante la sustitución nucleofílica de derivados bromados (VIII) y (X) con aminas o a través de la reacción de acoplamiento de estos derivados, por ejemplo con ácidos arilo o heteroarilo borónico en condiciones de Suzuki según el Esquema 2. Tales compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) son casos particulares de la presente invención.

Esquema 2



5 Reactivos y condiciones:

Etapa e) y g) $R^1-B(OH)_2$, Cat-Pd.; o aminas secundarias cíclicas o heterocíclicas

Etapa f) y h) NaOH, H_2O/THF ; o HCl, $AcOH/H_2O$.

10 En el esquema anterior, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de acuerdo con la presente invención en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , X^1 , X^2 , X^3 y X^4 , son como se han definido anteriormente.

Actividad farmacológica

15 Ensayo funcional de proteínas quinasas

Los ensayos funcionales de las proteínas quinasas se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos usando un volumen final de 30 μ l. La reacción comienza a través de la combinación entre la enzima quinasa y el sustrato péptico (indicado en la tabla donde el prefijo 5-FAM indica que el grupo amino terminal del péptido está unido a la 5-carboxifluoresceína y $CONH_2$ indica que el grupo terminal de ácido carboxílico está amidado) en una concentración de 1,5 μ M en presencia de controles ATP y no-ATP. La reacción se lee en un

lector "Caliper EzReader LabChip 3000" (Caliper, Hopkinton, MA), basado en la movilidad electroforética del sustrato fluorescente y el producto fosforilado.

Los porcentajes de inhibición se calcularon por comparación entre las reacciones de control, para el 100% de inhibición y las reacciones con sólo DMSO para 0% de inhibición. Las condiciones de reacción fueron las siguientes:

Enzima	Sustrato	Buffer	Concentración de ATP	Incubación (min)
JAK1 (No. Producto: 08-144, Carna Biosciences)	5-FAM- KKSREGDYMTMQIG- CONH ₂ (5-FAM-SEQ ID NO: 1-CONH ₂)	100mM Hepes pH=7,2, 0,015% Brij-35, 4mM DTT, 2%DMSO, 10mM MgCl ₂ .	100 µM	150
JAK2 (No. Producto: 08-045 , Carna Biosciences)	5-FAM- EEPLYWSFPAKKK- CONH ₂ (5-FAM-SEQ ID NO: 2-CONH ₂)	100mM Hepes pH=7,5, 4% DMSO, 0,003% Brij, 0,004% Tween 20, 10mM MgCl ₂ .	300 µM	30
JAK3 (No. Producto: 08-046, Carna Biosciences)	5-FAM- EEPLYWSFPAKKK- CONH ₂ (5-FAM-SEQ ID NO: 2-CONH ₂)	20m Hepes pH7,4, 0,01% BSA X-100, 0,005% Tween 20, 2% DMSO, 10mM MgCl ₂ .	8 µM	30
TYK2 (No. Producto: 08-147, Carna Biosciences)	5-FAM- KKSREGDYMTMQIG- CONH ₂ (5-FAM-SEQ ID NO: 1-CONH ₂)	100mM Hepes pH=7,2, 0,015% Brij-35, 4mM DTT, 2%DMSO, 10mM MgCl ₂ .	20 µM	45

Ensayo de inhibición de la actividad MLK3

10

El ensayo de actividad se llevó a cabo usando el kit de Reaction Biology (CAT #: MLK3). La prueba utiliza la enzima MLK3 humano y los sustratos son MBP (Myelin Basic Protein, HGNC ID: 6925) 10 µM y ATP 10 µM. Otros reactivos son los siguientes: Base Reaction

buffer; 20 mM de Hepes (pH 7,5), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 0,02% de Brij35, 0,02 mg / ml de BSA, 0,1 mM de Na₃VO₄, 2 mM de DTT, 1% de DMSO.

La reacción se llevó a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, los pares
 5 quinasa / sustrato se prepararon en tampón de reacción. Los compuestos se introdujeron en la reacción, seguido 20 minutos más tarde por adición de una mezcla de ATP (Sigma, St. Louis MO) y ³³P ATP (Perkin Elmer, Waltham MA) hasta una concentración final de 10 μM. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 120 minutos, seguido por
 10 manchado de las reacciones sobre papel de filtro de intercambio iónico P81 (Whatman Inc., Piscataway, NJ). El fosfato no unido se eliminó mediante lavado extensivo de filtros en ácido fosfórico al 0,75%. Después de la sustracción del fondo derivado de las reacciones de control que contenían la enzima inactiva, los datos de la actividad quinasa se expresaron como el porcentaje de actividad quinasa restante en las muestras de ensayo en comparación con las reacciones del vehículo (dimetilsulfóxido). Los valores de IC₅₀ y los
 15 ajustes de la curva se obtuvieron utilizando Prism (GraphPad Software).

Resultados

La Tabla 1 muestra los resultados de los ensayos descritos anteriormente para algunos compuestos de la presente invención.

20

Ej.	Compuesto	MLK3	JAK 1	JAK 2	JAK 3	TYK 2
1	Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	-	C	C	A	B
2	Ácido (1S,4S)-4-(2 -ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	A	C	C	A	A
3	Ácido (1R,4R)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	-	C	C	B	C
5	Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico	A	C	C	B	B

6	Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico	-	C	C	B	B
7	Ácido 4-(2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	A	-	-	A	B
9	Ácido 4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	C	C	C	B	A
10	Ácido (1S,4S)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	-	C	C	C	B
11	Ácido 4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	-	C	C	B	B
12	Ácido (1S,4S)-4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	B	C	C	B	B
13	Ácido (1S,4S)-4-(2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	A	C	C	A	A
14	Ácido (1S,4S)-4-(11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	-	C	C	A	A
15	Ácido (1S,4S)-4-(2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	A	C	C	A	A
16	Ácido (1S,4S)-4-(11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	A	C	C	A	A
18	Ácido 4-(2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	-	-	-	B	B
19	Ácido 4-(2-metoxi-11-oxo-11H-	A	-	-	A	B

	pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico					
20	Ácido 4-(2-ciano-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	C	C	C	B	C
22	Ácido 4-(2-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	-	C	C	B	B
23	Ácido 4-(2-bromo-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico	-	C	C	B	B

Rangos:A: $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ B: $100 \text{ nM} < IC_{50} < 1 \mu\text{M}$ 5 C: $IC_{50} > 1 \mu\text{M}$

Como puede verse a partir de los resultados descritos en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de las quinasas JAK3 y TYK2, que muestran buena selectividad frente a las enzimas JAK1 y JAK2. Adicionalmente, los compuestos anteriores son potentes inhibidores de la quinasa MLK3.

10

Los derivados de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora por tratamiento con un inhibidor de proteína quinasa MLK, particularmente MLK3 y quinasas Janus seleccionadas de entre JAK3 y TYK2. Tales enfermedades son enfermedades del hígado incluyendo esteatohepatitis no

15 alcohólica (EHNA) y la cirrosis del hígado, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, cáncer, tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata y otros tumores sólidos,

20 melanoma, cánceres metastásicos, caquexia y otras enfermedades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplantes, enfermedades hematológicas, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica, y enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

Por consiguiente, los derivados de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y / o sales de los mismos, se pueden usar en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que requiere tal tratamiento una cantidad eficaz de derivados de ácidos carboxílicos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de ácidos carboxílico de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con otros agentes terapéuticos, un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y si se va a realizar una dilución adicional antes de la aplicación.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de los mismos se preparan en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, que se mezclan con el compuesto activo o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención, son bien conocidos per se y los excipientes reales utilizados dependen, entre otros, del método de administración de las composiciones.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente para administración inyectable y *per os*. En este caso, las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de comprimidos, comprimidos retardados, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles de inhalación, soluciones de inhalación, inhalación de polvo seco, o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, todas conteniendo compuestos de la invención; tales preparaciones pueden realizarse por métodos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes, que se pueden usar en la preparación de las composiciones, incluyen los diluyentes líquidos y sólidos, que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden

contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación con, por ejemplo, sacarosa para formar jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

10

Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden o no ser liofilizadas y que pueden disolverse en medios acuosos libres de pirógenos u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

15 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. A continuación se proporcionan a modo de ilustración y no limitan el alcance de la invención de ninguna manera. La síntesis de los compuestos de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos que incluyen la preparación de los intermedios, que no limitan el alcance de la presente invención.

25 **Abreviaturas**

En la presente solicitud se utilizan las siguientes abreviaturas, con las definiciones correspondientes:

HCl: Ácido clorhídrico

HATU: N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanamio

EDC: N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol

T3P: 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано-2,4,6-trióxido

EDIA: diisopropiletilamina

35 DIPEA: N, N-Diisopropiletilamina

THF: tetrahidrofurano

DCM: diclorometano

DMF: dimetilformamida

CDCl₃: cloroformo deuterado

5 DMSO: dimetilsulfóxido

Cat-Pd: Catalizador de paladio

Pd (AcO)₂: acetato de paladio (II)

R¹ -B(OH)₂: derivado de ácido borónico de R¹

MeOH: metanol

10 AcOH: ácido acético

Ejemplos

General. Los reactivos, disolventes y productos de partida se adquirieron de fuentes
15 comerciales. El término "concentración" se refiere a la evaporación al vacío usando un
rotavapor Büchi. Cuando sea indicado, los productos de reacción se purificaron por
cromatografía "flash" sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema disolvente indicado. Los
datos espectroscópicos se midieron en un espectrómetro Varian Mercury 400. Los puntos de
fusión se midieron en un instrumento Büchi 535. La HPLC-MS se realizó en un instrumento
20 Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un desgasificador de vacío Gilson
864, un módulo de inyección Gilson 189, un divisor Gilson de 1/1000, una bomba Gilson
307, un detector Gilson 170 y Thermoquest Fennigan detector aQa.

Intermedio 1: 2-amino-5-ciclopropilbenzoato de metilo

25

Una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (800 mg, 4,18 mmol), ácido
ciclopropilborónico (776 mg, 10,87 mmol), K₃PO₄ (2,44 g, 14,0 mmol), Pd(AcO)₂ (64 mg,
0,33 mmol) y P(Cy)₃ (176 mg, 0,79 mmol) se suspendió en tolueno (15 ml) y agua (0,8 ml)
en atmósfera de nitrógeno y se calentó durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción se
30 filtró a través de celite y la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó a
presión reducida, proporcionando 0,65 g (rendimiento 81%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,60 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 1,81 (m, 3H), 0,86
(m, 2H), 0,59 (m, 2H).

35

HPLC-MS: Rt: 4,656 min, m/z: 192,0 (MH⁺).

Intermedio 2: metil-4-amino-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

5 Una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (1000 mg, 4,35 mmol), ácido fenilborónico (1060 mg, 8,70 mmol), K₃PO₄ (2330 mg, 10,88 mmol), Pd(AcO)₂ (80 mg, 0,35 mmol) y P(Cy)₃ (220 mg, 0,80 mmol) se suspendió en tolueno (20 ml) y agua (1,0 ml) en atmósfera de nitrógeno y se calentó durante 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó a presión
10 reducida, proporcionando 931 mg (rendimiento 95%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

15 HPLC-MS: Rt: 5,051 min, m/z: 228,1 (MH⁺).

Intermedio 3: 4-amino-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,06 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,79
20 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 5,156 min, m/z: 246,0 (MH⁺).

Intermedio 4: ácido 11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

25 Una mezcla de metil 2-aminobenzoato (500 mg, 3,3 mmol), ácido 2-cloronicotínico (521 mg, 3,3 mmol) y ácido clorhídrico (0,54 ml, 17,8 mmol) en etanol (8 ml) se agitó a 80°C durante 48 horas. Después de enfriar, la suspensión se filtró, se lavó con etanol frío y n-pentano y se secó. 54% de rendimiento.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,09 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,02 (ddd, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,63 (ddd, 1H), 7,32 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 1,100 min, m/z: 240,9 (MH⁺).

35

Intermedio 5: ácido 2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,04 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,30 (t, 1H).

5

HPLC-MS: Rt: 1,35 min, m/z: 259,0 (MH⁺).

Intermedio 6: ácido 2-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,06 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H).

HPLC-MS: Rt: 2,10 min, m/z: 275,0 (MH⁺).

Intermedio 7: ácido 2-bromo-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 16,29 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,30 (t, 1H).

20 HPLC-MS: Rt: 1,74 min, m/z: 321,0 (MH⁺).

Intermedio 8: ácido 2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,01 (dd, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,61 (d, 1H),
25 7,52 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,43 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt: 5,27 min, m/z: 254,1 (MH⁺).

Intermedio 9: ácido 2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,03 (dd, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 3,94 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 1,731 min, m/z: 271,0 (MH⁺).

35

Intermedio 10: ácido 11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,05 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,08 (m, 1H),
5 7,97 (m, 1H), 7,33 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: 2,854 min, m/z: 325,0 (MH⁺).

Intermedio 11: ácido 2-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

10

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,03 (dd, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,92 (m, 1H),
7,28 (t, 1H), 2,50 (s, 3H).

HPLC-MS: Rt: 1,27 min, m/z: 259,0 (MH⁺).

15

Intermedio 12: ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,02 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,78 (d, 1H),
7,69 (dd, 2H), 7,25 (t, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

20

HPLC-MS: Rt: 2,36 min, m/z: 281,1 (MH⁺).

Intermedio 13: ácido 2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido [2,1-b] quinazolina-6-carboxílico

25

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,85 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (d, 1H),
7,67 (dd, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 2,917 min, m/z: 295,0 (MH⁺).

30

Intermedio 14: ácido 8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,89 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H),
7,87 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).

35

HPLC-MS: Rt: 1,944 min, m/z: 255,0 (MH⁺).

Intermedio 15: ácido 11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,07 (dd, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,53 (t, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,29 (t, 1H).

HPLC-MS: Rt: m/z:

10 **Intermedio 16: ácido 2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,09 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (t, 1H).

15 HPLC-MS: Rt: 3,157 min, m/z: 335,0 (MH⁺).

Intermedio 17: 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

20 Una mezcla de ácido 2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido-[2,1-b]quinazoline-6-carboxílico (50 mg, 0,18 mmol), HATU (77 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,79 Mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió clorhidrato de 4-aminociclohexano-1-carboxilato de metilo (70 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó 18 horas a temperatura ambiente. El producto se precipitó en agua fría, se filtró y se lavó con agua y
25 pentano. 66 mg (77% de rendimiento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,53 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 9,04 (dd, 2H), 8,77 (dd, 2H), 8,09 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,00 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,39 (dt, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,72
30 (m, 8H), 1,48 (m, 4H), 1,10 (m, 4H), 0,85 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 5,374 min, m/z: 420,0 (MH⁺).

Intermedio 18: (1s,4s)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

35

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,53 (d, 1H), 9,04 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (dt, 2H).

5 HPLC-MS: Rt: 5,404 min, m/z: 420,0 (MH⁺).

Intermedio 19: (1r,4r)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,28 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,62 (dt, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 1,57 (m, 4H), 1,11 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,477 min, m/z: 420,0 (MH⁺).

15

Intermedio 20: 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 11,38 (s, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,99 (t, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 6H), 1,11 (m, 2H), 0,85 (m, 2H)

HPLC-MS: Rt: 5,893 min, m/z: 446,2 (MH⁺).

25 **Intermedio 21: 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo**

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,74 (s, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,14 (m, 11H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (m, 2H)

HPLC-MS: Rt: 5,697 min, m/z: 432,2 (MH⁺).

Intermedio 22: 1-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclopentano-1-carboxilato de metilo

35

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,89 (s, 1H), 9,03 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,11 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

5 HPLC-MS: Rt: 5,563 min, m/z: 406,1 (MH⁺).

Intermedio 23: 2-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)-2-metilpropanoato de metilo

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 12,01 (s, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,77 (s, 6H), 1,10 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,289 min, m/z: 380,1 (MH⁺).

15

Intermedio 24: (1s, 4s)-4-(2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,61 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,63 (dd 1H), 4,44 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,96 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,710 min, m/z: 434,2 (MH⁺).

25 **Intermedio 25: (1s,4s)-4-(2-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo**

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,56 (d, 1H), 9,05 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,80 (m, 14H).

HPLC-MS: Rt: 5,814 min, m/z: 448,2 (MH⁺).

35 **Intermedio 26: 4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido [2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,60 (d, 1H), 11,37 (d, 1H), 8,86 (m, 2H), 8,70 (dd, 2H), 8,45 (d, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,35 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,00 (m, 7H), 1,74 (m, 5H).

5

HPLC-MS: Rt: 5,045 min, m/z: 394,1 (MH⁺).

Intermedio 27: (cis)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

10

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,59 (d, 1H), 8,86 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,98 (m, 6H), 1,80 (m, 2H)

15 HPLC-MS: Rt: 5,097 min, m/z: 394,1 (MH⁺).

Intermedio 28: 4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,53 (d, 1H), 11,29 (d, 1H), 9,06 (ddd, 2H), 8,88 (d, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,91 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,05 (dt, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,02 (dt, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (ddd, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,74 (m, 8H), 1,48 (m, 4H).

25 HPLC-MS: Rt: 4,706 min, m/z: 380,0 (MH⁺).

Intermedio 29: (cis)-4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,53 (d, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,92 (m, 8H).

HPLC-MS: Rt: 4,758 min, m/z: 380,1 (MH⁺).

35

Intermedio 30: 4-(2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido) ciclohexano-1-carboxilato de metilo

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,25 (d, 1H), 11,03 (d, 1H), 10,29 (d, 2H), 8,92 (m, 2H),
5 8,49 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,49 (dd, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,81 (m,
1H), 3,67 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,81 (m, 8H), 1,51
(m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 4,121 min, m/z: 369,1 (MH⁺).

10

Intermedio 31: 4-(2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,48 (d, 1H), 11,24 (d, 1H), 9,03 (m, 2H), 8,74 (m, 2H), 7,87
15 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,02 (m, 1H),
3,96 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,11 (m,
2H), 1,96 (m, 6H), 1,72 (m, 8H).

HPLC-MS: Rt: 4,901 y 5,245 min, m/z: 410,1 (MH⁺).

20

Intermedio 32: (1s,4s)-4-(11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,32 (d, 1H), 9,05 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03
25 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 1,95 (m, 6H),
1,80 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,549 min, m/z: 463,8 (MH⁺).

Intermedio 33: 4-(2-ciano-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,22 (d, 1H), 9,09 (m, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,07
35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,12 (m, 1H),
1,75 (m, 6H).

HPLC-MS: Rt: 4,657 min, m/z: 405,1 (MH⁺).

Intermedio 34: 4-(2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)-ciclohexano-1-carboxilato de metilo

5

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,37 (d, 1H), 11,10 (d, 1H), 9,02 (m, 2H), 8,83 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,61 (m, 8H).

10

HPLC-MS: Rt: 4,940 min, m/z: 398,1 (MH⁺).

Intermedio 35: 4-(2-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

15

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,36 (d, 1H), 11,08 (d, 1H), 9,03 (m, 2H), 8,84 (m, 2H), 8,40 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,95 (m, 5H), 1,72 (m, 7H).

20

HPLC-MS: Rt: 5,243 min, m/z: 414,1 (MH⁺).

Intermedio 36: 4-(2-bromo-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

25

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,35 (d, 1H), 11,07 (d, 1H), 9,04 (m, 2H), 8,85 (m, 2H), 8,57 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,95 (m, 6H), 1,59 (m, 6H).

30

HPLC-MS: Rt: 5,350 min, m/z: 460,0 (MH⁺).

Intermedio 37: (1s,4s)-4-(2-bromo-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

35

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11,35 (d, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 1,94 (m, 5H), 1,80 (m, 3H).

5

HPLC-MS: Rt: 5,316 min, m/z: 460,1 (MH^+).

Intermedio 38: (1s,4s)-4-(11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

10

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11,55 (m, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,51 (t, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 1,98 (m, 6H), 1,84 (m, 2H).

15 HPLC-MS: Rt: 5,758 min, m/z: 456,1 (MH^+).

Intermedio 39: (1s,4s)-4-(2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11,53 (d, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 1,99 (m, 6H), 1,83 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,720 min, m/z: 474,2 (MH^+).

25

Intermedio 40: (1s,4s)-4-(11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 11,46 (d, 1H), 9,10 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 8,75 (m, 3H), 8,22 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 1,98 (m, 6H), 1,83 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,678 min, m/z: 457,2 (MH^+).

Intermedio 41: (1s,4s)-4-(2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,35 (d, 1H), 9,03 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H),
5 7,72 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 1,94 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 4,717 min, m/z: 465,2 (MH⁺).

10 **Intermedio 42: 3-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,34 (d, 1H), 9,05 (dd, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,90
15 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,89 (m, 5H), 1,45 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 4,831 min, m/z: 380,1 (MH⁺).

20 **Intermedio 43: (1r,4r)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxilato de metilo**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 11,35 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,87
25 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 5,192 min, m/z: 393,9 (MH⁺).

Ejemplos

30 **Ejemplo 1: Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

A una solución de 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)
ciclohexano-1-carboxilato de metilo (62 mg, 0,15 mmol) en THF (0,75 ml) se le añadió NaOH
35 1 N (0,75 ml, 0,75 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. El

producto se aisló como un sólido amarillo pálido después de la acidificación (pH 4-5) con HCl 2N, seguido de filtración y purificación mediante cromatografía de columna rápida (DCM: MeOH 95: 5). 73% de rendimiento.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,24 (s, 1H), 11,28 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,81 (m, 8H), 1,07 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,225 min y 3,403 min; m/z: 406,1 (MH^+).

10

Ejemplo 2: Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,24 (s, 1H), 11,28 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,81 (m, 8H), 1,07 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,288 min, m/z: 406,0 (MH^+).

20 **Ejemplo 3: Ácido (1r,4r)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,12 (s, 1H), 11,02 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,08 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,480 min, m/z: 406,0 (MH^+).

30 **Ejemplo 4: Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,28 (s, 1H), 11,07 (d, 1H), 9,00 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,83 (m, 8H).

35

HPLC-MS: Rt: 3.413 min, m/z: 450.1 (MH⁺).

Ejemplo 5: Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

5

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,06 (m, 6H), 1,86 (m, 6H), 1,06 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).

10 HPLC-MS: Rt: 3,619 min, m/z: 432,2 (MH⁺).

Ejemplo 6: Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,44 (s, 1H), 8,95 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 2,15 (m, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (t, 2H), 1,70 (t, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,545 min, m/z: 418,1 (MH⁺).

20

Ejemplo 7: Ácido 1-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclopentano-1-carboxílico

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,53 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 2,19 (m, 5H), 1,84 (m, 4H), 1,08 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,555 min, m/z: 392,1 (MH⁺).

30 **Ejemplo 8: Ácido 2-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)-2-metilpropanoico**

35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,83 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 0,88 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

HPLC-MS: Rt: 3,271 min, m/z: 366,1 (MH⁺).

Ejemplo 9: ácido 4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,23 (s, 2H), 11,33 (d, 1H), 11,07 (d, 1H), 8,83 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,92 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,33 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 8H), 1,50 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 2.986 / 3.135 min, m/z: 380.1 (MH⁺).

Ejemplo 10: Ácido (1s,4s)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,33 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,80 (m, 8H).

HPLC-MS: Rt: 3,034 min, m/z: 380,1 (MH⁺).

Ejemplo 11: Ácido 4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,21 (s, 2H), 11,30 (d, 1H), 11,05 (d, 1H), 8,99 (td, 2H), 8,61 (ddd, 2H), 8,32 (m, 2H), 7,94 (ddt, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,19 (td, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 6H), 1,50 (m, 4H).

HPLC-MS: Rt: 2,865 y 3,015 min, m/z: 366,0 (MH⁺).

Ejemplo 12: Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,30 (s, 1H), 11,30 (d, 1H), 9,00 (dd, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,82 (m, 8H).

5 HPLC-MS: Rt: 2,833 min, m/z: 366,1 (MH⁺).

Ejemplo 13: **Ácido (1s,4s)-4-(2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,26 (s, 1H), 11,28 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 1,77 (m, 9H).

HPLC-MS: Rt: 2,923 min, m/z: 451,2 (MH⁺).

15

Ejemplo 14: **Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,26 (d, 1H), 9,03 (dd, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,83 (m, 8H).

HPLC-MS: Rt: 3,521 min, m/z: 442,1 (MH⁺).

25 **Ejemplo 15:** **Ácido (1s,4s)-4-(2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,25 (d, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,85 (m, 8H).

HPLC-MS: Rt: 3,569 min, m/z: 460,1 (MH⁺).

35 **Ejemplo 16:** **Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,24 (d, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,72 (m, 3H), 8,68 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 4,27 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,85 (m, 8H).

5

HPLC-MS: Rt: 3,084 min, m/z: 443,1 (MH⁺).

Ejemplo 17: Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

10

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,21 (s, 1H), 11,31 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,80 (m, 8H), 1,64 (m, 2H), 0,81 (m, 2H).

15 HPLC-MS: Rt: 3,471 min, m/z: 420,1 (MH⁺).

Ejemplo 18: Ácido 4-(2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 11,29 (d, 1H), 11,03 (d, 1H), 8,91 (t, 2H), 8,54 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,11 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 8H), 1,51 (m, 4H).25 HPLC-MS: Rt: 2,656 min, m/z: 382,1 (MH⁺).

Ejemplo 19: Ácido 4-(2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,24 (s, 1H), 11,22 (d, 1H), 8,97 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).HPLC-MS: Rt: 2,941 min, m/z: 396,1 (MH⁺).

35

Ejemplo 20: **Ácido** **4-(2-ciano-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,24 (s, 1H), 11,00 (d, 1H), 9,05 (m, 1H), 8,73 (m, 2H),
5 8,19 (dd, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,81 (m,
7H).

HPLC-MS: Rt: 2,895 min, m/z: 391,1 (MH⁺).

10 **Ejemplo 21:** **Ácido** **4-(2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 12,27 (s, 1H), 11,12 (d, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H),
15 7,99 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,81 (m,
6H).

HPLC-MS: Rt: 2,920 y 3,081 min, m/z: 384,1 (MH⁺).

20 **Ejemplo 22:** **Ácido** **4-(2-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 12,28 (s, 1H), 11,10 (d, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,65 (dd, 1H),
25 8,28 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m,
7H).

HPLC-MS: Rt: 3,111 y 3,308 min, m/z: 400,1 (MH⁺).

30 **Ejemplo 23:** **Ácido** **4-(2-bromo-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,20 (s, 1H), 11,09 (d, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H),
8,41 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,15 (m,
1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 6H).

35 HPLC-MS: Rt: 3,136 min, m/z: 444,0 (MH⁺).

Ejemplo 24: Ácido 3-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,18$ (s, 1H), 11,03 (d, 1H), 8,99 (dd, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,02 (d, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,46 (m, 3H).

HPLC-MS: Rt: 3,016 min, m/z: 366,1 (MH^+).

10

Ejemplo 25: Ácido (1r,4r)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,12$ (s, 1H), 11,05 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,49 (m, 4H)

HPLC-MS: Rt: 3,247 min, m/z: 379,8 (MH^+).

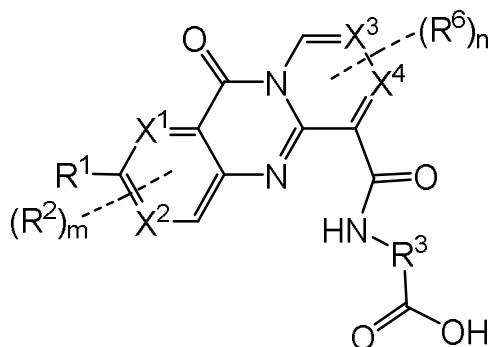
Ejemplo 26: Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,25$ (s, 1H), 11,32 (d, 1H), 9,00 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,71 (m, 14H).

HPLC-MS: Rt: 3,661 min, m/z: 433,9 (MH^+).

REIVINDICACIONES

1- Compuesto de formula (I):



en donde:

- 5 - R¹ representa un grupo seleccionado de entre:
- a) cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
 - b) anillo heterocíclico C₄-C₆ que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, el cual está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, haloalquilo
 - 10 C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
 - c) átomo de halógeno,
 - d) átomo de hidrógeno,
 - e) grupo ciano,
 - 15 f) alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 átomos de halógeno,
 - g) -OH,
 - h) anillo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,
 - 20 i) -S(O)_pR⁷, donde R⁷ es alquilo C₁-C₃ y p es un número entero seleccionado de entre 1 y 2, y
 - j) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 átomos de halógeno
- cada uno de R² y R⁶ representa independientemente un grupo seleccionado de
- 25 entre:
- a) átomo de halógeno,
 - b) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - c) haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

d) fenilo o anillo heterocíclico C₄-C₆ que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,

5 e) cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,

donde el grupo R², si está presente, reemplaza el átomo de hidrógeno de uno de los grupos CH- de X¹ y X² y R⁶, si está presente, reemplaza el átomo de hidrógeno de uno de los grupos CH- de X³ y X⁴,

10 - m y n son números enteros independientemente seleccionados entre 0 y 1,

- R³ representa un grupo seleccionado de entre:

a) ciclo de 4 a 10 miembros, saturado, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre N y O, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, 15 alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, -OH y -NR⁴R⁵,

b) alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

- R⁴ y R⁵ representan independientemente un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y un grupo cicloalquilo C₃-C₆,

- X¹ y X² son independientemente seleccionados entre CH y N con la condición que 20 ninguno de los dos o uno de ellos es N,

- X³ y X⁴ son independientemente seleccionados entre CH y N con la condición que ninguno de los dos o uno de ellos es N,

y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

25 2- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R¹ representa un grupo seleccionado de entre:

- cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado,

- anillo heterocíclico C₄-C₆ que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O, 30 el cual está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- anillo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno, haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado.

3- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R¹ representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado.

5 4- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R¹ representa un grupo seleccionado de entre grupo piridilo, piperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

10 5- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde R¹ representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno y haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

6- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde m y n tienen un valor de 0.

15

7- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R³ representa un grupo seleccionado entre un grupo ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH.

20 8- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde X¹, X², X³ y X⁴ representan CH.

25 9- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R¹ representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado, cada uno de m y n tienen un valor de 0, R³ representa un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH y X¹, X², X³ y X⁴ representan CH.

30 10- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R¹ representa un grupo seleccionado entre:

- grupo piridilo, piperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

35 - anillo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de entre átomo de halógeno y haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

cada uno de m y n tienen un valor de 0, R³ representa un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y -OH y X¹, X², X³ y X⁴ representan CH.

5 11- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es uno de:

Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

10 Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1r,4r)-4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

15 Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-(trifluorometoxi)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

20 Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

Ácido 4-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

25 Ácido 1-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclopentano-1-carboxílico

Ácido 2-(2-ciclopropil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)-2-metilpropanoico

30 Ácido 4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1s,4s)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

35 Ácido 4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

- Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- 5 Ácido (1s,4s)-4-(2-morfolino-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- 10 Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-fenil-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- Ácido (1s,4s)-4-(2-(4-fluorofenil)-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- 15 Ácido (1s,4s)-4-(11-oxo-2-(piridin-4-il)-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopropil-8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- 20 Ácido 4-(2-hidroxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- Ácido 4-(2-metoxi-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- 25 Ácido 4-(2-ciano-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- Ácido 4-(2-fluoro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- 30 Ácido 4-(2-cloro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- Ácido 4-(2-bromo-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico
- 35

Ácido 3-(11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolina-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

Ácido (1r,4r)-4-(8-metil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico

5

Ácido (1s,4s)-4-(2-ciclopentil-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]quinazolin-6-carboxamido)ciclohexano-1-carboxílico.

12- Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para
10 la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado
patológico en donde la enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en
enfermedades del hígado incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis del
hígado, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis
reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales
15 incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer incluyendo cáncer gástrico,
cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer
colorrectal y otras enfermedades seleccionadas de asma, enfermedad pulmonar obstructiva
crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y
conjuntivitis alérgica y enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de
20 Alzheimer.

13- Compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones
1 a 11 para usar en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico en donde la
enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en enfermedades del hígado
25 incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis del hígado, enfermedades
autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple,
alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerativa y
enfermedad de Crohn, cáncer incluyendo cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de
páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal y otras enfermedades
30 seleccionadas de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de
trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica y
enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

14- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en
35 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente
aceptable.

15- Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 14 que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico seleccionado de un agente útil para el tratamiento de enfermedades del hígado, incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis del hígado, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer incluyendo el entre gástrico, pulmonar, pancreático, de mama, colon, colorrectal y otras enfermedades seleccionadas de entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica y enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

16- Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y al menos un agente terapéutico útil para el tratamiento de enfermedades del hígado, incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y cirrosis del hígado, enfermedades autoinmunes incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, alopecia areata, enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, cáncer incluyendo el entre gástrico, pulmonar, pancreático, de mama, colon, colorrectal y otras enfermedades seleccionadas de entre asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rechazo de trasplante, enfermedad hematológica, uveítis, ojos secos y conjuntivitis alérgica y enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer.



- ②① N.º solicitud: 201730760
②② Fecha de presentación de la solicitud: 01.06.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	A I MIKHALEV et al. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of pyrido[2,1-b]quinazoline derivatives. Pharmaceutical Chemistry Journal, 02/1995, Vol. 29, página 124 columna izquierda	1-16
A	US 4551460 A (HOFFMANN-LAROCHE) 05/11/1985 resumen, reivindicaciones	1-16
A	E R GOEDKEN et al. Tricyclic covalent inhibitors selectively target Jak3 through an active site thiol. Journal of Biological Chemistry, 02/2015, Vol. 290, Páginas 4573-4589 resumen, figura 2	1-16

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
18.09.2017

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D471/06 (2006.01)

C07D471/16 (2006.01)

C07D239/88 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY