

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 048**

51 Int. Cl.:

C07D 215/227	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
C07D 215/44	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
C07D 215/46	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 215/48	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
A61K 31/4706	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61K 31/4375	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014** **PCT/EP2014/054795**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14140076**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014** **E 14713394 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018** **EP 2970127**

54 Título: **Derivados de 1-acil-4-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2,3-disustituida y su uso como inhibidores de bromodominio**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361781583 P
26.09.2013 US 201361882798 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2019

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
(NO. 2) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9SG, GB

72 Inventor/es:

AMANS, DOMINIQUE;
ATKINSON, STEPHEN JOHN;
HARRISON, LEE ANDREW;
HIRST, DAVID JONATHAN;
LAW, ROBERT PETER;
LINDON, MATTHEW;
PRESTON, ALEXANDER;
SEAL, JONATHAN THOMAS y
WELLAWAY, CHRISTOPHER ROLAND

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 704 048 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-acil-4-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2,3-disustituida y su uso como inhibidores de bromodominio

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

Los genomas de organismos eucarióticos están altamente organizados dentro del núcleo de la célula. Las cadenas largas de ADN dúplex se envuelven alrededor de un octómero de proteínas histonas (más usualmente comprenden dos copias de las histonas H2A, H2B, H3 y H4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime luego mediante la agregación y el plegamiento de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina altamente condensada. Es posible un rango de diferentes estados de condensación, y la estrechez de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña una función crítica en la regulación de la transcripción de genes, que no puede ocurrir de manera eficiente a partir de la cromatina altamente condensada. La estructura de la cromatina se controla mediante una serie de modificaciones postraduccionales a las proteínas de histonas, en particular las histonas H3 y H4, y más comúnmente dentro de las colas de histonas que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma del núcleo. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, SUMOilación. Estas marcas epigenéticas se escriben y borran por enzimas específicas, que colocan las etiquetas sobre residuos específicos dentro de la cola de la histona, formando de esta manera un código epigenético, que luego es interpretado por la célula para permitir la regulación específica de los genes de la estructura de la cromatina y, por lo tanto, la transcripción.

La acetilación de histonas se asocia más usualmente con la activación de la transcripción génica, ya que la modificación afloja la interacción del ADN y el octómero de histona al cambiar la electrostática. Además de este cambio físico, las proteínas específicas reconocen y se unen a los residuos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son pequeños dominios (~110 aminoácidos) distintos dentro de las proteínas que se unen a la lisina acetilada y residen de manera común, pero no exclusiva, en el contexto de las histonas. Existe una familia de alrededor de 50 proteínas conocidas por contener bromodominios, y tienen un rango de funciones dentro de la célula.

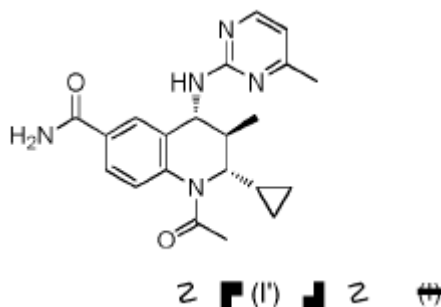
La familia BET de proteínas que contienen bromodominio comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilada en proximidad cercana, lo que aumenta la especificidad de la interacción. En la numeración del extremo de terminal N de cada proteína BET, los bromodominios en tándem se marcan normalmente como Dominio de Unión 1 (BD1) y Dominio de Unión 2 (BD2) (Chung et al, J Med. Chem., 2011, 54, 3827-3838).

Se ha encontrado una clase novedosa de compuestos que inhiben la unión de bromodominios con sus proteínas acetiladas afines, más particularmente una clase de compuestos que inhiben la unión de bromodominios de la familia BET a residuos de lisina acetilados, incluso más particularmente una clase de compuestos que inhiben selectivamente la unión y función de los bromodominios de la familia BET a través del Dominio de Unión 2 (BD2). En lo sucesivo, se hará referencia a dichos compuestos como "inhibidores de bromodominio".

Funabashi et al describen 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas y realizan un análisis de configuración y conformación. (Funabashi et al, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1969, 42, 2885-2894).

Resumen de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I')



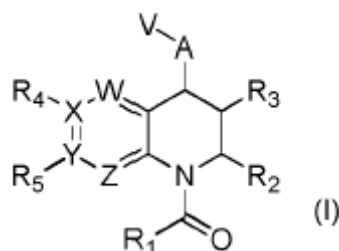
o una sal del mismo, más particularmente un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales se indica un inhibidor de bromodominio.

Descripción detallada de la invención

Se divulga un compuesto de la fórmula (I)



- 10 o una sal del mismo

en la que

R₁ es alquilo C₁₋₄;

R₂ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CH₂CF₃, -CH₂OCH₃ o heterociclilo;

R₃ es alquilo C₁₋₄, -CH₂F, -CH₂OH o -CH₂OC(O)CH₃;

- 15 R₄ cuando está presente es H, hidroxilo, halo, ciano, -CO₂H, -CONH₂, -OSO₂CF₃, -C(O)N(R₈)alquilenos C₁₋₄OH, -C(O)N(R₈)alquilenos C₁₋₄OCH₃, -C(O)N(R₈)alquilenos C₁₋₄NR₆R₇, -C(O)N(R₈)alquilenos C₁₋₄SO₂CH₃, -C(O)N(R₈)alquilenos C₁₋₄CN, -C(O)NHOH, -C(O)NHCH(CH₂OH)₂, -OCH₂CH₂OH, -B-alquilo C₁₋₆, -B-cicloalquilo C₃₋₇, -B-fenilo, -B-heterociclilo o -B-heteroaromático, en el que el anillo cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclilo o heteroaromático se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de =O, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, -NH₂, -CO₂H, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)NHalquilo C₁₋₆, ciano, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclilo y heteroaromático;
- 20

R₅ cuando está presente es H, halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

A es -NH-, -O-, -S-, -SO₂-, -N(alquilo C₁₋₄)- o -NC(O)(CH₃)-;

- 25 B es un enlace, -O-, -N(R₈)-, S, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R₈)-, -CH₂-, -C(O)-, -CO₂-, -N(R₈)C(O)-, -C(O)N(R₈)-, -C(O)N(R₈)CH₂- o -C(O)N(R₈)CH₂CH₂-;

V es fenilo, heteroaromático o piridona cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, flúor, cloro, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciclopropilo, ciano, -CO₂CH₃, heterociclilo, -CO₂H, -CH₂NR₆R₇, -NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇, -NR₆C(O)R₇, -CF₃, -NO₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OH-, CH(OH)CH₃, -SO₂CH₃, -CH₂heterociclilo, -OCH₂CH₂NHC(O)CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -C(O)NHheteroaromático, -C(O)NHCH₂heterociclilo, -C(O)NHCH₂CH₂OH, -C(O)NHCH₂CH₂NH₂, -C(O)NHCH₂CH₂SO₂Me, -C(O)NHCH₂CH(OH)CH₃, -C(O)heterociclilo y -C(O)NHheterociclilo, en el que el anillo heterociclilo se sustituye opcionalmente por -OH;

30

R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

W es CH o N;

- 35 X es C o N;

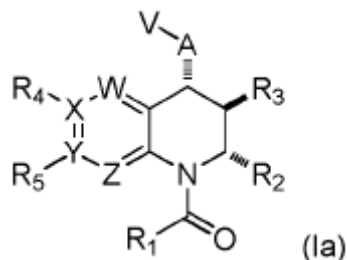
Y es C o N;

y Z es CH o N;

sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z son N; y que el compuesto de la fórmula (I) no es 1-(2-etil-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona o 1-(2-etil-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propan-1-ona.

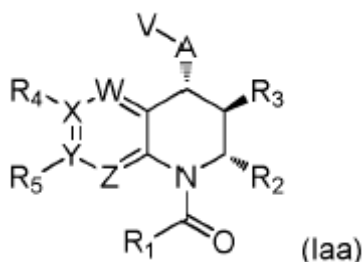
40

En una realización el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo es una mezcla racémica de la fórmula (Ia)



o una sal del mismo.

En otra realización el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo es un enantiómero de la fórmula (Iaa)



5

o una sal del mismo.

En una realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en la que:

R₁ es alquilo C₁₋₄;

R₂ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CH₂CF₃ o -CH₂OCH₃;

10 R₃ es alquilo C₁₋₄;

R₄ cuando está presente es H, hidroxilo, halo, ciano, -CO₂H, -CONH₂, -OSO₂CF₃, -C(O)N(R₈)CH₂CH(R₉)OH, -C(O)N(R₈)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)N(R₈)CH₂CH₂NHCH₃, -C(O)N(R₈)CH₂CH₂SO₂CH₃, -C(O)N(R₈)CH₂CH₂CN, -B-alquilo C₁₋₆, -B-cicloalquilo C₃₋₇, -B-fenilo, -B-heterociclilo o -B-heteroaromático, en el que el anillo cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclilo o heteroaromático se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de =O, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NHalquilo C₁₋₆, ciano, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclilo y heteroaromático;

15

R₅ cuando está presente es H, halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

A es -NH-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -N(alquilo C₁₋₄)-;

B es un enlace, -O-, -N(R₈)-, S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R₈)-, -CH₂-, -C(O)-, -N(R₈)C(O)-, -C(O)N(R₈)-, -C(O)N(R₈)CH₂- o -C(O)N(R₈)CH₂CH₂-;

20

V es fenilo o heteroaromático cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, flúor, cloro, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciclopropilo, ciano, -CO₂CH₃, heterociclilo, -CO₂H, -CH₂NR₆R₇, -NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇ y -NR₆C(O)R₇;

R₆, R₇, R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

25 W es CH o N;

X es C o N;

Y es C o N;

y Z es CH o N;

sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z son N; y que el compuesto de la fórmula (I) no es 1-(2-etil-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona o 1-(2-etil-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propan-1-ona.

30

En una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I)

o una sal del mismo

en la que:

R₁ es alquilo C₁₋₄;

R₂ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CH₂CF₃ o -CH₂OCH₃;

5 R₃ es alquilo C₁₋₄;

R₄ cuando está presente es H, hidroxilo, -B-alquilo C₁₋₆, -B-cicloalquilo C₃₋₇, -B-fenilo, -B-heterociclilo o -B-heteroaromático, en el que el anillo cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclilo o heteroaromático se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de =O, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NHalquilo C₁₋₆, ciano, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclilo y heteroaromático;

10

R₅ cuando está presente es H, halo, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆;

A es -NH-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -N(alquilo C₁₋₄)-;

B es un enlace, -O-, -N(R₈)-, -SO₂-, -SO₂NH- o -CH₂-;

V es fenilo o heteroaromático cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, flúor, cloro, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, ciclopropilo, ciano, -CO₂CH₃, heterociclilo, -NR₆R₇, -C(O)NR₆R₇ y -NR₆C(O)R₇;

15

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de H y alquilo C₁₋₄;

W es CH o N;

X es C o N;

20

Y es C o N;

y Z es CH o N;

sujeto a la condición de que no más de 2 de W, X, Y y Z son N; y que el compuesto de la fórmula (I) no es 1-(2-etil-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etanona o 1-(2-etil-3-metil-4-(fenilamino)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)propan-1-ona.

25

En una realización R₁ es metilo o etilo. En otra realización R₁ es metilo.

En una realización R₂ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, -CH₂CF₃ o -CH₂OCH₃. En otra realización R₂ es metilo, etilo o ciclopropilo. En otra realización R₂ es metilo o ciclopropilo. En una realización adicional R₂ es ciclopropilo.

En una realización R₃ es alquilo C₁₋₄. En otra realización R₃ es metilo.

30

En una realización R₄ es H, hidroxilo, fluoro, ciano, -CO₂H, -CONH₂, -OSO₂CF₃, -C(O)NHCH₂CH₂OH, C(O)NHCH₂C(CH₃)OH, -C(O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂SO₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂CN, -B-CH₃, -B-CH(CH₃)₂, -B-CH₂CH₃, -B-fenilo, -B-heterociclilo o -B-heteroaromático, en el que el anillo fenilo, heterociclilo o heteroaromático se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de =O, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -NH₂, -C(O)NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -CO₂H.

35

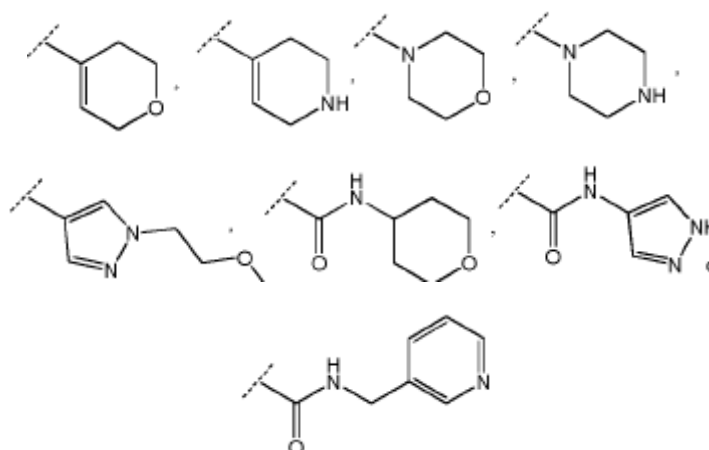
En otra realización R₄ es H, hidroxilo, fluoro, ciano, -CO₂H, -CONH₂, -OSO₂CF₃, -C(O)NHCH₂CH₂OH, C(O)NHCH₂C(CH₃)OH, -C(O)NHCH₂CH₂OCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂SO₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂CN, -B-CH₃, -B-CH(CH₃)₂, -B-CH₂CH₃, -B-fenilo, -B-piperidinilo, -B-morfolinilo, -B-piperazinilo, -B-2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, -B-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, -B-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, -B-pirrolidinilo, -B-3,6-dihidro-2H-piran, -B-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, -B-tetrahidrofuranilo, -B-tetrahidro-2H-tiopiran-1,1-dióxido, -B-pirazolilo o -B-piridinilo en el que el anillo fenilo, heterociclilo o heteroaromático se sustituye opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de =O, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -NH₂, -C(O)NHCH₃, -CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ y -CO₂H.

40

En otra realización R₄ es H, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂OCH₃, -morfolinilo, -piperazinilo, -3,6-dihidro-2H-piran, -1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, -pirazolilo, -C(O)NH-tetrahidro-2H-piran, -C(O)NH-piridinilo o -C(O)NH-pirazolilo en el que el anillo heterociclilo o heteroaromático se sustituye opcionalmente por -CH₂CH₂OCH₃.

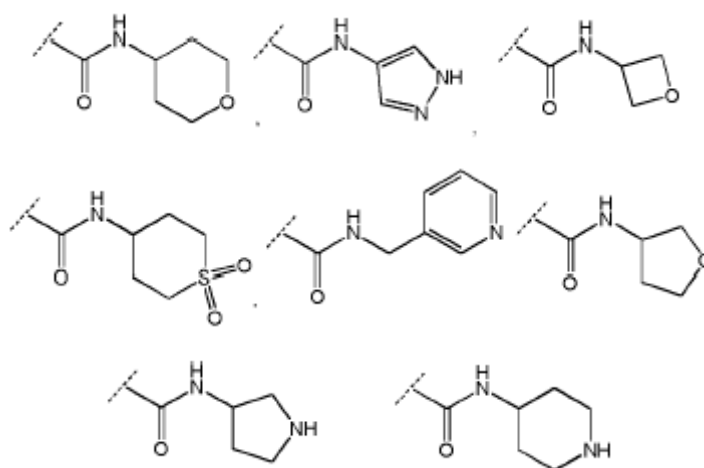
45

En otra realización R₄ es H, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH₂CH₂OCH₃,

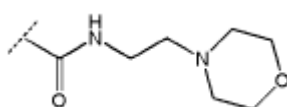


En otra realización R₄ se selecciona de:

- 5 (i) $-C(O)N\text{Halquilo } C_{1-6}$ (tal como $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, o $C(O)NHCH(CH_3)_2$);
- (ii) $-C(O)N(R_8)\text{alquileo } C_{1-4}OH$ (tal como $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH(CH_3)CH_2OH$, $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ o $C(O)NHCH_2CH(CH_3)OH$);
- (iii) $-C(O)N(R_8)\text{alquileo } C_{1-4}OCH_3$ (tal como $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ o $C(O)NHCH_2CH(CH_3)OCH_3$);
- 10 (iv) $-C(O)NHCH(CH_2OH)_2$,
- (v) $-C(O)N(R_8)\text{alquileo } C_{1-4}NR_6R_7$ (tal como $C(O)NHCH_2CH_2NHCH_3$ o $C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$);
- (vi) $-C(O)N(R_8)\text{alquileo } C_{1-4}SO_2CH_3$, (tal como $C(O)NHCH_2CH_2SO_2CH_3$);
- (vii) $-C(O)N(R_8)\text{alquileo } C_{1-4}CN$ (tal como $-C(O)NHCH_2CH_2CN$); y
- 15 (viii) -B-heterociclilo o -B-heteroaromático en el que B es $-C(O)NH$, $-C(O)NHCH_2-$ o $-C(O)NHCH_2CH_2-$ (tal como un grupo seleccionado de



y



En una realización adicional R_4 es $-C(O)NH_2$.

En una realización adicional R₄ es -CO₂H.

En una realización adicional R₄ es ciano.

En una realización adicional R₄ es fluoro.

5 En una realización B es un enlace, -O-, -NH-, -C(O)NH- o -SO₂-. En otra realización B es un enlace. En otra realización B es -O-. En otra realización B es -NH-. En otra realización B es -SO₂-. En una realización adicional B es -C(O)NH-.

En una realización R₅ es H, fluoro, hidroxilo o -OCH₃. En otra realización R₅ es H, fluoro o -OCH₃. En una realización adicional R₅ es H.

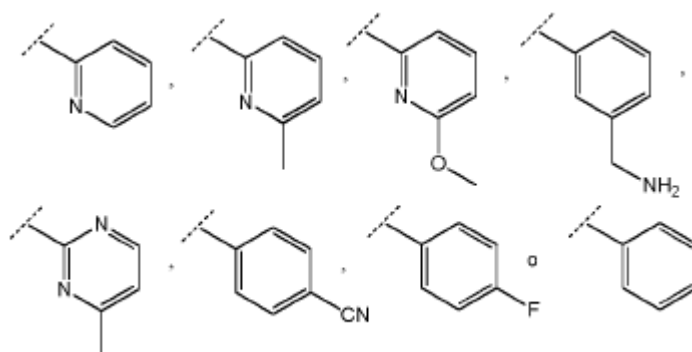
En una realización A es NH, O o N(CH₃). En otra realización A es NH. En otra realización A es O. En una realización adicional A es N(CH₃).

10 En una realización V es fenilo o heteroaromático, cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, fluoro, cloro, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, hidroxilo, ciclopropilo, ciano, -CO₂H, -CH₂NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, piperazinilo y morfolinilo.

15 En otra realización V es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo y pirazinilo, cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, fluoro, cloro, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, hidroxilo, ciclopropilo, ciano, -CH₂NH₂, -C(O)NHCH₃, -CO₂CH₃, piperazinilo y morfolinilo.

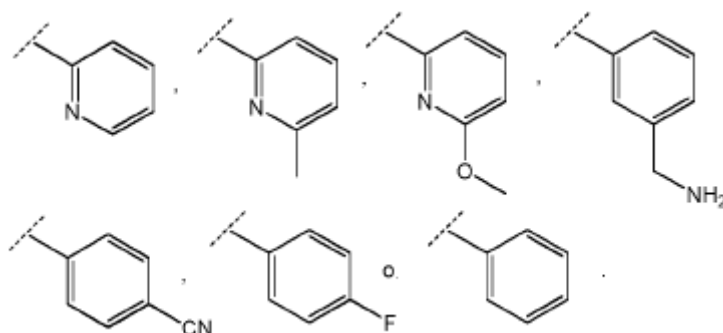
En otra realización V es fenilo o piridinilo cualquiera de los cuales se puede sustituir opcionalmente por 1 sustituyente seleccionado de metilo, -OCH₃, fluoro, -CH₂NH₂ y ciano.

En otra realización V es

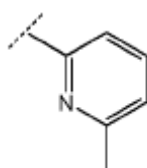


20

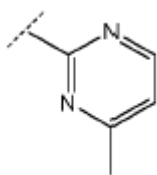
En otra realización V es



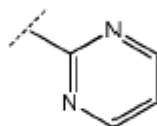
En otra realización V es



25 En una realización adicional V es



En una realización adicional V es



En una realización W es CH. En otra realización W es N.

5 En una realización X es C. En otra realización X es N

En una realización Y es C. En otra realización Y es N.

En una realización Z es CH. En otra realización Y es N.

Se entiende que la presente invención cubre todas las combinaciones de los grupos sustituyentes descritos anteriormente.

10 En una realización adicional el compuesto de la fórmula (I) es: (2S,3R,4R)-1-acetil-2-ciclopropil-3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxamida o una sal del mismo.

El término “alquilo C₁₋₆” como se utiliza en el presente documento se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene por lo menos 1, y a lo sumo 6, átomos de carbono. Ejemplos de “alquilo C₁₋₆” como se utiliza en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

15 El término “alquilo C₁₋₄” se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene por lo menos 1, y a lo sumo 4, átomos de carbono. Ejemplos de “alquilo C₁₋₄” como se utiliza en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, isopropilo y t-butilo.

20 El término “alquileo C₁₋₄” significa una cadena alquilo saturada lineal o ramificada que contiene por lo menos uno, y a lo sumo cuatro, átomos de carbono. Ejemplos de “alquileo C₁₋₄” como se utiliza en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno y butileno.

25 El término “cicloalquilo C₃₋₇” como se utiliza en el presente documento se refiere a un anillo carbocíclico no aromático saturado insaturado que contiene por lo menos 3 y a lo sumo 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₇ incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo..

El término “alcoxi C₁₋₆” como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene por lo menos 1, y a lo sumo 6, átomos de carbono. Ejemplos de grupos “alquilo C₁₋₆” como se utiliza en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi y hexiloxi.

30 El término “heterocíclico” como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo cíclico que contiene 4 a 10, por ejemplo 5 a 10, átomos en el anillo que incluyen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que dicho grupo cíclico es saturado o insaturado pero no es aromático. Esta definición incluye estructuras bicíclicas dado que la fracción no es aromática. El punto de adhesión al resto de la molécula puede ser por cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado. Ejemplos de heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo y tetrahidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido.

40 El término “heteroaromático” como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo cíclico aromático que contiene 5 a 10 átomos en el anillo que incluyen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Esta definición incluye estructuras bicíclicas por lo menos una porción de que es aromática. El punto de adhesión al resto de la molécula puede ser por cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado. Ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo,

tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, naptridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, isoquinolinil imidazopiridinilo y imidazo[1,2-a]piridinilo.

- 5 El término “halo” como se utiliza en el presente documento se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que están, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, proporcional a una relación de beneficio/riesgo razonable.

- 10 El término “rac” como se utiliza en el presente documento se refiere a la mezcla racémica dLos compuestos de la fórmula (I). Por ejemplo, “rac-(2S,3R,4R)” significa una mezcla racémica del enantiómero (2S,3R,4R) y el enantiómero (2R,3S,4S).

- 15 Como se utiliza en el presente documento, los símbolos y convenciones utilizados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con aquellos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) contienen por lo menos 3 átomos quirales de tal manera que los isómeros ópticos, por ejemplo pueden formar enantiómeros. Se describen los isómeros de los compuestos de fórmula (I) ya sea como isómeros individuales aislados como para estar sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puro) o como mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas). Se puede aislar un isómero individual para estar sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) de tal manera que esté presente menos del 10%, particularmente menos de aproximadamente el 1%, por ejemplo, menos de aproximadamente el 0.1% del otro isómero.

- 25 La separación de los isómeros se puede lograr mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

Se apreciará que, para compuestos de fórmula (I), se pueden observar tautómeros, por ejemplo, cuando V es piridinilo sustituido con hidroxilo. Cualquier comentario relacionado con la actividad biológica de un tautómero se debe tomar para incluir ambos tautómeros.

- 30 Se apreciará adicionalmente que la presente invención cubre compuestos de la fórmula (I') como la base libre y como sales de los mismos, por ejemplo como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I') en la forma de una base libre. En una realización la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son deseablemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19, (1977). Normalmente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente utilizando un ácido o base deseado según sea apropiado. La sal resultante se puede precipitar de la solución y recoger mediante filtración o se puede recuperar por evaporación del solvente.

- 40 Se puede formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, aspártico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalensulfónico, tal como 2-naftalensulfónico, o hexanoico) opcionalmente en un solvente adecuado, tal como un solvente orgánico, para dar la sal que se aísla usualmente, por ejemplo, mediante cristalización y filtración o mediante evaporación seguida de trituración. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, , glutamato, aspartato, p-toluensulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalensulfonato (por ejemplo, 2-naftalensulfonato) o hexanoato.

- 50 Se pueden utilizar otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I') y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I').

- 55 Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los que se hacen reaccionar o de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como “solvatos”. Por ejemplo,

un complejo con agua se conoce como "hidrato". Se pueden utilizar solventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar enlaces de hidrógeno tales como agua, xileno, N-metil pirrolidinona, metanol y etanol para formar solvatos. Los métodos para la identificación de solvatos incluyen, pero no se limitan a, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I') están dentro del alcance de la invención.

- 5 La invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de los solvatos de los compuestos de fórmula (I').

Se describen profármacos del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que después de su administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un metabolito o residuo activo de los mismos. Dichos derivados son reconocibles para los expertos en la técnica, sin experimentación excesiva. Sin embargo, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora aquí por referencia al grado de enseñanza de dichos derivados.

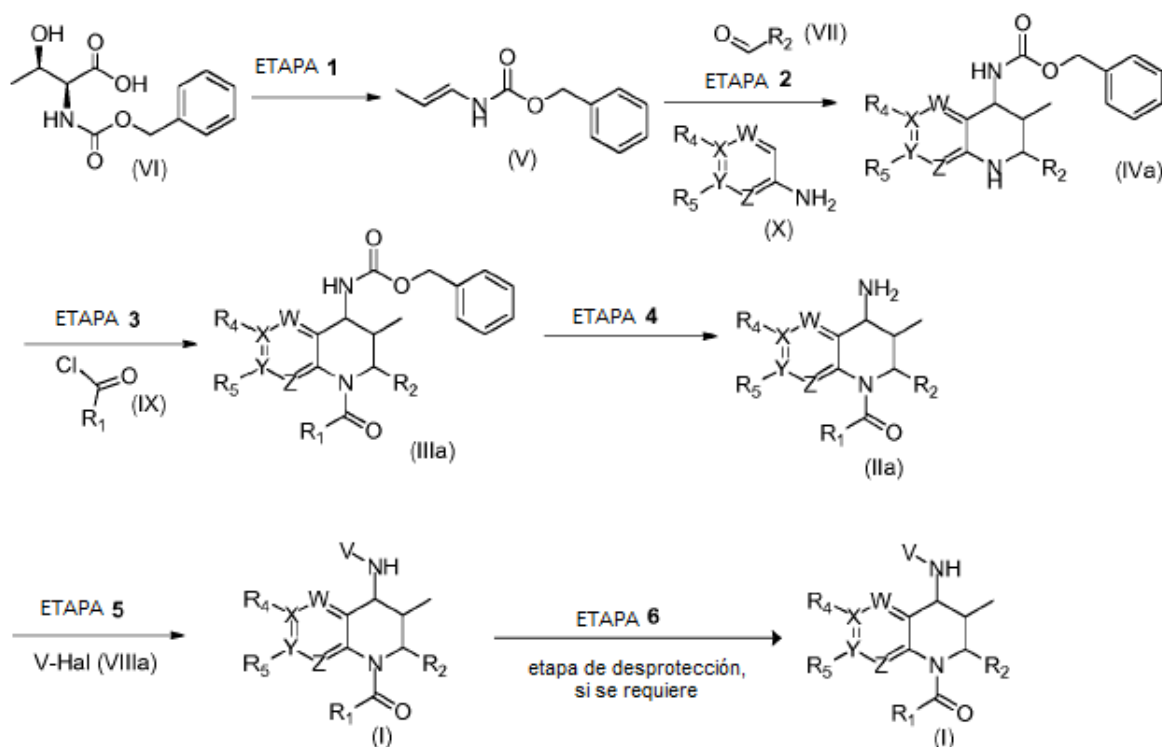
- 10 Los compuestos de fórmula (I') pueden estar en forma cristalina o amorfa. Adicionalmente, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I') pueden existir como polimorfos, que se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar utilizando una serie de técnicas analíticas convencionales, que incluyen, entre otros, patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectros de infrarrojos (IR), espectros de Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (SSRMN).

Se describen solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

- 20 Los compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos se pueden elaborar mediante una variedad de métodos, que incluyen química estándar. Se establecen adelante métodos sintéticos generales ilustrativos y luego se preparan compuestos específicos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar como se describe en cualquiera de los Esquemas a continuación:

- 25 Esquema 1:



en los que R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , V , W , X , Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I); Hal es cloro, bromo o yodo. Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, FMOC, Cbz o bencilo, que se elimina en la Etapa 6 de la síntesis.

- 30 Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 1 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 se puede llevar a cabo al tratar con un reactivo adecuado tal como DIAD, en la presencia de una trifenilfosfina, en un solvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como -78°C, durante un periodo de por ejemplo 16 horas.

- 5 La Etapa 2 se puede llevar a cabo con un catalizador de ácido adecuado, tal como $P(OPh)_2(O)OH$, TFA o $Yb(OTf)_3$, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C, durante un periodo de por ejemplo 16 horas.

La Etapa 3 se puede llevar a cabo en la presencia de una base adecuada, tal como piridina, DIPEA o trietilamina, opcionalmente en combinación con DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 1 hora.

- 10 La Etapa 4 es una etapa de hidrogenación que se puede llevar a cabo en la presencia de Pd/C y H_2 o formiato de amonio (hidrogenación por transferencia) en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o EtOAc, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 3 horas.

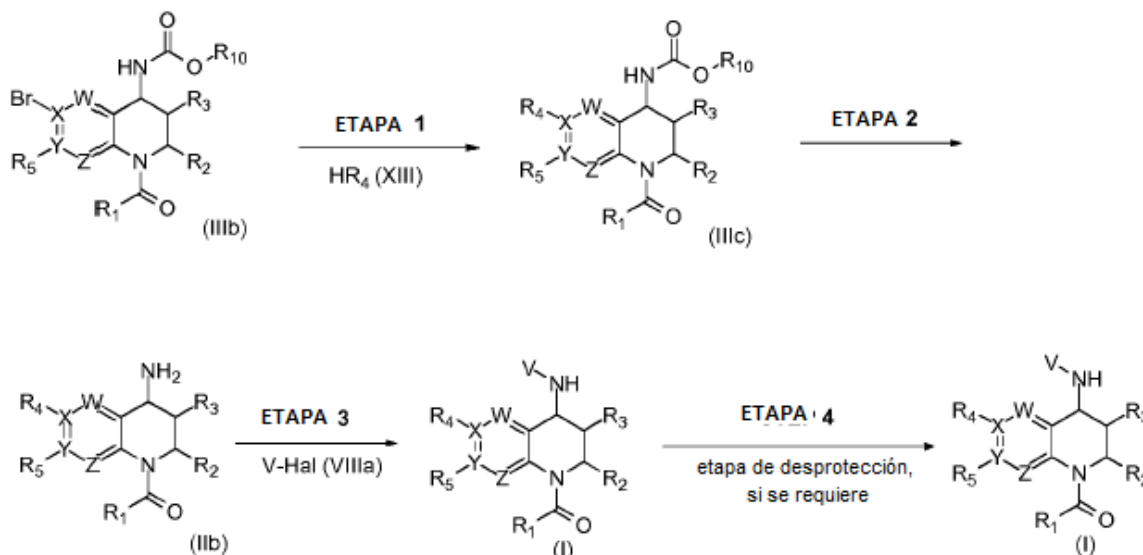
- 15 La Etapa 5 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos o BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu , Cs_2CO_3 o K_3PO_4 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

La Etapa 6a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

- 20 La Etapa 6b (en la que el grupo de protección es FMOC) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 6c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

- 25 Esquema 2:



en el que $R_1, R_2, R_3, R_5, V, W, X, Y$ y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). R_{10} es bencilo o t-butilo. R_4 es $-NHR_9$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})-R_9$ o un anillo heteroaromático o heterociclilo que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno. R_9 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heterociclilo o heteroaromático. Hal es cloro, bromo o yodo.

- 30 Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, FMOC, Cbz o bencilo, que se elimina en la Etapa 4 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 2 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

- 35 La Etapa 1 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-

Phos o BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu, Cs₂CO₃ o K₃PO₄, en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

La Etapa 2 en algunos casos esta etapa no se requiere para eliminar el grupo de protección carboxibencilo y el compuesto de la fórmula (IIIa) se convierte directamente en un compuesto de la fórmula (IIb). La Etapa 2 es una etapa de hidrogenación que se puede llevar a cabo en la presencia de Pd/C y H₂ o formiato de amonio (hidrogenación por transferencia) en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o EtOAc, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 3 horas.

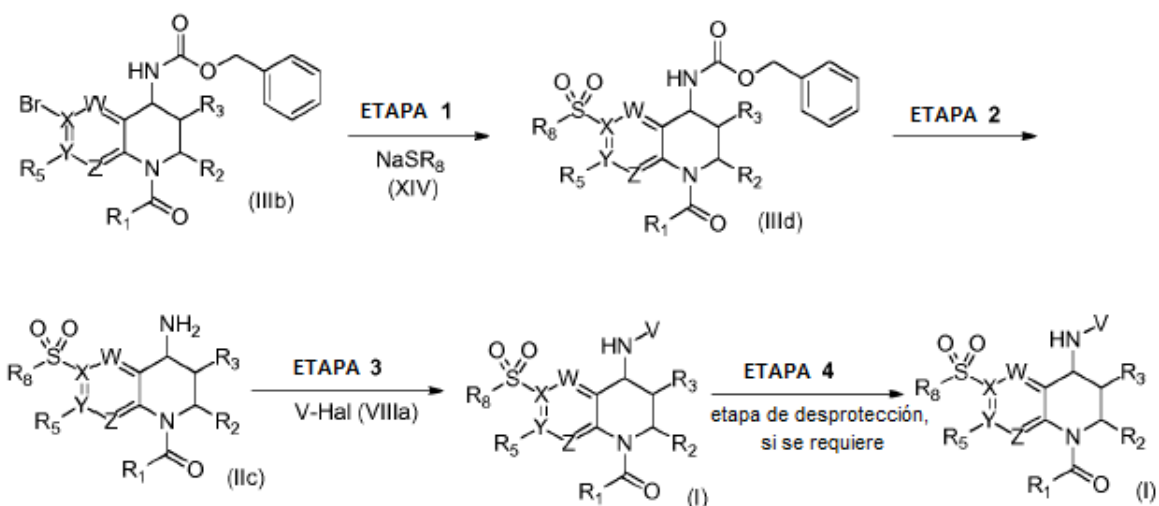
La Etapa 3 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos o BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu, Cs₂CO₃ o K₃PO₄, en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

La Etapa 4a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 4b (en la que el grupo de protección es FMOC) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 4c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H₂ en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 3



en el que R₁, R₂, R₃, R₅, V, W, X, Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). R₈ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclilo o heteroaromático. Hal es cloro, bromo o yodo. Si V comprende una amina libre, se protegerá mediante un grupo de protección adecuado tal como BOC, FMOC, Cbz o bencilo, que se elimina en la Etapa 4 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 3 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄, un ligando de fosfina adecuado, si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos o BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora, seguido por oxidación con un agente de oxidación adecuado, tal como mCPBA, H₂O₂, o KMnO₄/MnO₂, en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, tal como 3 horas.

La Etapa 2 es una etapa de hidrogenación que se puede llevar a cabo en la presencia de Pd/C y H₂ o formiato de amonio (hidrogenación por transferencia) en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o EtOAc, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 3 horas.

La Etapa 3 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-

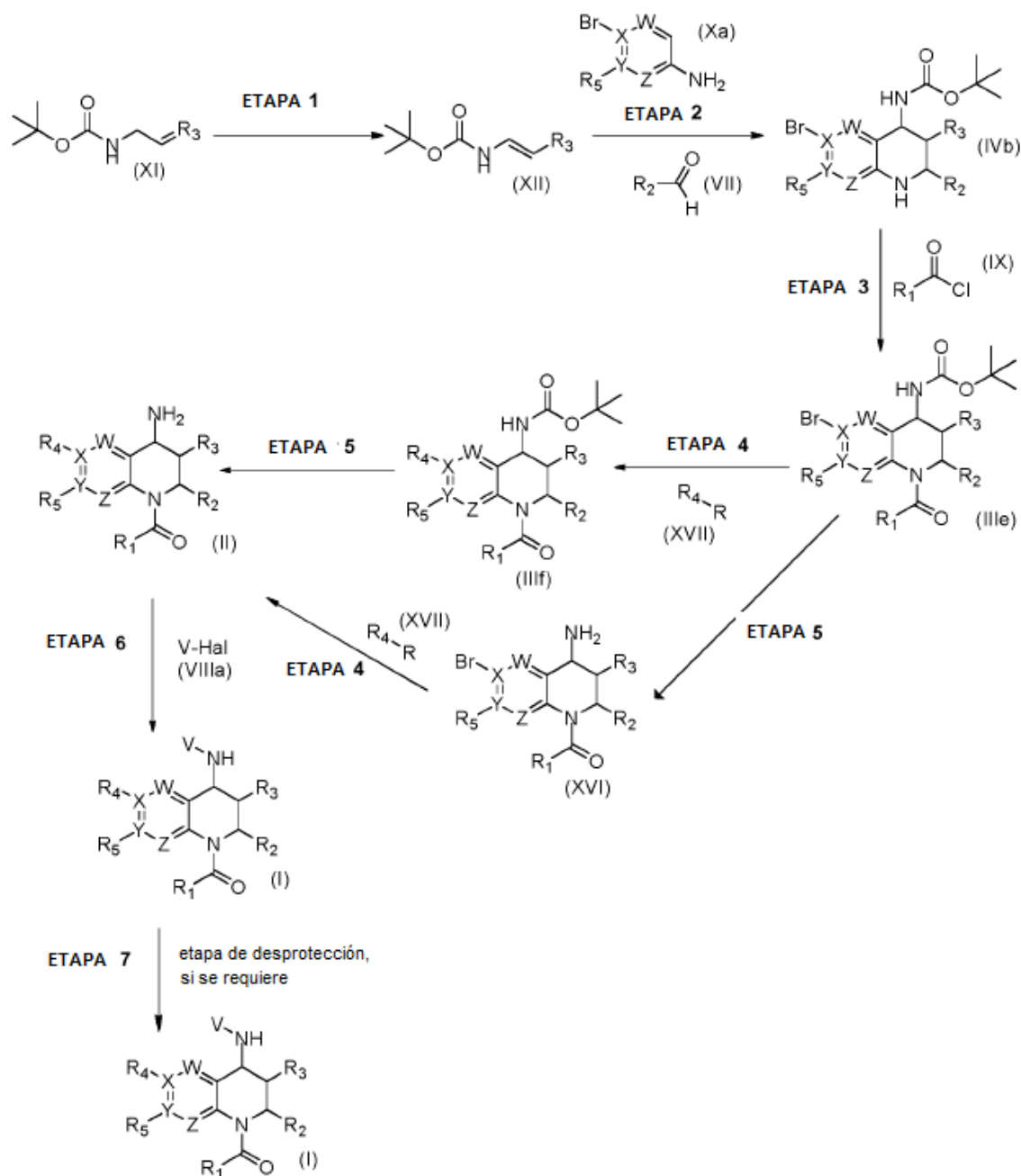
Phos y BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu, Cs₂CO₃ o K₂CO₃, en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1, 4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

La Etapa 4a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

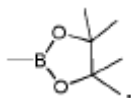
La Etapa 4b (en la que el grupo de protección es FMOC) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 4c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H₂ en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 4



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , V , W , X , Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). Hal es cloro, bromo o yodo. Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo que se elimina en la Etapa 7 de la síntesis. R se selecciona de $-B(OH)_2$, $-BF_3K$ y



- 5 Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 4 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 se puede llevar a cabo en la presencia de un catalizador de rodio adecuado tal como hidruro de tris(trifenilfosfina)rodio(1)carbonilo, en un solvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como 80°C, durante un periodo de por ejemplo 2 horas.

- 10 La Etapa 2 se puede llevar a cabo con un catalizador de ácido adecuado, tal como $P(OPh)_2(O)OH$, TFA o $Yb(OTf)_3$, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C, durante un periodo de por ejemplo 16 horas.

La Etapa 3 se puede llevar a cabo en la presencia de una base adecuada, tal como piridina, DIPEA o trietilamina, opcionalmente en combinación con DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

- 15 La Etapa 4 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos o BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu , Cs_2CO_3 o K_3PO_4 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

- 20 La Etapa 5 se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

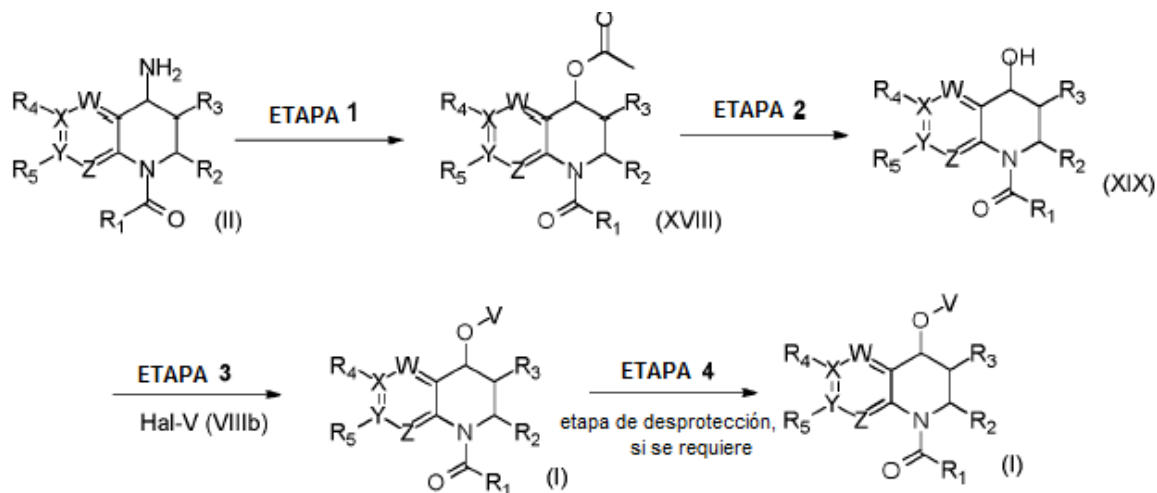
La Etapa 6 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos y BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu , Cs_2CO_3 o K_2CO_3 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

- 25 La Etapa 7a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 7b (en la que el grupo de protección es Fmoc) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

- 30 La Etapa 7c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 5:



en el que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y$ y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). Hal es flúor o cloro. Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo que se elimina en la Etapa 4 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 5 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

- 5 La Etapa 1 se puede llevar a cabo al tratar con AcOH y un nitrito adecuado tal como NaNO_2 , en un solvente adecuado, tal como agua, a una temperatura adecuada, tal como 21°C , durante un periodo de por ejemplo 1 hora.

La Etapa 2 se puede llevar a cabo con un hidróxido de metal adecuado tal como LiOH o NaOH en un solvente acuoso tal como agua, metanol, etanol o THF, a una temperatura adecuada, tal como 21°C , durante un periodo de por ejemplo 1 hora.

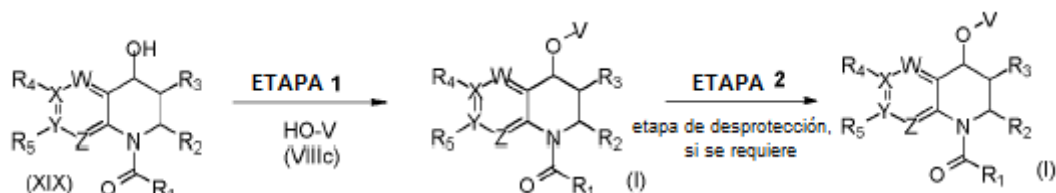
- 10 La Etapa 3 se puede llevar a cabo en la presencia de una base fuerte adecuada, tal como NaO^tBu , NaH, BuLi o LDA, en un solvente adecuado, tal como DMF, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada tal como 70°C , durante un periodo de, por ejemplo, 2 horas.

- 15 La Etapa 4a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C , durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 4b (en la que el grupo de protección es Fmoc) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

- 20 La Etapa 4c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C , durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 6:



- 25 en el que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y$ y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo que se elimina en la Etapa 2 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 6 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

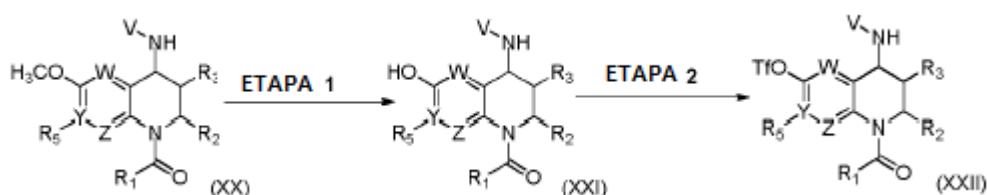
La Etapa 1 se puede llevar a cabo al tratar con DIAD y PPh_3 , en un solvente adecuado, tal como THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada, tal como 21°C , durante un periodo de por ejemplo 18 horas.

- 30 La Etapa 2a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C , durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 2b (en la que el grupo de protección es Fmoc) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

- 35 La Etapa 2c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C , durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 7:



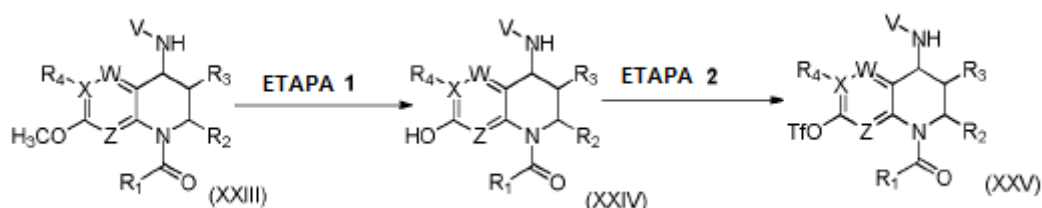
en el que $R_1, R_2, R_3, R_5, V, W, Y$ y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I).

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 7 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de desmetilación tal como BBr_3 , HBr o TMSCl/NaI , en un solvente adecuado, tal como MeCN o DCM , a una temperatura adecuada, tal como 0°C , durante un periodo de por ejemplo 3 horas.

- 5 La Etapa 2 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de triflación tal como N,N -bis(trifluorometilsulfonyl)anilina, reactivo de Comins, o Tf_2O , opcionalmente en la presencia de una base, tal como NaO^tBu , NaOMe , o NaOEt , y opcionalmente en la presencia de DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM , THF, tolueno o DMF, a una temperatura adecuada, tal como 0°C , durante un periodo de por ejemplo 4 horas.

Esquema 8:



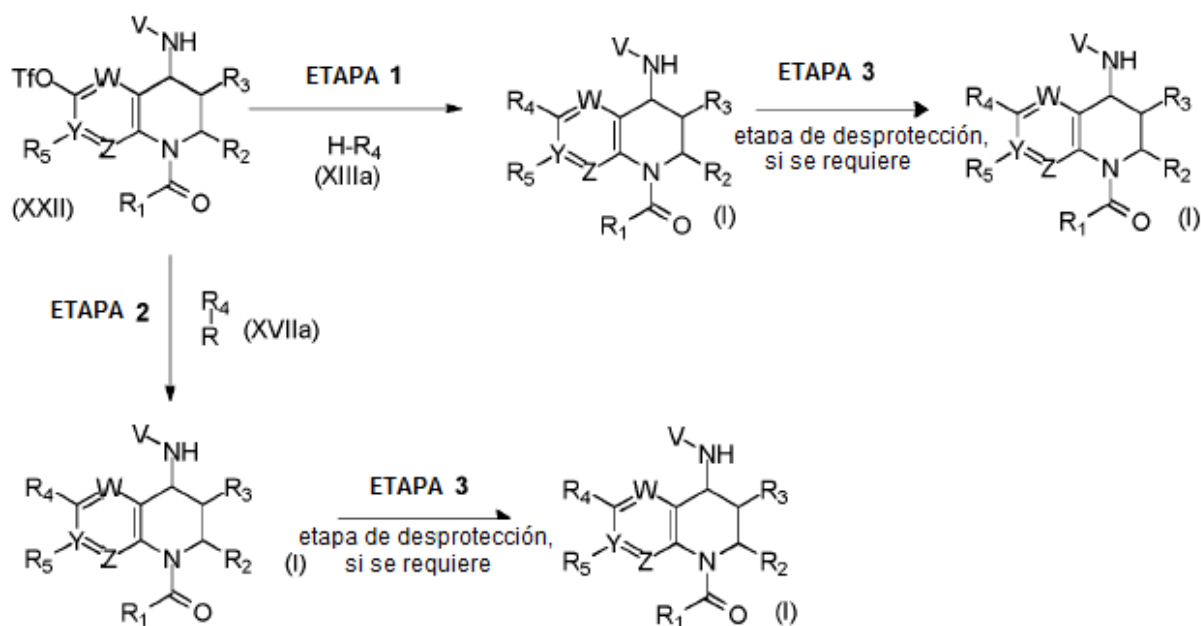
en el que $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{V}, \text{W}, \text{X}$ y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I).

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 8 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de desmetilación tal como BBr_3 , HBr o TMSCl/NaI , en un solvente adecuado, tal como MeCN o DCM , a una temperatura adecuada, tal como 0°C , durante un periodo de por ejemplo 3 horas.

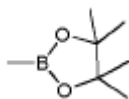
La Etapa 2 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de triflación tal como N,N -bis(trifluorometilsulfonyl)anilina, reactivo de Comins, o Tf_2O , en la presencia de una base, tal como NaO^tBu , NaOMe , o NaOEt , y opcionalmente en la presencia de DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM , THF, tolueno o DMF, a una temperatura adecuada, tal como 0°C , durante un periodo de, por ejemplo, 4 horas.

Esquema 9:



en el que $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_5, \text{V}, \text{W}, \text{X}, \text{Y}$ y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). R_4 es $-\text{NHR}_9$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-\text{R}_9$ o un anillo heteroaromático o heterocíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno. R_9 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heterocíclico o heteroaromático. Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta

se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, FMOC, Cbz o bencilo que se elimina en la última etapa de la síntesis. R se selecciona de $-B(OH)_2$, $-BF_3K$ y



Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 9 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

- 5 La Etapa 1 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos o BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu , Cs_2CO_3 o K_3PO_4 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como $100^\circ C$, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

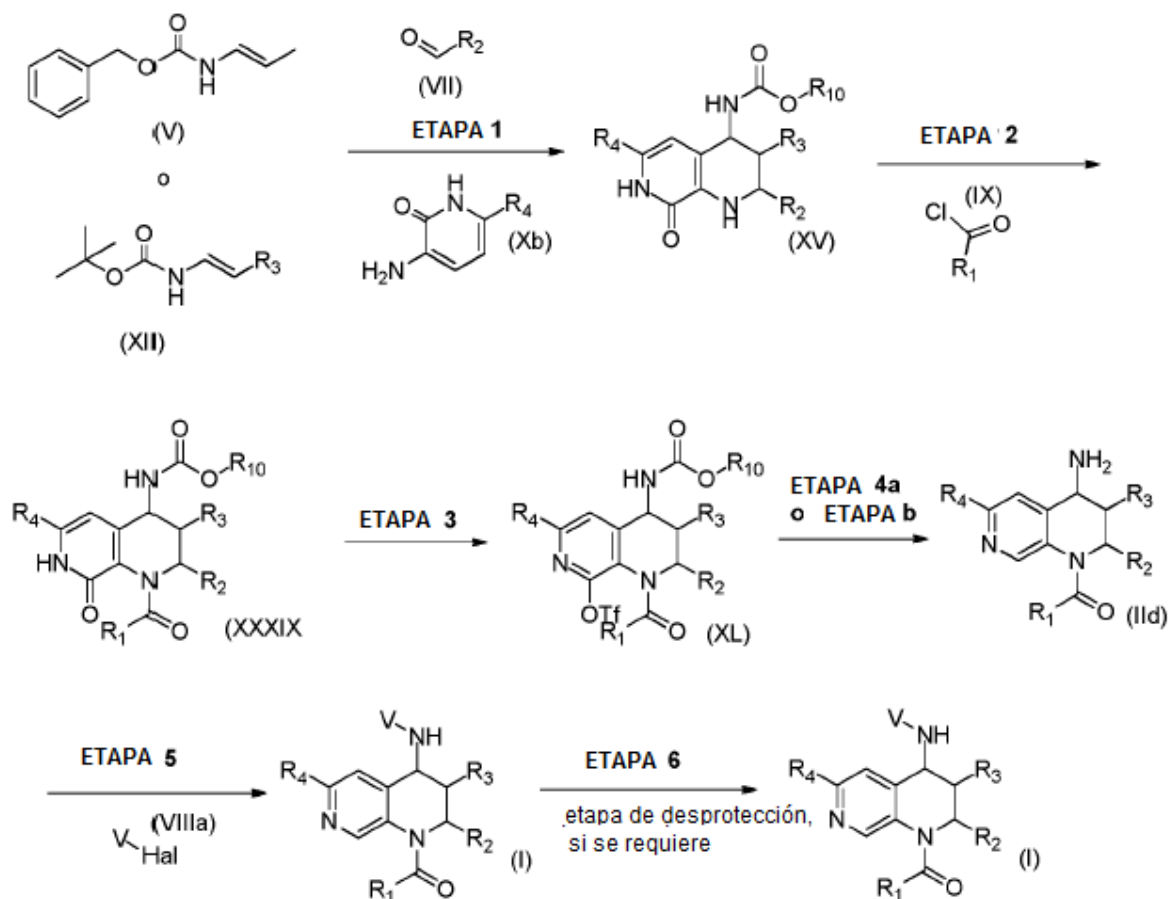
- 10 La Etapa 2 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos o BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu , Cs_2CO_3 o K_3PO_4 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como $100^\circ C$, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

- 15 La Etapa 3a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 3b (en la que el grupo de protección es FMOC) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

- 20 La Etapa 3c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como $21^\circ C$, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 10:

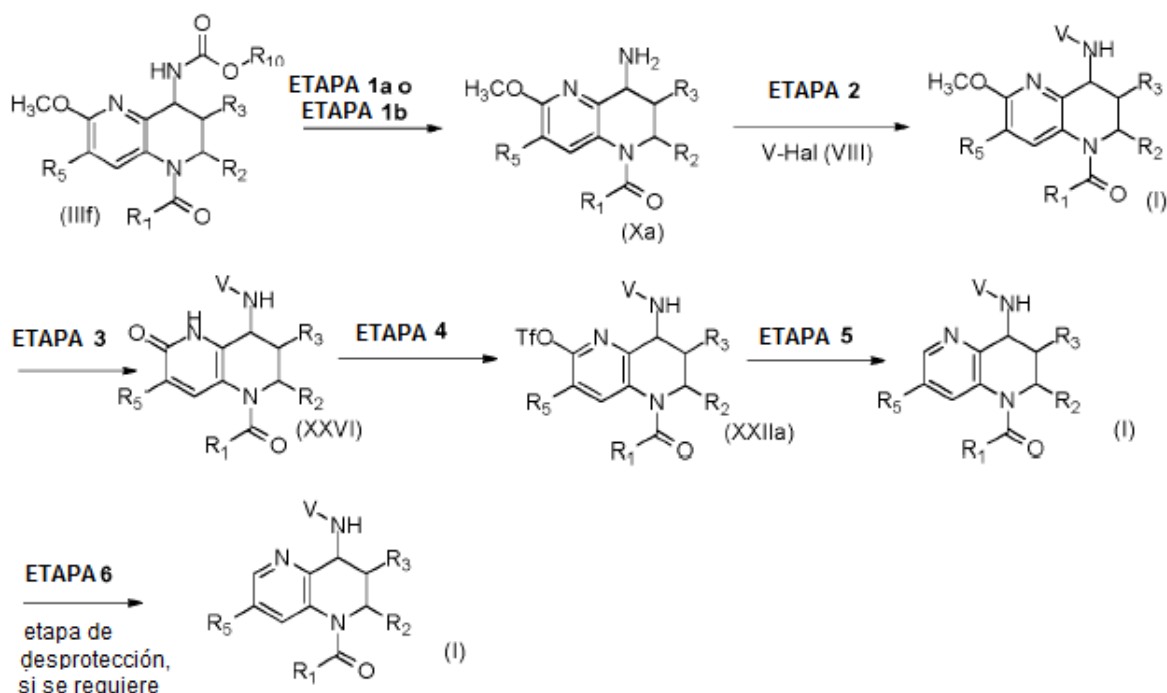


en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y V son como se define para un compuesto de la fórmula (I). Hal es flúor, cloro, bromo o yodo. R_{10} es bencilo o t-butilo. Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, FMOC, Cbz o bencilo que se elimina en la Etapa 6 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 10 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

- 5 La Etapa 1 se puede llevar a cabo con un catalizador de ácido adecuado, tal como $P(OPh)_2(O)OH$, TFA o $Yb(OTf)_3$, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada, tal como 60°C, durante un periodo de por ejemplo 18 horas.
- 10 La Etapa 2 se puede llevar a cabo en la presencia de una base adecuada, tal como piridina, DIPEA o trietilamina, opcionalmente en combinación con DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 4 horas.
- La Etapa 3 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de triflación tal como Tf_2O , reactivo de Comin, o N,N-bis(trifluorometilsulfonyl) anilina opcionalmente en la presencia de DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, THF, tolueno o DMF, a una temperatura adecuada, tal como 0°C, durante un periodo de por ejemplo 3 hora.
- 15 La Etapa 4a es una etapa de hidrogenación que se puede llevar a cabo en la presencia de Pd/C y H_2 o formiato de amonio (hidrogenación por transferencia) en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o EtOAc, a una temperatura adecuada tal como 50°C, durante un periodo de, por ejemplo, 1 hora.
- La Etapa 4b se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora
- 20 La Etapa 5 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos y BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu , Cs_2CO_3 o K_3PO_4 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.
- 25 La Etapa 6a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.
- La Etapa 6b (en la que el grupo de protección es FMOC) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.
- 30 La Etapa 6c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 11:



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y V son como se define para un compuesto de la fórmula (I). R_{10} es bencilo o t-butilo. Hal es flúor, cloro, bromo o yodo. Si V comprende una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo, que se elimina en la última etapa de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 11 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1a es una etapa de hidrogenación que se puede llevar a cabo en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o EtOAc, a una temperatura adecuada tal como $21^\circ C$, durante un periodo de, por ejemplo, 72 horas.

La Etapa 1b se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 2 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos y BINAP, una base adecuada, tal como $NaOtBu$, Cs_2CO_3 o K_3PO_4 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como $100^\circ C$, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

La Etapa 3 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de desmetilación tal como BBR_3 , HBr o $TMSCl/NaI$, en un solvente adecuado, tal como MeCN o DCM, a una temperatura adecuada, tal como $55^\circ C$, durante un periodo de por ejemplo 3 horas.

La Etapa 4 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de trifilación tal como reactivo de Comin, N,N-bis(trifluorometilsulfonyl) anilina, o Tf_2O , opcionalmente en la presencia de DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, THF, tolueno o DMF, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, durante un periodo de por ejemplo 1 hora.

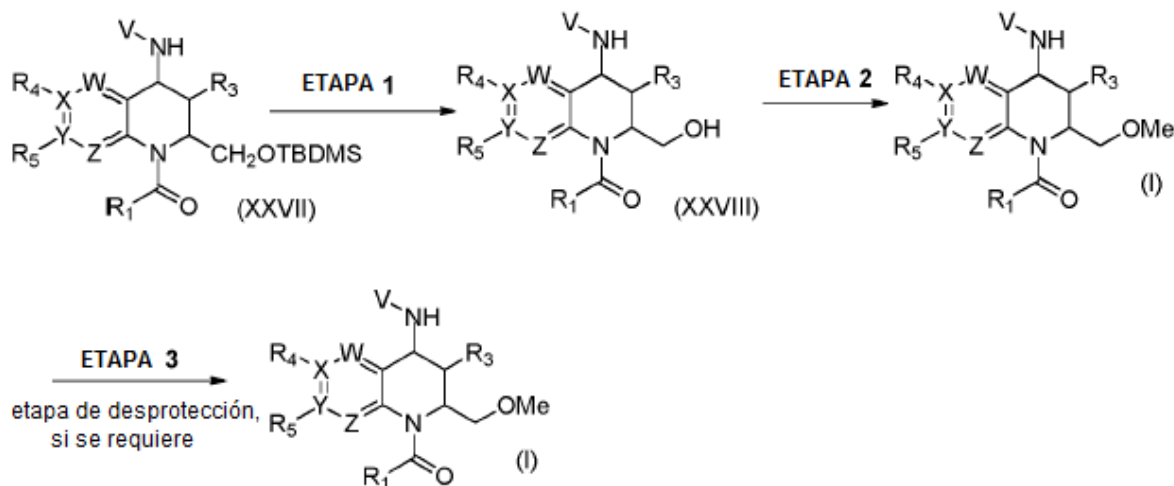
La Etapa 5 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $PdCl_2(dppf)$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, o $Pd(PPh_3)_2$ una base adecuada, tal como trietilamina o amoniaco, un ácido adecuado tal como ácido fórmico en un solvente adecuado, tal como DMF, metanol o 1,4-dioxano a una temperatura adecuada, tal como $60^\circ C$, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora.

La Etapa 6a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 6b (en la que el grupo de protección es Fmoc) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 6c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H₂ en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 12:



en el que $\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{V}, \text{W}, \text{X}, \text{Y}$ y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo, que se elimina en la Etapa 3 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 12 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

10 La Etapa 1 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de desmetilación tal como TBAF o Selectfluor, TMSI/KF, en un solvente adecuado, tal como THF, MeCN, o DMF, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo de por ejemplo 1 hora.

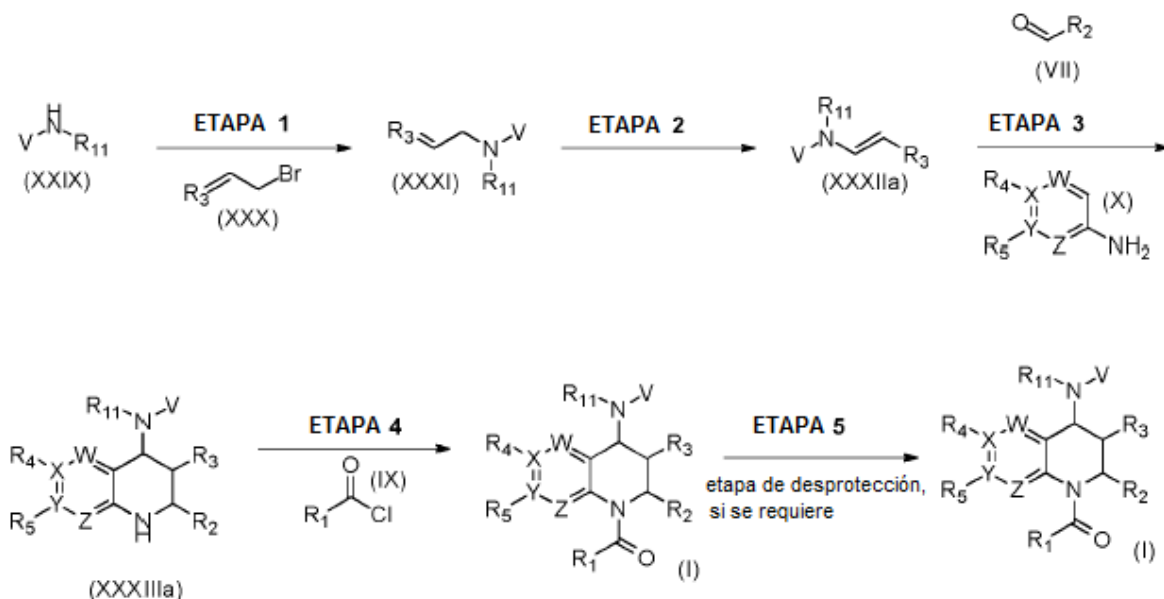
La Etapa 2 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de metilación tal como MeI, en un solvente adecuado, tal como THF, DMF, o tolueno, en la presencia de una base fuerte tal como NaH, BuLi o LDA, a una temperatura adecuada, tal como 0°C, durante un periodo de por ejemplo 5 horas.

La Etapa 3a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

20 La Etapa 3b (en la que el grupo de protección es Fmoc) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 3c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H₂ en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 13:



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , V , W , X , Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). R_{11} es alquilo C_{1-4} . Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo, que se elimina en la Etapa 5 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 13 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 se puede llevar a cabo en la presencia de una base, tal como KOH, NaOH, o K_2CO_3 , en un solvente aprótico adecuado, tal como MeCN, DMF o THF, a una temperatura adecuada, tal como $50^\circ C$, durante un periodo de por ejemplo 7 horas.

La Etapa 2 se puede llevar a cabo en la presencia de un catalizador de rodio, tal como $(PPh_3)_3Rh(CO)H$, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, THF o tolueno, a una temperatura adecuada tal como $60^\circ C$, durante un periodo de, por ejemplo, 2 horas.

La Etapa 3 se puede llevar a cabo con un catalizador de ácido adecuado, tal como $P(OPh)_2(O)OH$, TFA o $Yb(OTf)_3$, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada, tal como $-78^\circ C$, durante un periodo de por ejemplo 5 horas.

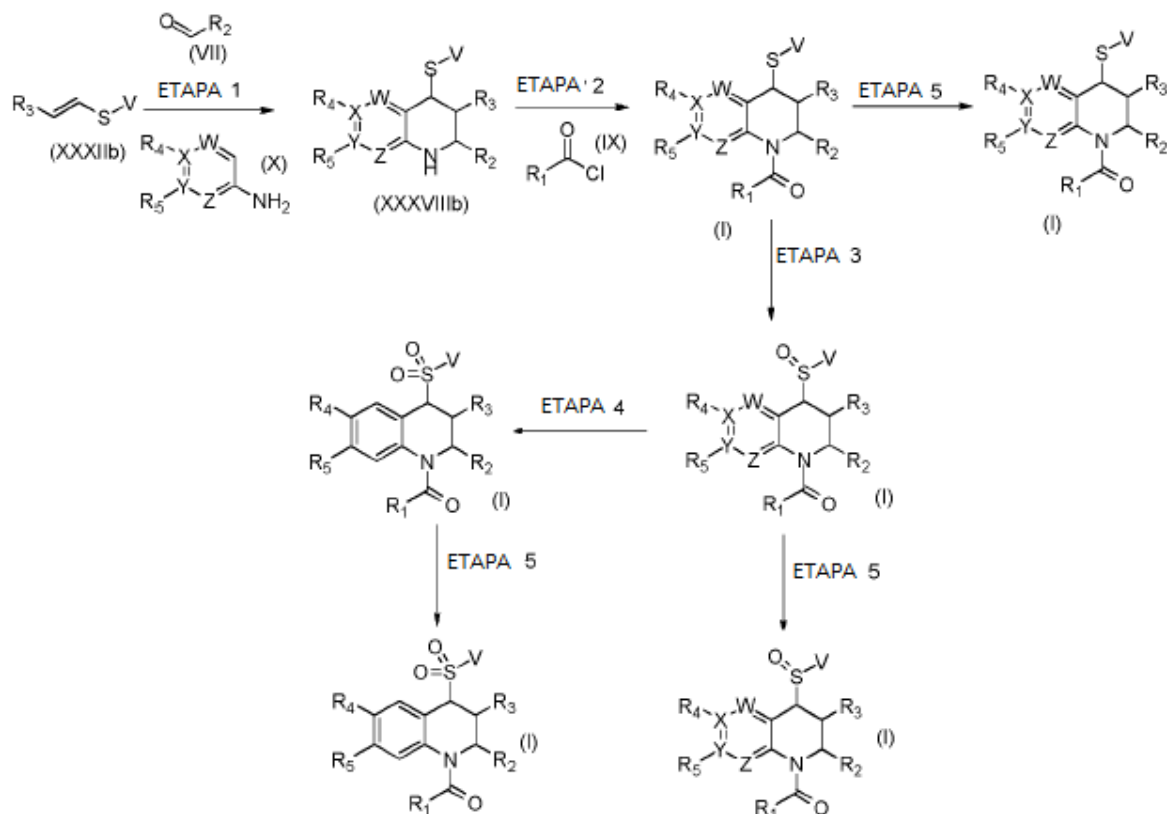
La Etapa 4 se puede llevar a cabo en la presencia de una base adecuada, tal como piridina, DIPEA o tietilamina, opcionalmente en combinación con DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada tal como $21^\circ C$, durante un periodo de, por ejemplo, 1 hora.

La Etapa 5a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 5b (en la que el grupo de protección es Fmoc) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 5c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como $21^\circ C$, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 14:



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , V , W , X , Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). Si V o R_4 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo, que se elimina en la Etapa 5 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 14 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 se puede llevar a cabo con un catalizador de ácido adecuado, tal como $P(OPh)_2(O)OH$, TFA o $Yb(OTf)_3$, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada, tal como $0^\circ C$, durante un periodo de por ejemplo 16 horas.

La Etapa 2 se puede llevar a cabo en la presencia de una base adecuada, tal como piridina, DIPEA o tietilamina, opcionalmente en combinación con DMAP, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada tal como $21^\circ C$, durante un periodo de, por ejemplo, 3 horas.

La Etapa 3 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de oxidación tal como mCPBA, H_2O_2 , o $KMnO_4/MnO_2$, en un solvente adecuado, tal como DCM, tolueno, o THF, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, durante un periodo de por ejemplo 1 hora.

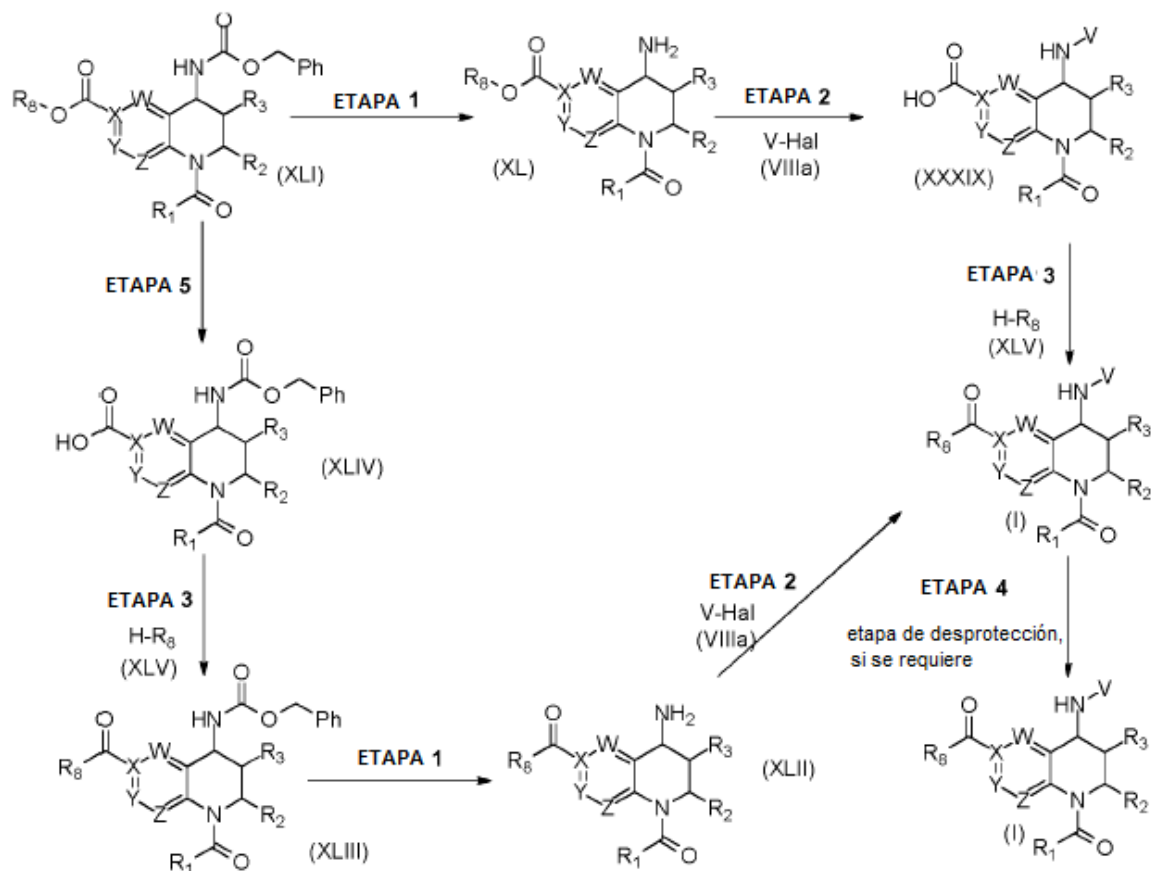
La Etapa 4 se puede llevar a cabo al tratar con un agente de oxidación tal como mCPBA, H_2O_2 , o $KMnO_4/MnO_2$, en un solvente adecuado, tal como DCM, tolueno, o THF, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, durante un periodo de por ejemplo 1 hora.

La Etapa 5a (en la que el grupo de protección es BOC) se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como $21^\circ C$, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 5b (en la que el grupo de protección es Fmoc) se puede llevar a cabo con una solución de piperidina, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 5c (en la que el grupo de protección es Cbz o bencilo) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o agua, a una temperatura adecuada tal como $21^\circ C$, durante un periodo de, por ejemplo, 16 horas.

Esquema 15:



en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, V, W, X, Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). Hal es cloro, bromo o yodo. R₈ es una amina apropiada; Si V o R₈ comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo, que se elimina Etapa 4 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 1 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción.

La Etapa 1 es una etapa de hidrogenación que se puede llevar a cabo en la presencia de Pd/C y H₂ en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o EtOAc, a una temperatura adecuada tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 4 horas.

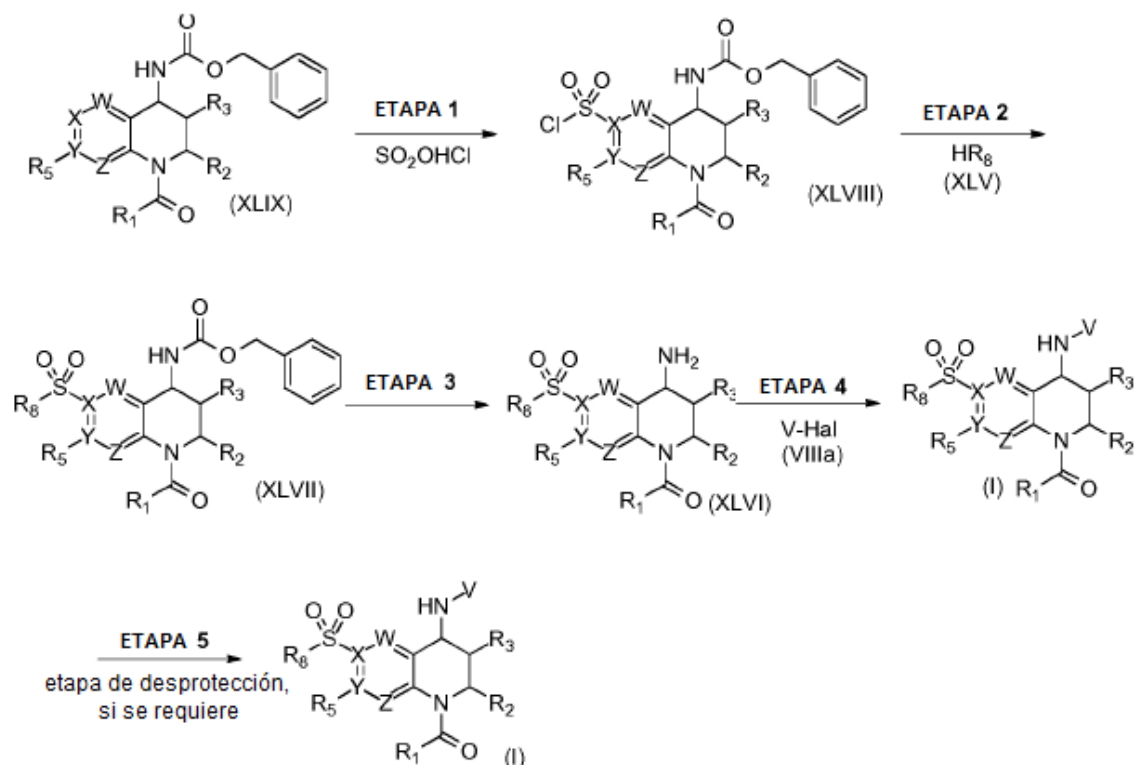
La Etapa 2 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos y BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu, Cs₂CO₃ o K₃PO₄, en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C, durante un periodo adecuado, tal como 1 hora; o alternativamente bajo calentamiento en un solvente adecuado, tal como NMP, DMSO, o DMF, en la presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, trietilamina o piridina, a una temperatura apropiada, por ejemplo 150°C, durante un periodo de, por ejemplo, 30 min.

La Etapa 3 es un proceso de formación de enlace amida que se puede llevar a cabo al activar el ácido como un cloruro de ácido mediante reacción con un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o POCl₃, en un solvente adecuado, tal como DCM, cloroformo o DCE a una temperatura apropiada, por ejemplo 0 °C; o mediante reacción con un grupo de activación adecuado, tal como HATU, COMU o DCC, en un solvente apropiado, tal como DMF, THF o DCM, en la presencia de una base adecuada, por ejemplo DIPEA, trietilamina o piridina, a una temperatura apropiada, tal como 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 90 min.

La Etapa 4 se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C, durante un periodo adecuado, por ejemplo 1 hora.

La Etapa 5 es una etapa de hidrólisis y se puede llevar a cabo en la presencia de un hidróxido acuoso, tal como LiOH, NaOH o KOH, en un solvente apropiado, por ejemplo THF, DMF o etanol, a una temperatura apropiada, por ejemplo 21°C, durante un periodo de, por ejemplo, 2,5 horas.

Esquema 16:



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , V , W , X , Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I). Hal es cloro, bromo o yodo. R_8 es una amina apropiada; Si V o R_8 comprenden una amina libre, esta se protegerá por un grupo de protección adecuado tal como BOC, Fmoc, Cbz o bencilo, que se elimina en la Etapa 5 de la síntesis.

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 16 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción

La Etapa 1 se puede llevar a cabo con ácido clorosulfónico, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE o cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C , durante un periodo de por ejemplo 16 horas

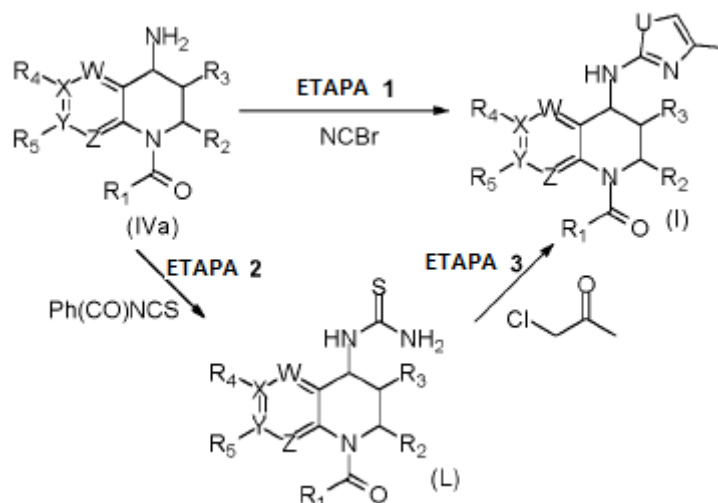
La Etapa 2 se puede llevar a cabo en la presencia de una base adecuada, tal como piridina, DIPEA o trietilamina, en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE o cloroformo, a una temperatura adecuada tal como 21°C , durante un periodo de, por ejemplo 3 horas

La Etapa 3 es una etapa de hidrogenación que se puede llevar a cabo en la presencia de Pd/C y H_2 en un solvente adecuado, tal como metanol, etanol o EtOAc, a una temperatura adecuada tal como 21°C , durante un periodo de, por ejemplo 4 horas

La Etapa 4 se puede llevar a cabo con un catalizador de paladio adecuado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, un ligando de fosfina adecuado si se requiere, tal como BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos y BINAP, una base adecuada, tal como NaO^tBu , Cs_2CO_3 o K_3PO_4 , en un solvente adecuado, tal como tolueno, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 100°C , durante un periodo de, por ejemplo 1 hora

La Etapa 5 se puede llevar a cabo con un ácido adecuado, tal como HCl en 1,4-dioxano o TFA en DCM, a una temperatura adecuada, tal como 21°C , durante un periodo de, por ejemplo 1 hora.

Esquema 17:



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , V , W , X , Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I).

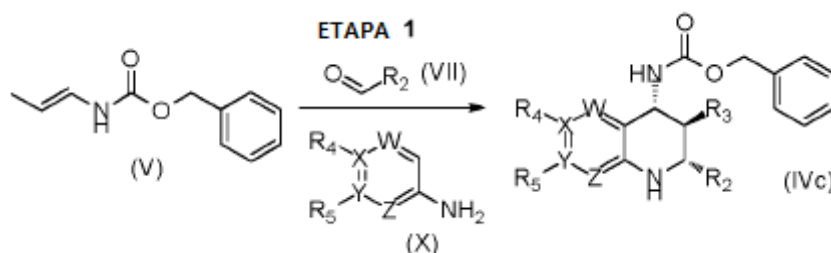
Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 17 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción

- 5 La Etapa 1 se puede llevar a cabo al hacer reaccionar con bromuro de cianógeno y 1-hidroxipropán-2-ona en la presencia de una base apropiada, tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , en un solvente adecuado, tal como THF, éter de dietilo o 1,4- dioxano, a una temperatura adecuada, tal como -20°C , durante un periodo de, por ejemplo 20 horas

- La Etapa 2 se puede llevar a cabo al hacer reaccionar con isotiocianato de benzoilo en un solvente adecuado, tal como DCM, cloroformo o DCE a una temperatura adecuada, tal como 21°C , durante un periodo adecuado, tal como 16 horas; seguido mediante reacción en la presencia de una base apropiada, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 o Cs_2CO_3 , en un solvente adecuado, tal como metanol, THF y agua, a una temperatura adecuada, tal como 21°C , durante un periodo de, por ejemplo 4 horas
- 10

- La Etapa 3 se puede llevar a cabo al hacer reaccionar con 1-cloropropan-2-ona en la presencia de un ácido adecuado, tal como HCl , H_2SO_4 o HBr , en un solvente adecuado, tal como etanol, metanol o IPA, a una temperatura adecuada, tal como 80°C , durante un periodo de, por ejemplo 2 horas.
- 15

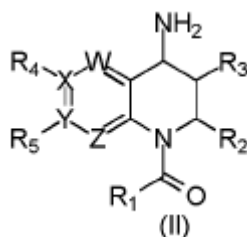
Esquema 18:



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , V , W , X , Y y Z son como se define para un compuesto de la fórmula (I).

Con respecto a las etapas mostradas en el Esquema 18 se pueden utilizar las siguientes condiciones de reacción

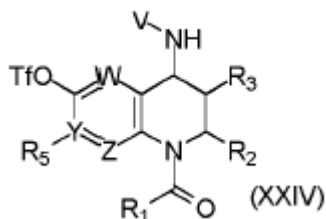
- 20 La Etapa 1 se puede llevar a cabo con un catalizador de ácido quiral adecuado, tal como 4-óxido de (11bS)-2,6-bis(4-clorofenil)-4-hidroxi-8,9,10,11,12,13,14,15-octahidrodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfepina (para una referencia bibliográfica véase JACS, 2011, 133, 14804), en un solvente aprótico adecuado, tal como DCM, DCE, cloroformo, THF o éter de dietilo, a una temperatura adecuada, tal como 0°C , durante un periodo de, por ejemplo 40 horas.
- 25 De esta manera, en una realización la invención se proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , W , X , Y y Z son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (VIII) V-Hal (VIII) en la que V es como se definió anteriormente y Hal es flúor, cloro, bromo o yodo, en la presencia de un catalizador, un ligando de fosfina y una base; opcionalmente seguido por una etapa de desprotección si se requiere.

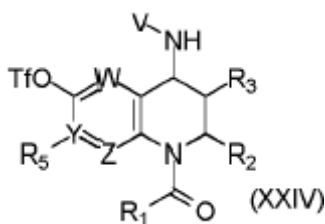
- 5 En una realización el catalizador es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. En una realización la base es tert-butoxido de sodio. En una realización el ligando de fosfina es DavePhoss o BrettPhos.

En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV)

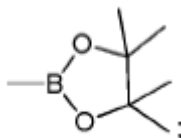


- 10 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , V , W , Y y Z son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XXXIV) H- R_4 (XXXIV) en la que R_4 es $-\text{NHR}_9$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-\text{R}_9$ o un anillo heteroaromático o heterociclilo que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno; y Rg es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heterociclilo o heteroaromático, en la presencia de un catalizador adecuado y un ligando de fosfina; opcionalmente seguido por una etapa de desprotección si se requiere. En una realización el catalizador es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. En una realización el ligando de fosfina es BINAP.
- 15

En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXIV)

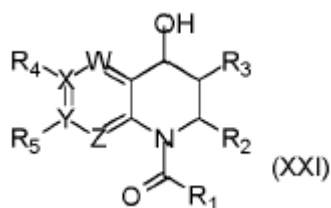


- 20 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , V , W , Y y Z son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (XXXV) R- R_4 (XXXV) en la que R_4 es $-\text{NHR}_9$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-\text{R}_9$ o un anillo heteroaromático o heterociclilo que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno; Rg es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, heterociclilo o heteroaromático; y R se selecciona de $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{BF}_3\text{K}$ y



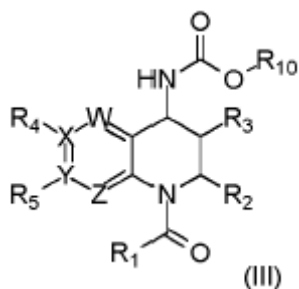
opcionalmente seguido por una etapa de desprotección si se requiere.

- 25 En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XXI)



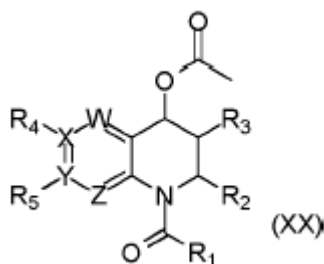
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , W , X , Y y Z son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (VIIIb) X-V (VIIIb) en la que V es como se definió anteriormente y X es flúor o hidróxido; opcionalmente seguido por una etapa de desprotección si se requiere.

- 5 En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (II) que comprende la hidrogenación de un compuesto de la fórmula (III)



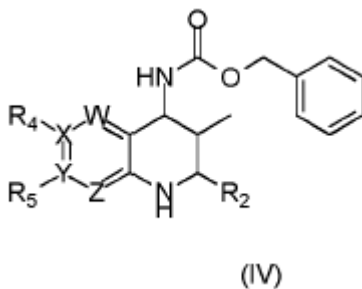
en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{10} , W , X , Y y Z son como se definió anteriormente.

- 10 En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XXI) en la que R_{10} es t-butilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XX)

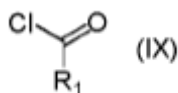


en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , W , X , Y y Z son como se definió anteriormente, con una base, por ejemplo hidróxido de potasio.

- 15 En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (III) en la que R_3 es metilo y R_{10} es bencilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)

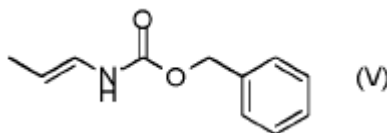


en la que R_2 , R_4 , R_5 , W , X , Y y Z son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IX)



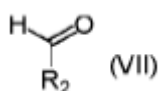
en la que R_1 es como se definió anteriormente, en la presencia de una base adecuada tal como piridina o DIPEA. En una realización la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base adecuada y DMAP.

En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (IV) en la que R_3 es metilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V)

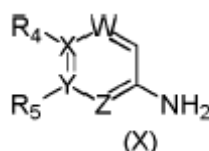


5

con un compuesto de la fórmula (VII)

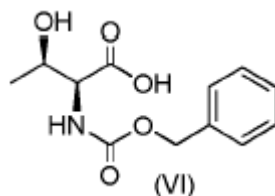


en la que R_2 es como se definió anteriormente; y un compuesto de la fórmula (VIII)



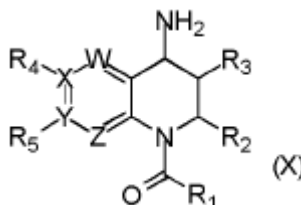
10 en la que R_4 , R_5 , W, X, Y y Z son como se definió anteriormente, en la presencia de un catalizador de ácido adecuado por ejemplo, $P(OPh)_2(O)OH$.

En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (V) en la que R_3 es metilo, que comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula (VI)



15 en la presencia de un ligando de fosfina. En una realización el agente de oxidación es DIAD y el ligando de fosfina es PPh_3 .

En otra realización la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (XX) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X)



20 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , W, X, Y y Z son como se definió anteriormente, con ácido acético y nitrito de sodio.

Los compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (X), (Xa), (Xb), (XI), (XIII), (XIIIa), (XIV), (XVII), (XVIIa), (XXIX), (XXX), (XXXIIa), (XXXIIb) y (XLV) están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar fácilmente mediante métodos conocidos.

25 Aquellos expertos en la materia apreciarán que puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos anteriormente. Se pueden encontrar ejemplos de grupos de protección y los medios para su eliminación en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006). Los grupos de protección de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se pueden eliminar por hidrólisis (por ejemplo, utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético

en diclorometano o reductivamente (por ejemplo, hidrogenolisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo utilizando zinc en ácido acético), según corresponda. Otros grupos de protección de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo ($-\text{COCF}_3$) que se pueden eliminar por hidrólisis catalizada por base.

- 5 Se apreciará que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente, se puede variar el orden preciso de las etapas sintéticas mediante las cuales se introducen los diversos grupos y fracciones en la molécula. Estará dentro de la experiencia del experto en la técnica garantizar que los grupos o fracciones introducidos en una etapa del proceso no se verán afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar el orden de las etapas sintéticas de acuerdo con lo anterior.

- 10 Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos son inhibidores de bromodominio, y por lo tanto se considera que tienen utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales se indica un inhibidor de bromodominio.

La presente invención por lo tanto proporciona un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia. El compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéutica del mismo se puede utilizar en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales se indica un inhibidor de bromodominio.

- 15

La presente invención por lo tanto proporciona un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones para las cuales se indica un inhibidor de bromodominio. En una realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas. En otra realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de infecciones víricas. En una realización adicional se proporciona un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de cáncer.

- 20

Se divulga el uso de un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales se indica un inhibidor de bromodominio. En una realización se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónicas. En otra realización se proporciona el uso un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de infecciones víricas. En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

- 30

También se divulga un método para tratar enfermedades o afecciones para las cuales se indica un inhibidor de bromodominio en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización se proporciona un método para tratar afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónicas en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporciona un método para tratar enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización se proporciona un método para tratar infecciones víricas en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional se proporciona un método para tratar cáncer en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40

De forma adecuada el sujeto en necesidad del mismo es un mamífero, particularmente un humano.

Como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema o sujeto (por ejemplo, un humano) que se está buscando, por ejemplo, por un investigador o clínico. Adicionalmente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, resulte en un tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario mejorados, o una disminución de la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

- 55

Se considera que los inhibidores de bromodominio son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o de tejido, las respuestas inflamatorias a la infección o hipoxia, la activación y proliferación celular, el metabolismo de los lípidos, la fibrosis y en la prevención y tratamiento de infecciones víricas.

- 5 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones autoinmunitarias y/o inflamatorias agudas o crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eczema, dermatitis (que incluye dermatitis atópica), alopecia, vitiligo, dermatitis ampollosa, nefritis, vasculitis, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de Sjögren, sialadenitis, oclusión de la vena central de la retina, oclusión de la vena retiniana ramificada, síndrome de Irvine-Gass (posterior a catarata y posterior a cirugía), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía de aves, membrana epirretinal, edema macular cistoide, telangiectasia parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neurorretinitis, edema macular idiopático, retinitis, ojo seco (queratoconjuntivitis Sicca), queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, uveítis (tal como uveítis anterior, panuveítis, uveítis posterior, uveítis asociada a edema macular), escleritis, retinopatía diabética, edema macular diabético, distrofia macular relacionada con la edad, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes tipo I, arteritis de células gigantes, nefritis que incluyen nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos tales como glomerulonefritis, vasculitis que incluye arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, Poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, Arteritis de Takayasu, pioderma gangrenoso, vasculitis con afectación de órganos y rechazo agudo de órganos trasplantados.

En una realización la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno del metabolismo de lípidos a través de la regulación de APO-A1 tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.

- 25 En otra realización la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es un trastorno respiratorio tal como asma o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias.

En otra realización la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica un trastorno inflamatorio sistémico tal como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple o enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

- 30 En otra realización la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es esclerosis múltiple.

En una realización adicional la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es Diabetes tipo I.

- Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que implican respuestas inflamatorias a infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tal como sepsis, sepsis aguda, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria en adultos), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes postquirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SIRS asociadas a infecciones víricas tales como la influenza, el herpes zoster, el herpes simple y el coronavirus. En una realización, la enfermedad o afección que implica una respuesta inflamatoria a una infección con bacterias, un virus, hongos, un parásito o sus toxinas es la sepsis aguda.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con lesión por isquemia-reperfusión, tales como infarto de miocardio, isquemia cerebro-vascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, lesión por reperfusión renal, trasplante de órganos, injerto de bypass arterial coronaria, procedimientos de bypass cardiopulmonar, embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o extremidad periférica.

- 45 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis postoperatoria, formación de cicatrices queloides, esclerodermia (incluida la morfea) y fibrosis cardíaca.

- Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones víricas tales como infecciones y reactivaciones de herpes simple, herpes labial, infecciones y reactivaciones de herpes zoster, varicela, culebrilla, virus del papiloma humano (HPV), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia cervical, infecciones por adenovirus, que incluyen enfermedades respiratorias agudas, infecciones por poxvirus tales como la viruela de vaca y la viruela y el virus de la peste porcina africana. En una realización, la infección vírica es una infección por HPV de la piel o epitelios cervicales. En otra realización, la infección vírica es una infección latente por VIH.

- 55 Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, que incluyen los hematológicos (como la leucemia, linfoma y mieloma múltiple), epiteliales, que incluyen carcinomas de pulmón, mama y colon, carcinomas de línea media, tumores mesenquimales, hepáticos, renales y neurológicos.

Los inhibidores de bromodominio pueden ser útiles en el tratamiento de uno o más cánceres seleccionados de cáncer cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, cáncer colorrectal, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, carcinoma de células epidermoides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de sarcoma, osteosarcoma, célula gigante tumor de hueso, cáncer de tiroides, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de célula T linfoblástica aguda, plasmocitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia de linaje mixta, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de vulva, cáncer de cérvix, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal), carcinoma NUT de línea media y cáncer testicular.

En una realización el cáncer es una leucemia, por ejemplo una leucemia seleccionada de leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto (MLL). En otra realización el cáncer es carcinoma de NUT-de línea media. En otra realización el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización el cáncer es un cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC). En otra realización el cáncer es un neuroblastoma. En otra realización el cáncer es linfoma de Burkitt. En otra realización el cáncer es cáncer cervical. En otra realización el cáncer es cáncer de esófago. En otra realización el cáncer es cáncer de ovario. En otra realización el cáncer es cáncer de mama. En otra realización el cáncer es cáncer colorrectal.

En una realización, la enfermedad o afección para la que se indica un inhibidor de bromodominio se selecciona de enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismo mayor, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominio se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de: SIRS, el inicio del choque, el síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye el inicio de la lesión pulmonar aguda, ARDS, lesión renal aguda, hepática, cardíaca, o gastrointestinal y mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominio se administraría antes de los procedimientos quirúrgicos u otros asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño de tejido extenso, SIRS o MODS (síndrome de disfunción de múltiples órganos). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominio es sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominio está indicado para el tratamiento de pancreatitis aguda o crónica. En otra realización, el bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

Como se utiliza en el presente documento, la referencia al "tratamiento" de una enfermedad o afección particular incluye la prevención o profilaxis de dicha enfermedad o afección.

El término "enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio" pretende incluir todas y cada una de las enfermedades o afecciones anteriores.

Se describe un método para inhibir un bromodominio que comprende poner en contacto el bromodominio con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Si bien es posible que para uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueda administrar como producto químico en bruto, es común presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.

La presente descripción, por lo tanto, proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables son como se describen anteriormente. El(los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para el receptor del mismo. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede utilizar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados para uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, por lo menos 85% puros, especialmente por lo menos 98% puros (% en una base de peso por peso).

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub dosis, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

Dichas dosis unitarias pueden por lo tanto administrarse más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub dosis diaria (para administración más de una vez al día), como se mencionó anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, por ruta oral (que incluye bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (que incluye bucal, sublingual o transdérmica), ocular (que incluye tópica, intraocular, vía subconjuntival, episcleral, sub-Tenon), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, al llevar en asociación el
- 10 ingrediente activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

En una realización, la composición farmacéutica se adapta para administración parenteral, particularmente administración intravenosa.

En una realización, la composición farmacéutica se adapta para administración oral

En una realización la composición farmacéutica se adapta para administración tópica.

- 15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y frascos sellados, y se pueden
- 20 almacenar en un estado secado por congelamiento (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones. , inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 25 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o látigos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

- 30 Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para incorporar en comprimidos o cápsulas se pueden preparar al reducir el compuesto a un tamaño fino adecuado (por ejemplo, mediante micronización) y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de manera similar, tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

- 35 Las cápsulas se pueden preparar al preparar una mezcla en polvo, como se describió anteriormente, y al rellenar cápsulas de gelatina formadas. Se pueden agregar deslizantes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

- 40 Más aún, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromas, agentes desintegrantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se
- 45 formulan, por ejemplo, al preparar una mezcla en polvo, granular o pegar, agregar un lubricante y desintegrante y presionar en los comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara al mezclar el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se describió anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de resorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo se puede granular al humedecer con un aglutinante como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede procesar a través de la máquina de comprimidos y el
- 50 resultado es que se formen imperfectamente trozos divididos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a las matrices formadoras de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de
- 55 fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre y se pueden comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o pegado. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa de

sellado de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar al disolver el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular al dispersar el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

- 10 Las composiciones para administración oral se pueden diseñar para proporcionar un perfil de liberación modificado para mantener o de otro modo controlar la liberación del agente terapéuticamente activo.

Cuando sea apropiado, las composiciones de dosificación unitaria para administración oral se pueden microencapsular. La composición se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, al recubrir o incrustar material particulado en polímeros, cera o similares.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, emulsiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, pulverizadores, aerosoles o aceites. Dichas composiciones farmacéuticas pueden incluir aditivos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, solventes para ayudar a la penetración de fármacos, cosolventes, emolientes, propulsores, agentes modificadores de la viscosidad (agentes gelificantes), surfactantes y vehículos. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración tópica que comprende entre el 0.01 y el 10%, o entre el 0.01 y el 1% del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en peso de la composición.

- 30 Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones se aplican preferiblemente como una pomada, crema, gel, spray o espuma tópica. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

- 35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso. Las composiciones que se administrarán al ojo tendrán un pH y una osmolalidad compatibles oftálmicamente. Se pueden incluir uno o más agentes de ajuste del pH y/o agentes tamponadores oftálmicamente aceptables en una composición de la invención, que incluyen ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico e clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se pueden incluir en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un rango oftálmicamente aceptable. Una o más sales oftálmicamente aceptables pueden incluirse en la composición en una cantidad suficiente para llevar la osmolalidad de la composición a un rango oftálmicamente aceptable. Dichas sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito.

- 45 El dispositivo de suministro ocular se puede diseñar para la liberación controlada de uno o más agentes terapéuticos con múltiples tasas de liberación definidas y cinética y permeabilidad de dosis sostenidas. La liberación controlada se puede obtener a través del diseño de matrices poliméricas que incorporan diferentes opciones y propiedades de polímeros biodegradables/bioerosionables (por ejemplo, acetato de poli(etileno vinilo) (EVA), PVA superhidrolizado), hidroxialquilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxipropil metil Celulosa (HPMC), policaprolactona, ácido poli(glicólico), ácido poli(láctico), polianhídrido, de pesos moleculares de polímeros, cristalinidad de polímeros, relaciones de copolímero, condiciones de procesamiento, acabado de la superficie, geometría, adición de excipientes y recubrimientos poliméricos que mejorarán la difusión de fármaco, erosión, disolución y osmosis.

- 50 Las composiciones farmacéuticas para el suministro ocular también incluyen una composición acuosa gelificable in situ. Dicha composición comprende un agente gelificante en una concentración eficaz para promover la gelificación en contacto con el ojo o con fluido lagrimal. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros termoestables. El término "gelificable in situ" como se utiliza en este documento incluye no solo líquidos de baja viscosidad que forman geles al contacto con el ojo o con el líquido lagrimal, sino que también incluyen líquidos más viscosos tales como geles semifluidos y tixotrópicos que muestran una viscosidad sustancialmente mayor o

rigidez del gel tras la administración al ojo. Véase, por ejemplo, Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-639, que divulga ejemplos de polímeros para uso en el suministro ocular de fármacos.

Las formas de dosificación para administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

- 5 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración por inhalación, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se encuentre en una forma de tamaño de partícula reducida, por ejemplo, obtenido por micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define por un valor D50 de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 micrones (por ejemplo, medido utilizando difracción láser).
- 10 Las formulaciones de aerosol, por ejemplo para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de aerosol se pueden presentar en cantidades simples o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para utilizar con un dispositivo atomizador o inhalador. Alternativamente, el contenedor sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora (inhalador de dosis medida) que está destinado a la eliminación una vez que se hayan agotado los contenidos del contenedor.
- 15

Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, preferiblemente contiene un propulsor adecuado a presión, como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico, tal como un hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, cosolventes y/o surfactantes para mejorar las características de dispersión y la homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones de soluciones también pueden requerir la adición de cosolventes tales como el etanol.

- 20
- 25 Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable de polvo seco. Dicha composición puede comprender una base en polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (preferiblemente en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada), y opcionalmente, un modificador de rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sal metálica de ácido esteárico tal como estearato de magnesio o calcio. Preferiblemente, la composición inhalable de polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa, por ejemplo, lactosa monohidrato y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Dichas composiciones se pueden administrar al paciente utilizando un dispositivo adecuado tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline que se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A.
- 30
- 35 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como una formulación fluida para suministro desde un dispensador de fluido, por ejemplo un dispensador de fluido que tiene una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través del cual una dosis medida de la formulación fluida se suministra tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluido. Dichos dispensadores de fluidos están provistos generalmente de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, pudiendo dispensarse las dosis sobre accionamientos de bomba secuenciales. La boquilla u orificio de dispensación se puede configurar para su inserción en las fosas nasales del usuario para dispensar por pulverización la formulación fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe e ilustra en el documento WO-A-2005/044354.
- 40

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la condición precisa que requiere el tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración, y en última instancia, será a discreción del médico o veterinario encargado. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para administración oral o parenteral contiene preferiblemente de 0.01 a 3000 mg, más preferiblemente de 0.5 a 1000 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre. Cada unidad de dosificación para administración nasal o inhalada contiene preferiblemente de 0.001 a 50 mg, más preferiblemente de 0.01 a 5 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre.

- 45
- 50
- 55 Los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0.01 mg a 3000 mg por día, de 0.5 a 1000 mg por día o de 100 mg a 2500 mg por día, o una dosis nasal o inhalada de 0.001 a 50 mg por día o de 0.01 a 5 mg por día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre. Esta cantidad se puede administrar en una sola dosis por día o más, generalmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis por día, de tal manera que la

dosis total diaria sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal del mismo, se puede determinar como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) per se.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de por lo menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el uso de por lo menos otro agente terapéuticamente activo. Preferiblemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos otro agente terapéuticamente activo. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el/los otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) se pueden administrar juntos en una sola composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades de los compuesto(s) de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el/los otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos.

De este modo, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención, se pueden utilizar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados de antibióticos, antivíricos, glucocorticosteroides, agonistas beta-2 de antagonistas muscarínicos y análogos de la vitamina D3. En una realización adicional, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar en combinación con un agente terapéutico adicional que sea adecuado para el tratamiento del cáncer. Ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales se describen en Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona con experiencia ordinaria en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles con base en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Agentes terapéuticos adicionales para utilizar en combinación con el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtúbulos (tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca); complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes (tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos); agentes antibióticos (tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas); inhibidores de la topoisomerasa II (como las epipodofilotoxinas); antimetabolitos (tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato); inhibidores de topoisomerasa I (tales como las camptotecinas; hormonas y análogos hormonales); inhibidores de la ruta de transducción de señales (tales como los inhibidores del receptor de tirosina); inhibidores de la angiogénesis de la tirosina quinasa no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; Moduladores epigenéticos o transcripcionales (tales como los inhibidores de histona desacetilasa) e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Se apreciará que cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con otros agentes terapéuticos normalmente administrados por ruta inhalada, intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante se pueden administrar por las mismas rutas. Alternativamente, los componentes individuales de la composición se pueden administrar por diferentes rutas.

Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos de otros agentes terapéuticos.

Quedará claro para un experto en la materia que, cuando sea apropiado, el otro ingrediente o ingredientes terapéuticos se pueden utilizar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición de ácidos, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden utilizar en forma ópticamente pura.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una composición farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la descripción.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar por los métodos descritos a continuación o por métodos similares. Por lo tanto, los siguientes Intermedios y Ejemplos sirven para ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

Detalles experimentales generales

Todas las temperaturas referidas están en °C.

Los nombres de los siguientes compuestos se han obtenido utilizando el programa de denominación de compuestos "ACD Name Pro 6.02" o ChemDraw Ultra 12.0.

Abreviaturas

1,2-DCE	1,2-dicloroetano
AcOH	ácido acético
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BBr ₃	tribromuro de boro
BOC	tert-butiloxicarbonilo
BrettPhos	2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo
BuLi	butillitio
CaCO ₃	carbonato de calcio
reactivo de Comin	N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-((trifluorometil)sulfonyl) metanosulfonamida
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CHCl ₃	cloroformo
CV	volumen de columna
DavePhos	2-díciclohexilfosfino-2'-(dimetilamino)bifenilo
D6-DMSO	dimetilsulfóxido deuterado
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	azida de difenilfosforilo
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Fmoc	fluorenilmetiloxycarbonilo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HCO ₂ H	ácido fórmico
IPA	alcohol isopropílico
i-ProAc	isopropilacetato
i-Pr ₂ O	éter de diisopropilo
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KOH	hidróxido de potasio

LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LiOH	hidróxido de litio
M	molar (concentración)
mCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
MDAP	autoprep dirigida a masa
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
N	normal (concentración)
N ₂	nitrógeno
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaI	yoduro de sodio s
NaH	hidruro de sodio
NaNO ₂	nitrito de sodio
Na(OAc) ₃ BH	borohidruro triacetoxi de sodio
NaO ^t Bu	tert-butóxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NEt ₃	triethylamina
NMP	N-metil-2-pirrolidona
OTf	trifluorometanosulfonato
PEPPSI	estabilización e iniciación de preparación de precatalizador mejorado con piridina
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (PPh) ₃	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
PdCl ₂ (dppf)	dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
P(OPh) ₂ (O)OH	hidrógeno fosfato de difenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
Rh cat.	catalizador de rodio
Rt	tiempo de retención
r ^t	temperatura ambiente
SPE	extracción de fase sólida
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBME	éter de tert-butil metilo

Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	ácido trifluoroacético
TPPTS	sal de trisodio de 3,3',3''-fosfinidinetris(ácido bencenosulfónico)
TMSCI	cloruro de trimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
XantPhos	1,1'-(9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[1,1-difenilfosfina]
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
Yb(OTf) ₃	triflato de iterbio

Metodología de LCMS

Método fórmico

Condiciones LC

- 5 El análisis UPLC se realizó sobre una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, i.d. 1.7 µm de diámetro de empaque) a 40°C.

Los solventes empleados fueron:

A = 0.1% v/v de solución de ácido fórmico en agua

B = 0.1% v/v de solución de ácido fórmico en acetonitrilo

- 10 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Tasa de flujo (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	0	100
1.9	1	0	100
2.0	1	97	3

La detección UV fue una señal sumada de longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones MS

15

MS	:	Waters ZQ
Modo de ionización	:	electrorrociado positivo y negativo de escaneo alternativo
Rango de escaneo	:	100 a 1000 AMU
Tiempo de escaneo	:	0.27 s
Retardo entre escaneo	:	0.10 s

Método HpH

Condiciones LC

El análisis UPLC se realizó sobre una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 mm x 2.1 mm, i.d. 1.7 µm diámetro de empaque) a 40°C. Los solventes empleados fueron:

A = 10 mM hidrógeno carbonato de amonio en agua ajustado a pH10 con solución de amoníaco

B = acetonitrilo

5 El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Tasa de flujo (ml/min)	%A	%B
0	1	99	1
1.5	1	3	97
1.9	1	3	97
2.0	1	0	100

La detección UV fue una señal sumada de longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones MS

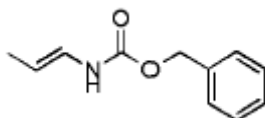
MS : Waters ZQ
 Modo de ionización : electrorrociado positivo y negativo de escaneo alternativo
 Rango de escaneo : 100 a 1000 AMU
 Tiempo de escaneo : 0.27 s
 Retardo entre escaneo : 0.10 s

10

RMN

Los espectros se ejecutaron sobre una máquina de RMN de 400 MHz en ya sea 302 K o para espectros VT a 392-393 K.

Intermedio 1: prop-1-en-1-ilcarbamato de (E)-bencilo



15

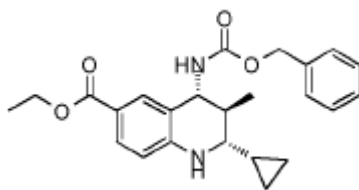
Azodicarboxilato de diisopropilo (4.05 mL, 20.85 mmol) se agregó en forma de gotas durante 5 min a una solución de trifenilfosfina (5.47 g, 20.85 mmol) en THF (125 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 min y luego se agregó en forma de gotas ácido (2S,3R)- 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxi-butanoico (4.8 g, 18.95 mmol) en THF (50 mL) durante 10 min aún a -78 °C. La solución se agitó durante 1 h a -78 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente luego se evaporó en vacío y el residuo se cargó sobre un cartucho de sílice de 100 g y se purificó mediante cromatografía de columna utilizando un gradiente 0-30% de acetato de etilo en ciclohexano. Se combinaron y evaporaron las fracciones deseadas en vacío para producir el producto como un sólido blanco (3.06 g).

20

LCMS (2 min Fómico): Rt = 0.99 min, [MH]⁺ no observado.

25

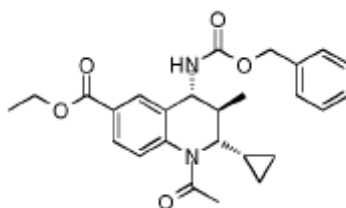
Intermedio 223: 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-ciclopropil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina- 6-carboxilato de (2S,3S,4R)-etilo



A una solución de ciclopropanocarbaldéhidó (1.357 mL, 18.16 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (35.6 ml), se agregó 4-aminobenzoato de etilo (3 g, 18.16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó 4-óxido de (11bS)-2,6-bis(4-clorofenil)-4-hidroxi-8,9,10,11,12,13,14,15-octahidrodinafto[2,1-d:1',2'-f] [1,3,2]dioxafosfepina (para una preparación véase JACS, 2011, 133, 14804, 0.105 g, 0.182 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (17.82 mL) y luego prop-1-en-1-ilcarbamato de (E)-bencilo (para una preparación véase Intermedio 1, 3.47 g, 18.16 mmol) en diclorometano anhidro (DCM) (17.82 ml). La reacción luego se dejó agitar a 0°C durante 18 h bajo N₂. La mezcla de reacción se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (60 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x60 mL). Los orgánicos combinados se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentró en vacío. El producto crudo se recrystalizó a partir de EtOAc/ciclohexano para producir el producto (5.13 g) como cristales blancos. El análisis por HPLC quiral se realizó utilizando una columna 250 x 4.6 mm Chiralpak IC eluyendo con etanol al 30% en heptano a una tasa de flujo de 1 mL/min. Pico 1/ enantiómero menor (<0.5%) eluido a 5.9 min, y Pico 2/enantiómero mayor (>99.5% por UV) eluido 11.8 min. Esto indica que el proceso tiene un ee de >99%.

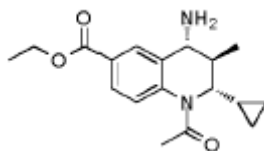
LCMS (2 min HpH): Rt = 1.27 min, [MH]⁺ = 409.

Intermedio 224: 1-acetil-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-ciclopropil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina- 6-carboxilato de (2S,3S,4R)-etilo



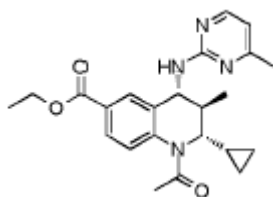
Una solución de 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-ciclopropil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina- 6-carboxilato de (2S,3S,4R)-etilo (para una preparación véase Intermedio 223, 5.08 g, 12.44 mmol) y piridina (3.02 ml, 37.3 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se trató con cloruro de acetilo (1.061 ml, 14.92 mmol). La mezcla se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 18 h. A la conversión incompleta se agregó 300 µL de cloruro de acetilo y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con HCl ac. 1M (50 mL) seguido por NaHCO₃ ac. sat. (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto (5.55 g) como un sólido amarillo. LCMS (2 min HpH): Rt = 1.19 min, [MH]⁺ = 451.

Intermedio 225: 1-acetil-4-amino-2-ciclopropil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxilato de ((2S,3R,4R)-etilo



Una solución de 1-acetil-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-ciclopropil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina- 6-carboxilato de (2S,3R,4R)-etilo (Para una preparación véase Intermedio 224, 5.52 g, 12.25 mmol) en etanol (245 mL) se pasó a través de un Hidrogenador de Flujo de cubo H Thales con un CatCart de Pd/C al 10% en modo de H₂ completo a una tasa de 1 mL/min. El solvente se evaporó para producir el producto (3.945 g, 11.85 mmol, 97%) como un aceite amarillo. LCMS (2 min HpH): Rt = 0.91 min, [MH]⁺ = 300.

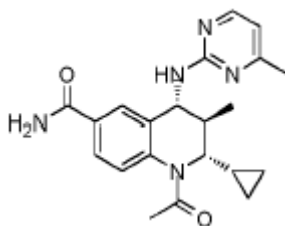
Intermedio 227: 1-acetil-2-ciclopropil-3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4- tetrahidroquinolina-6-carboxilato de (2S,3R,4R)-etilo



Una solución de 2-cloro-4-metilpirimidina (12.96 g, 101 mmol), fluoruro de potasio (7.99 g, 137 mmol), 1-acetil-4-amino-2-ciclopropil-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxilato de (2S,3R,4R)-etilo (para una preparación véase Intermedio 225, 29 g, 92 mmol), 18-corona-6 (12.11 g, 45.8 mmol) y DIPEA (27.2 mL, 156 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (145 mL) se agregó a un matraz y se calentó a 140°C durante 22 h. La reacción se dejó enfriar y luego se sometió a partición entre agua (300 mL) y acetato de etilo (300 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2x300 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con solución salina (4x300 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía de columna flash. El material crudo se cargó sobre una columna de sílice de 340 g y se eluyó utilizando un sistema de solvente graduado de 0-100% acetato de etilo en ciclohexano. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el producto como una espuma amarilla pálida (29 g).

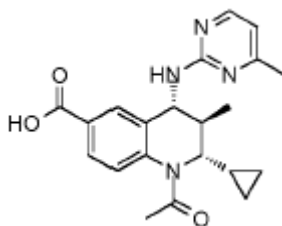
LCMS (2 min Fórmico): Rt = 0.99 min, [MH]⁺ = 409.

Ejemplo 291: (2S,3R,4R)-1-acetil-2-ciclopropil-3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina- 6-carboxamida



A una solución de ácido (2S,3R,4R)-1-acetil-2-ciclopropil-3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina- 6-carboxílico (para una preparación véase Ejemplo 292, 1.036 g, 2.72 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) se agregó HATU (1.056 g, 2.78 mmol) seguido por DIPEA (0.951 ml, 5.45 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 15 min. Luego se agregó cloruro de amonio (0.291 g, 5.45 mmol) y la reacción se agitó durante ~1 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución salina (30 mL) y luego se agregó acetato de etilo (30 mL). Se agregó una pequeña cantidad de agua (10 mL) para volver a disolver cualesquier inorgánicos y la mezcla bifásica resultante se dejó sedimentar durante la noche. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2x30 mL). Los orgánicos combinados se extrajeron de nuevo con solución de Lic. ac. sat. (3x20 mL). Se encontró que el producto se había sometido a partición en la capa acuosa. Por lo tanto la capa acuosa se diluyó con solución salina (30 mL) y se agregó DCM (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2x30 mL). Las capas de DCM combinadas se combinaron con los lavados de EtOAc más tempranos y los orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El producto crudo se tomó en DCM y se agregó a un cartucho de sílice de 100 g y se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con 0%->40% de acetona/acetato de etilo. Se recolectaron las fracciones más puras y se concentraron en vacío para producir el producto deseado como una espuma crema (732 mg, 1.929 mmol, 70.8%). LCMS (2 min Fórmico): Rt = 0.63 min, [MH]⁺ = 380.

Ejemplo 292: ácido (2S,3R,4R)-1-acetil-2-ciclopropil-3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina- 6-carboxílico



1-acetil-2-ciclopropil-3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina- 6-carboxilato de (2S,3R,4R)-etilo (para una preparación véase Intermedio 227, 29 g, 71.0 mmol) se tomó en tetrahidrofurano (THF) (175 mL) y agua (175 mL). Se agregó hidróxido de litio (4.25 g, 177 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

durante la noche. Se agregó HCl 2M (ac) (89 mL, 177 mmol) seguido por 10% de MeOH/DCM (200 mL) y agua (200 mL). La mezcla bifásica se agitó durante 5 min y las capas luego se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 10% de MeOH/DCM (2x200 mL) y los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar el producto como una espuma amarilla pálida (26.5 g).

- 5 LCMS (2 min Fómico): $R_t = 0.73$ min, $[\text{MH}]^+ = 381$.

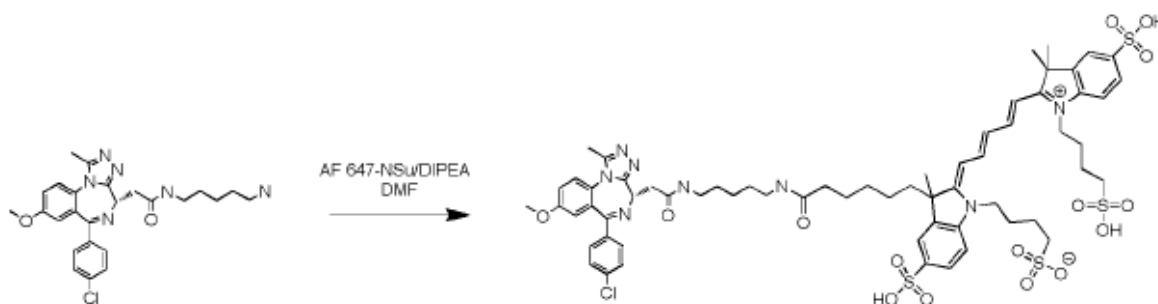
Métodos de prueba biológica

Los compuestos de la fórmula (I) se puede probar en uno o más de los siguientes ensayos:

Ensayo de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelto en el Tiempo (TR-FRET)

- 10 La unión se evaluó utilizando un ensayo de unión de transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelto en el tiempo. Este utiliza una etiqueta de purificación de 6 His en el terminal N de las proteínas como un epítopo para un anticuerpo anti-6 His marcado con quelato de europio (PerkinElmer AD0111) que permite la unión del europio a las proteínas que actúan como fluoróforo donante. Una molécula pequeña, aglutinante de alta afinidad de los bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se ha marcado con Alexa Fluor647 (Compuesto de referencia X) y esto actúa como el aceptor en el par FRET.

- 15 Compuesto de referencia X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamido)pentil)amino)-6-oxohexil)-2-((2E,4E)-5-(3,3-dimetil-5-sulfo-1-(4-sulfobutil)-3H-indol-1-ilo-2-il)penta-2,4-dien-1-ilideno)-3-metil-5-sulfoindolin-1-il)butano-1-sulfonato)



- 20 A una solución de N-(5-aminopentil)-2-((4S)-6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)acetamida (para una preparación véase Compuesto de Referencia J, WO2011/054848A1, 1.7 mg, 3.53 μmol) en DMF (40 μl) se agregó una solución de AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg, 1.966 μmol) también en DMF (100 μl). La mezcla se basificó con DIPEA (1 μl , 5.73 μmol) y se agitó durante la noche sobre un mezclador de vórtex.

- 25 La mezcla de reacción se evaporó hasta secado. El sólido se disolvió en acetonitrilo/agua/ácido acético (5/4/1, <1ml) se filtró y se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con el siguiente gradiente (A = 0.1% de ácido trifluoroacético en agua, B= 0.1% de TFA/90% de acetonitrilo/10% de agua): tasa de flujo = 10 ml/min., AU = 20/10 (214 nm): 5-35%, t=0 min: B = 5%; t=10 min: B = 5%; t=100 min: B = 35%; t=115 min: B = 100% (Sep. grad: 0.33%/min)

- 30 El componente principal se eluyó en el rango de 26-28% de B, pero parecía estar compuesto por dos picos. La fracción media (F1.26) que debe contener "ambos" componentes se analizó mediante HPLC analítica (Spherisorb ODS2, 1 a 35% en 60 min): el componente único se eluye a 28% de B. Las fracciones F1.25/26 y 27 se combinaron y se evaporaron hasta secado. Se transfirió con DMF, se evaporó hasta secado, se trituró con éter seco y el sólido azul se secó durante la noche a <0.2 mbar: 1.54 mg.

- 35 HPLC analítica (Spherisorb ODS2, 1 a 35% de B durante 60 min): MSM10520-1: $[\text{M}+\text{H}]^+$ (obs): 661.8/- correspondiente a M-29. Esto equivale a $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+$ para una masa calculada de 1320.984 que es M-29. Esta es una aparición estándar con el colorante Alexa Fluor 647 y representa una pérdida teórica de dos grupos metileno bajo las condiciones del espectrómetro de masas.

- 40 Principio del ensayo: En ausencia de un compuesto de competencia, la excitación del Europio hace que el donante emita a $\lambda 618$ nm, que excita el compuesto de unión de bromodominio marcado con Alexa, lo que lleva a una transferencia de energía mayor que se puede medir a $\lambda 647$ nm. En presencia de una concentración suficiente de un compuesto que se puede unir a estas proteínas, la interacción se interrumpe, lo que lleva a una caída cuantificable en la transferencia de energía de resonancia fluorescente.

- 45 La unión de los compuestos de fórmula (I) a los bromodominios BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT se evaluó utilizando proteínas mutadas para detectar la unión diferencial con el Dominio de Unión 1 (BD1) o el Dominio de Unión 2 (BD2) en el bromodominio. Estas mutaciones de un solo residuo en el bolsillo de unión de acetil lisina disminuyen

considerablemente la afinidad del fluoroligando (Compuesto de referencia X) para el dominio mutado (> 1000 veces selectivo para el dominio no mutado). Por lo tanto, en las condiciones finales del ensayo, la unión del fluoroligando al dominio mutado no se puede detectar y, posteriormente, el ensayo es adecuado para determinar la unión de los compuestos al bromodominio no mutado individual.

- 5 Producción de proteínas: Bromodominios humanos recombinantes [(BRD2 (1-473) (Y113A) y (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) y (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) y (Y390A)) y BRDT (1-397) (Y66A) y (Y309A)] se expresaron en células de E. coli (en el vector pET15b para BRD2/3/4 y en el vector pET28a para BRDT) con una etiqueta de 6-His en el terminal N. El sedimento de bromodominio etiquetado His se resuspendió en HEPES 50 mM (pH 7.5), NaCl 300 mM, imidazol 10 mM y 1 µl/ml de cóctel inhibidor de proteasa y se extrajo de las células de E. coli utilizando ultrasonidos y se purificó utilizando una columna de níquel sefarosa de alto rendimiento, las proteínas se lavaron y luego se eluyeron con un gradiente lineal de imidazol 0-500 mM con tampón HEPES 50 mM (pH 7.5), NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, en 20 volúmenes de columna. La purificación final se completó con una columna de exclusión de tamaño de grado de preparación Superdex 200. La proteína purificada se almacenó a -80°C en HEPES 20 mM, pH 7.5 y NaCl 100 mM. La identidad de la proteína se confirmó mediante las huellas dactilares de masa del péptido y el peso molecular previsto confirmado por espectrometría de masas.

- 10 Protocolo para ensayo de mutante de los bromodominios BRD2, 3, 4 y T, BD1 + BD2: Todos los componentes del ensayo se disolvieron en una composición de tampón de HEPES 50 mM pH 7.4, NaCl 50 mM, glicerol al 5%, DTT 1 mM y CHAPS 1 mM. La concentración final de proteínas de bromodominio fue 10 nM y el ligando Alexa Fluor647 estaba en Kd. Estos componentes se premezclaron y se agregaron 5 µl de esta mezcla de reacción a todos los pozos que contenían 50 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o vehículo DMSO (0.5% de DMSO final) en placas de microtitulación Greiner 384 de bajo volumen negras y se incubaron en oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron 5 µl de mezcla de detección que contenía una concentración final de quelato de europio anti-6His 1.5 nM a todos los pozos y se realizó una incubación más oscura de por lo menos 30 minutos. Luego se leyeron las placas en el lector de placas Envision, ($\lambda_{\text{exc}} = 317 \text{ nm}$, donante $\lambda_{\text{em}} = 615 \text{ nm}$; aceptor $\lambda_{\text{em}} = 665 \text{ nm}$; LANCE Dicroico dual). Las mediciones de intensidad de fluorescencia resuelta en el tiempo se realizaron en ambas longitudes de onda de emisión y la relación de aceptor/donante se calculó y se utilizó para el análisis de datos. Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pozos de control alto (inhibidor control - Ejemplo 11 del documento WO 2011/054846A1) y 16 pozos de control bajo (DMSO) en cada placa. Luego se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$30 \quad y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

En la que 'a' es el mínimo, 'b' es la pendiente Hill, 'c' es el pIC_{50} y 'd' es el máximo.

Se encontró que el Ejemplo 291 tenía un $\text{pIC}_{50} \geq 7.0$ en el ensayo BRD4 BD2.

Cálculo de selectividad para BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1

La selectividad para BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1 se calculó de la siguiente manera:

$$35 \quad \text{Selectividad} = \text{BRD4 BD2 } \text{pIC}_{50} - \text{BRD4 BD1 } \text{pIC}_{50}$$

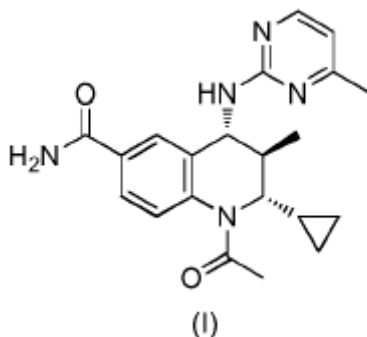
los valores de pIC_{50} se expresan como unidades $\log_{10}$.

Se encontró que el Ejemplo 291 tiene selectividad para BRD4 BD1 sobre BRD4 BD2 de ≥ 1 unidad log en por lo menos uno de los ensayos TR-FRET descritos anteriormente, por lo tanto son por lo menos 10 veces selectivos para BRD4 BD2 sobre BRD4 BD1.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es (2S,3R,4R)-1-acetil-2-ciclopropil-3-metil-4-((4-metilpirimidin-2-il)amino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina- 6-carboxamida que tiene la estructura de la fórmula (I')



5 o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de una base libre.

10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 2 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 2 junto con uno o más agentes terapéuticamente activos.

6. Un compuesto de la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 2, para uso en terapia.

15 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de una afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica se selecciona de: artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, neumonitis, miocarditis, pericarditis, eczema, dermatitis (que incluye dermatitis atópica), alopecia, vitiligo, dermatitis ampollosa, nefritis, vasculitis, hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, síndrome de Sjögren, sialadenitis, oclusión de la vena central de la retina, oclusión de la vena retiniana ramificada, síndrome de Irvine-Gass (posterior a catarata y posterior a cirugía), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía de aves, membrana epirretinal, edema macular cistoide, telangiectasia parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción vitreomacular, desprendimiento de retina, neurorretinitis, edema macular idiopático, retinitis, ojo seco (queratoconjuntivitis Sicca), queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, uveítis (tal como uveítis anterior, panuveítis, uveítis posterior, edema macular asociado a uveítis), escleritis, retinopatía diabética, edema macular diabético, distrofia macular relacionada con la edad, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes tipo I, arteritis de células gigantes, nefritis que incluye nefritis lúpica, vasculitis con afectación de órganos tales como glomerulonefritis, vasculitis que incluye arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, Poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, Arteritis de Takayasu, pioderma gangrenoso, vasculitis con afectación de órganos y rechazo agudo de órganos trasplantados.

35 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es psoriasis.

10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es dermatitis atópica.

40 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que la afección autoinmunitaria y/o inflamatoria aguda o crónica es vitiligo.