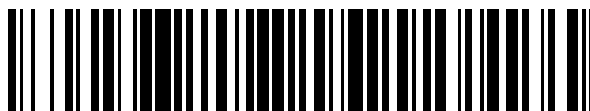


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 226**

51 Int. Cl.:

C07D 239/95 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2013 PCT/US2013/068866**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14074670**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2013 E 13795913 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2917186**

54 Título: **Compuestos de pirimidina sustituidos con alquilamida útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN**

30 Prioridad:

08.11.2012 US 201261723827 P

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

29.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SANTELLA, JOSEPH B.;
MOSLIN, RYAN M.;
WEINSTEIN, DAVID S.;
WROBLESKI, STEPHEN T. y
TOKARSKI, JOHN S.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 648 226 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina sustituidos con alquilamida útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α mediante la actuación sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales. En el presente documento se proporcionan compuestos de pirimidina sustituidos con alquilamida, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos de su uso. La invención adicionalmente se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de la IL-12, IL-23 y/o IFN α en un mamífero.

15 **Antecedentes de la invención**

Las citocinas heterodiméricas interleucina (IL)-12 e IL-23, que comparten una subunidad p40 común, son producidas por células presentadoras de antígeno activadas y son críticas en la diferenciación y proliferación de los linfocitos Th1 y Th17, dos linajes de linfocitos T efectores que desempeñan un papel clave en la autoinmunidad. La IL-23 se compone de la subunidad p40 junto con una subunidad p19 singular. La IL-23, que actúa a través de un receptor heterodimérico compuesto por IL-23R e IL-12R β 1, es esencial para la supervivencia y la expansión de los linfocitos Th17 que producen citocinas proinflamatorias tales como IL-17A, IL-17F, IL-6 y TNF- α (McGeachy, M.J. et al., "*The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies*", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007)). Estas citocinas son críticas en la mediación de la patobiología de una serie de enfermedades autoinmunes, incluyendo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus. La IL-12, además de la subunidad p40 en común con la IL-23, contiene una subunidad p35 y actúa a través de un receptor heterodimérico compuesto por IL-12R β 1 y IL-12R β 2. La IL-12 es esencial para el desarrollo de linfocitos Th1 y la secreción de IFN γ , una citocina que desempeña un papel crítico en la inmunidad mediante la estimulación de la expresión del CMH, el cambio de clase de las células B a subclases de IgG y la activación de macrófagos (Gracie, J.A. et al., "*Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass*", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "*Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions*", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004)).

La importancia de las citocinas que contienen p40 en la autoinmunidad se demuestra por el descubrimiento de que los ratones deficientes en cualquiera de p40, p19 o IL-23R están protegidos de la enfermedad en modelos de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus y psoriasis, entre otras (Kytтарis, V.C. et al., "*Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice*", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "*IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder*", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "*Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation*", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "*Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain*", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "*Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation*", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)).

En la enfermedad humana, se ha medido una alta expresión de p40 y p19 en lesiones psoriásicas y se han identificado linfocitos Th17 en lesiones activas en el cerebro de pacientes con EM y en la mucosa intestinal de pacientes con enfermedad de Crohn activa (Lee, E. et al., "*Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris*", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "*Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis*", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)). También se demostró que los niveles de ARNm de p19, p40 y p35 en pacientes con LES activo también eran significativamente mayores en comparación con los de los pacientes con LES inactivo (Huang, X. et al., "*Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients*", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)) y los linfocitos T de pacientes con lupus tienen un fenotipo predominante Th1 (Tucci, M. et al., "*Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis*", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

Además, estudios de asociación hologenómicos han identificado una serie de loci asociados a enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes que codifican factores que actúan en las vías de IL-23 e IL-12. Estos genes incluyen IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3 y STAT4 (Lees, C.W. et al., "*New IBD genetics: common pathways with other diseases*", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "*Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases*", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "*Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease*", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)).

De hecho, un tratamiento anti-p40, que inhibe tanto la IL-12 como la IL-23, así como terapias anti-p19 específicas de IL-23, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la autoinmunidad en enfermedades que incluyen la psoriasis, la enfermedad de Crohn y la artritis psoriásica (Leonardi, C.L. et al., "*PHOENIX 1 study investigators*).

Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1), *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)). Por tanto, puede esperarse que los agentes que inhiben la acción de IL-12 e IL-23 tengan un beneficio terapéutico en trastornos autoinmunes humanos.

El grupo de interferones (IFN) de Tipo I, que incluye los miembros IFN α así como IFN β , IFN ϵ , IFN κ e IFN ω , actúa a través de un receptor IFN α/β heterodimérico (IFNAR). Los IFN de tipo I tienen múltiples efectos en los sistemas inmunitarios tanto innato como adaptativo, incluyendo la activación de las respuestas inmunitarias tanto celulares como humorales, así como la potenciación de la expresión y la liberación de autoantígenos (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)).

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmune potencialmente mortal, se ha demostrado el aumento de los niveles séricos de interferón (IFN) α (un interferón de tipo I) o el aumento de la expresión de genes regulados por IFN de tipo I (una denominada firma IFN α) en células mononucleares de sangre periférica y en órganos afectados en una mayoría de pacientes (Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)) y varios estudios han demostrado que los niveles de IFN α en suero se correlacionan tanto con la actividad como con la gravedad de la enfermedad (Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). Un papel directo para el IFN α en la patobiología del lupus se evidencia por la observación de que la administración de IFN α a pacientes con enfermedades malignas o víricas puede inducir un síndrome similar al lupus. Por otra parte, la supresión del IFNAR en ratones propensos al lupus proporciona una alta protección frente a la autoinmunidad, la gravedad y la mortalidad de la enfermedad (Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)) y estudios de asociación hologenómicos han identificado loci asociados al lupus que codifican factores que actúan en la vía del interferón de tipo I, incluyendo IRF5, IKBKE, TYK2 y STAT4 (Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). Además del lupus, hay pruebas de que la activación aberrante de vías mediadas por interferón de tipo I es importante en la patobiología de otras enfermedades autoinmunes tales como el síndrome de Sjögren y la esclerodermia (Båve, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). Por tanto, se puede esperar que agentes que inhiben la acción de las respuestas del interferón de tipo I tenga beneficios terapéuticos en trastornos autoinmunes humanos.

La tirosina cinasa 2 (Tyk2) es un miembro de la familia de cinasas Janus (JAK) de tirosina cinasas no receptoras y se ha demostrado que es crítica en la regulación de la cascada de transducción de señales corriente abajo de los receptores para IL-12, IL-23 e interferones de tipo I tanto en ratones (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo", *PLoS One*, 7:e39141 (2012)) como en seres humanos (Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)). La Tyk2 media la fosforilación inducida por receptores de miembros de la familia STAT de factores de transcripción, una señal esencial que conduce a la dimerización de proteínas STAT y la transcripción de genes proinflamatorios dependientes de STAT. Los ratones deficientes en Tyk2 son resistentes a modelos experimentales de colitis, psoriasis y esclerosis múltiple, lo que demuestra la importancia de la señalización mediada por Tyk2 en la autoinmunidad y en trastornos relacionados (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009)).

En los seres humanos, los individuos que expresan una variante inactiva de Tyk2 están protegidos de la esclerosis múltiple y posiblemente de otros trastornos autoinmunes (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). Estudios de asociación hologenómicos han demostrado que otras variantes de Tyk2 se asocian a trastornos autoinmunes tales como la enfermedad de Crohn, la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, demostrando adicionalmente la importancia de Tyk2 en la autoinmunidad (Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2

in UK SLE families", *Rheumatology* (Oxford), 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "Highdensity genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", *Nat. Genet.*, 44:1336-1340 (2012)).

5 En vista de las afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de citocinas y/o interferones, nuevos compuestos capaces de modular citocinas y/o interferones, tales como IL-12, IL-23 y/o IFN α , y métodos de uso de estos compuestos pueden proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia diversidad de pacientes que lo necesiten.

10 Hisamichi et al describen derivados de pirimidina-5-carboxamida como inhibidores de cinasas en *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 6277-6279 (2005).

El documento WO 2006/0635069 A1 describe derivados de pirimidina 5-sustituidos y su uso médico.

15 El documento EP 1 518 855 A1 describe derivados de diamino pirimidina carboxamida y su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

El documento WO 2012/145569 A1 describe compuestos de diamino carboxamida pirimidina sustituida y compuestos de diamino carbonitrilo pirimidina como inhibidores de cinasas.

20 El documento WO 2011/065800 A2 describe derivados de pirimidina y su uso en el tratamiento de enfermedades óseas.

El documento WO 2010/106097 A1 describe derivados de diamino pirimidina y su uso en el tratamiento del cáncer.

25 **Sumario de la invención**

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I, a continuación, que son útiles como moduladores de IL-12, IL-23 y/o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk2.

30 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención.

35 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en un método para la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk-2 que comprende administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

40 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias, que comprende administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

45 Una realización preferida es un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades o enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Para los fines de la presente invención, una enfermedad o trastorno inflamatorio y autoinmune incluye cualquier enfermedad que tenga un componente inflamatorio o autoinmune.

Una realización preferida alternativa es un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.

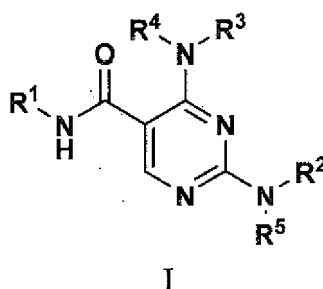
50 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en terapia.

55 Estas y otras características de la invención se expondrán de forma ampliada a medida que continúa la divulgación.

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

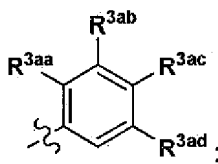
60 En el presente documento se proporciona al menos una entidad química elegida entre compuestos de fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

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

15



20

R^{3aa} es $S(O)_pR^c$, OR^b , cloro, F, CN, NH_2 , $C(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R^a ;

25

R^{3ab} , R^{3ac} o R^{3ad} son independientemente hidrógeno, Cl, F, Br, CN, OR^b , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a , $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, $S(O)_pR^c$, o un heterociclo de 4-7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R^a ;

30

R^a es OR^b o halo;

R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d o un $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;

35

R^{11} en cada aparición es independientemente hidrógeno, ciclopropilo sustituido con 0-3 R^f o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^f ;

R^c es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f ;

R^d independientemente en cada aparición es F u OH;

R^f es halo;

40

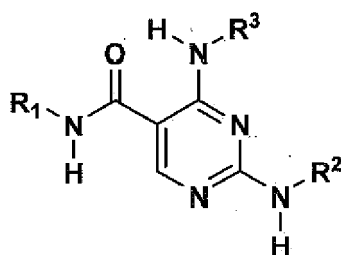
p es 0-2; y

r es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que R^2 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, cada uno sustituido con 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a} .

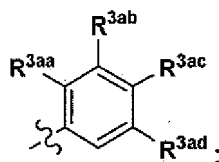
En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en la que tanto R^4 como R^5 son hidrógeno.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula I, en la que



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

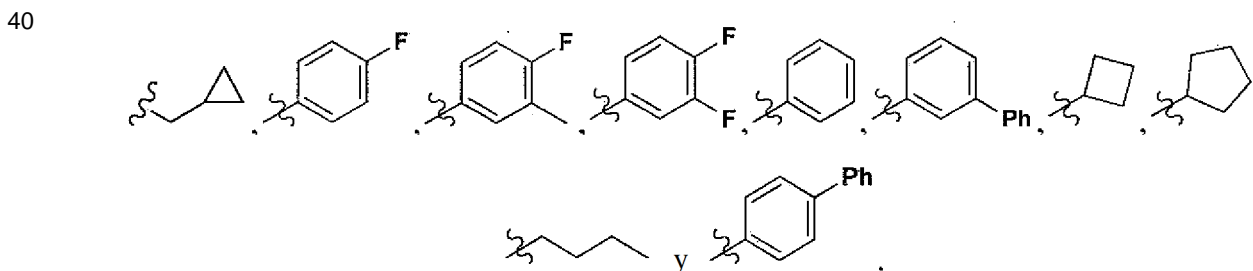
- 5 R¹ es alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-7 R^{1a};
 R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno o deuterio;
 R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, cada grupo sustituido con 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a};
 R^{2a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo, CN, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;
 10 R³ es



- 15 R^{3aa} es S(O)_pR^c, OR^b, cloro, F, CN, NH₂, C(O)NR¹¹R¹¹, NR^bSO_pR^c, NR^bC(O)R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R^a;
 R^{3ab}, R^{3ac} o R^{3ad} son independientemente hidrógeno, Cl, F, Br, CN, OR^b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a; C(O)NR¹¹R¹¹, C(O)R^b, S(O)_pR^c o un heterociclo de 4-7 heteroátomos que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R^a;
 R^a es OR^b o halo;
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 20 R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno, ciclopropilo sustituido con 0-3 R^f o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^f;
 R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f;
 R^d independientemente en cada aparición es F u OH;
 R^f es halo;
 30 p es 0-2; y
 r es 0, 1 o 2.

En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que R² es metilo, butilo, ciclobutilo, ciclopentilo o fenilo, cada grupo sustituido con 0-3 R^{2a} (especialmente en la que R^{2a} es hidrógeno, halo o fenilo).

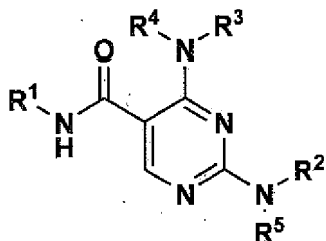
En una realización más preferida se proporcionan compuestos de fórmula (I), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² se selecciona entre:



45 En una realización alternativa adicional, se proporciona un compuesto de fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en la que R^{3aa} es OR^b (más preferentemente R^{3aa} es OH, OMe, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F o OEt).

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en la que R^{3aa} es $S(O)_pR^C$ o $C(O)NR^{11}R^{11}$ (más preferentemente R^{3aa} es SO_2CH_3 o $C(O)NH_2$).

5 En una realización alternativa adicional más, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula

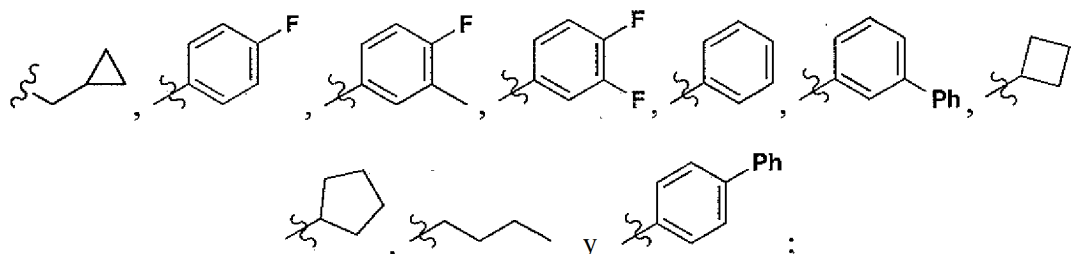


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

10

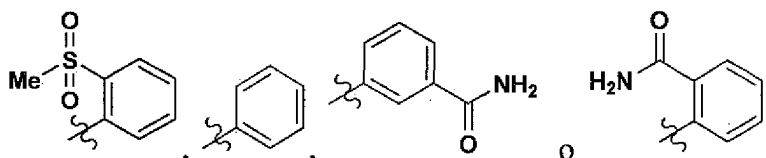
R^1 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 0-7 R^{1a} ;
 R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, deuterio, F, Cl, Br, CF_3 o CN;
 R^2 se selecciona entre:

15



20

R^3 se selecciona entre:



25

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d , o un $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;

30

R^C es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^f $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d ; o

R^d en cada aparición es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^e$, alquilo C_{1-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

35

R^e en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

R^f independientemente en cada aparición es hidrógeno, halo, CN, NH_2 , OH, cicloalquilo C_{3-6} , CF_3 , O(alquilo C_{1-6}) o un $-(CH_2)_r$ -heteroarilo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;

p es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1, 2, 3 o 4.

40

En una realización más preferida, se proporciona un compuesto de fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptable o solvatos del mismo, en la que R^1 es CH_3 , C_2H_5 , CD_3 , o CD_2CD_3 (preferentemente CH_3 o CD_3).

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

45

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α mediante la actuación sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de

la transducción de señales, que comprende compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 La invención se refiere además a un compuesto para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades asociadas a la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α , que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

10 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

15 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

20 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por lupus, lupus cutáneo, enfermedad inflamatoria
25 intestinal, psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, colitis ulcerosa, enfermedad de Graves, lupus eritematoso discoide, Stills de inicio en adultos, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa, diabetes de tipo 1, diabetes mellitus insulino dependiente, sepsis, choque séptico, Shigellosis, pancreatitis (aguda o crónica), glomerulonefritis, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, miastenia grave, pancreatitis
30 (aguda o crónica), espondilitis anquilosante, pénfigo vulgar, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, trombocitopenia idiopática, vasculitis asociada a ACAN, pénfigo, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), dermatomiositis, polimiositis, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, inflamación pulmonar autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria ocular autoinmune y polineuropatía desmielinizante crónica.

35 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, en el que la enfermedad se selecciona entre lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por lupus, lupus cutáneo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diabetes de tipo 1, psoriasis, artritis reumatoide, artritis idiopática de inicio juvenil, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

45 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento de una artritis reumatoide (o el uso de los compuestos de la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

50 Además, la presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una afección (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas afecciones) que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, en el que la afección se selecciona entre leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de células B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosas, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades de aglutinina fría y caliente, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

60 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFN α (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un
65 paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFN α (o el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en el que la enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFN α es una enfermedad modulada por IL-12, IL-23 y/o IFN α .

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de enfermedades, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con otros agentes terapéuticos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en terapia.

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

En otra realización son compuestos que tienen una $CI_{50} < 1000$ nM en al menos uno de los ensayos que se describen a continuación.

La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o los atributos esenciales de la misma. La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos y/o realizaciones preferidos de la invención indicada en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Además, cualquier elemento de una realización tiene por objeto combinarse con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Descripción detallada de la invención

Las siguientes son definiciones de términos utilizados en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término del presente documento se aplica a ese grupo o término en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. También pueden estar presentes en los compuestos muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se prevén todas las formas quirales, (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o forma isomérica se indique específicamente.

Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, R³) más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R³, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R³ y R³ en cada aparición se selecciona independientemente entre la definición de R³. Además, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces este sustituyente se puede unir con cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo en el que dicho sustituyente está unido con el resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente se puede unir por medio de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por tanto, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N \rightarrow O).

De acuerdo con una convención utilizada en la técnica,



5 se usa en fórmulas estructurales en el presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

Un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

10 La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se definen a continuación. Se entenderá por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no tienen por objeto introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, inviábiles para la síntesis y/o inherentemente inestables.

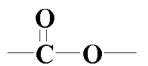
15 Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto".

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" tiene por objeto incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como recta que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), tiene por objeto incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" significa alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de modo que uno o más de sus hidrógenos están reemplazados por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

25 "Alquenilo" o "alquenileno" tiene por objeto incluir cadenas de hidrocarburo de configuración ya sea lineal o ramificada y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), tiene por objeto incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

30 "Alquinilo" o "alquinileno" tiene por objeto incluir cadenas de hidrocarburo de configuración ya sea lineal o ramificada y que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), tiene por objeto incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

35 Un experto en el campo entenderá que, cuando se usa la designación "CO₂" en el presente documento, esto tiene por objeto referirse al grupo



45 Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por tanto, el término aril-alquilo (C₀₋₄) incluye un grupo alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo directamente unido a otro grupo, es decir, aril-alquilo (C₀). El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

50 Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno o alquinileno sustituido, estos grupos están sustituidos con uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para grupos alquilo sustituidos.

55 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido con alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo C₁₋₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *tert*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, serán hechas por un experto en el campo para proporcionar compuestos estables.

5 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado por una selección entre el grupo indicado, a condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto, (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura de núcleo. Por ejemplo, ha de entenderse que cuando se enumera el (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este
10 sustituyente a la estructura de núcleo está en la porción alquilo. Dobles enlaces de anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

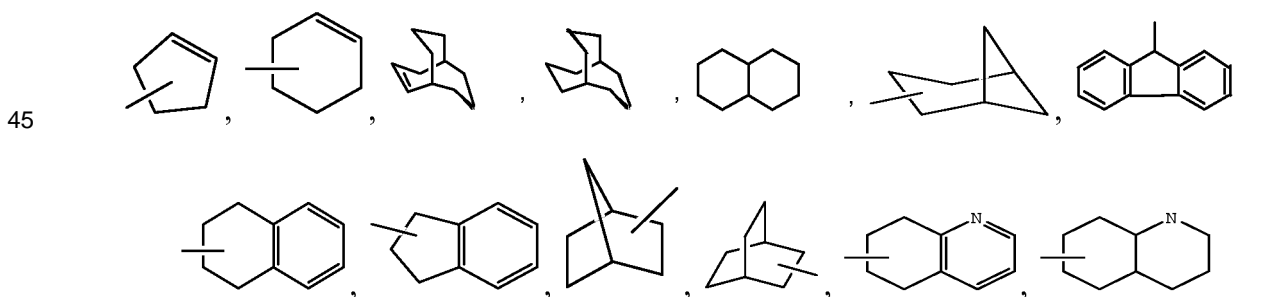
15 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios de síntesis útiles. Un compuesto estable o estructura estable tiene por objeto implicar un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción a un grado útil de pureza, y a la posterior formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos citados en el presente documento no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o poli-cíclicos. El cicloalquilo C₃₋₇ tiene por objeto incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "resto carbocíclico" tienen por objeto significar cualquier anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros,
25 cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina).

30 Como se ha mostrado anteriormente, también se incluyen anillos unidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Son carbociclos preferidos, a menos que se especifique lo contrario, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", tiene por objeto incluir "arilo". Un anillo unido se produce cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Son puentes preferidos uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un
35 anillo bicíclico. Cuando un anillo está unido, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

En consecuencia, en compuestos de fórmula (I), el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicyclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillo:



50 y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o los anillos. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y



55 El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, fluro y yodo.

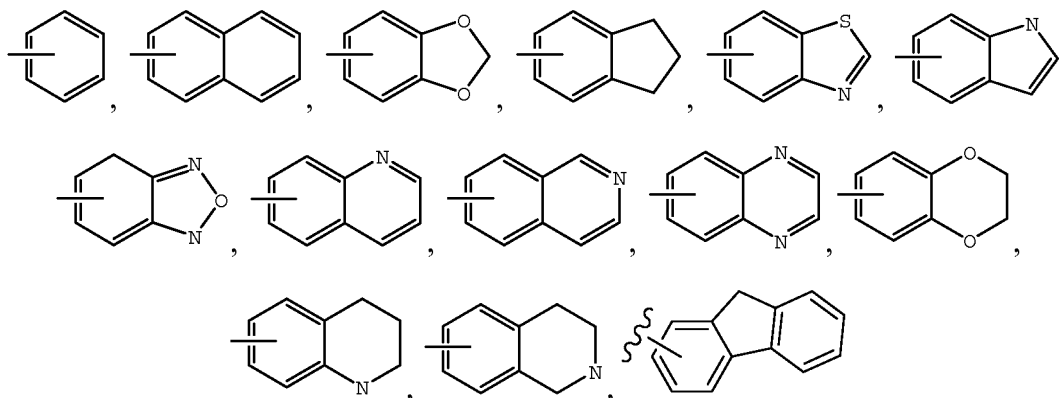
El término "haloalquilo" significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo,

"haloalquilo" incluye mono, bi y trifluorometilo.

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF_3 .

5

Por tanto, los ejemplos de grupos arilo incluyen:



10

15

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

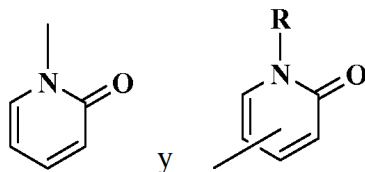
20

Los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" pueden usarse indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), conteniendo dicho heteroátomo un anillo que tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo de un grupo de este tipo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno a condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y, además, a condición de que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solamente átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o totalmente insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. Como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" incluyen grupos "heteroarilo", como se define a continuación.

30

35

Además de los grupos heteroarilo que se describen a continuación, los grupos heterociclilo monocíclicos de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos de ejemplo incluyen quinuclidinilo. Los grupos heterociclilo monocíclicos adicionales incluyen



40

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

50

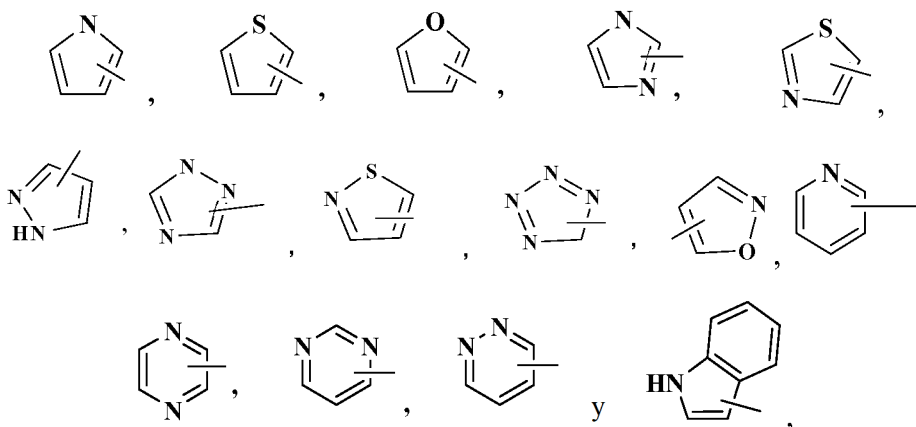
adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente adicionalmente sustituido con =O (oxo).

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

Los grupos heteroarilo bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

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



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

25 A menos que se indique otra cosa, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo), la referencia tiene por objeto incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente de 0 a 2, sustituyentes seleccionados entre los citados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según se apropiado.

30 El término "carbocíclico" o "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema de biciclo [5,6] o [6,6]. Los ejemplos de carbociclos mono- y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo y naftilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan entre aquellos citados anteriormente para los grupos cicloalquilo y arilo.

40 El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

45 Cuando el término "insaturado" se usa en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

En toda la memoria descriptiva, pueden elegirse grupos y sustituyentes de los mismos por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia a la forma libre y a sales del mismo. El término "sal" o "sales" se refiere a sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal" o "sales" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I),
55 contiene tanto un resto básico, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como

un ácido carboxílico. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tal como, por ejemplo, sales de metal y de amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o la actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por tanto, se contemplan dentro del alcance de la invención. Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido o de base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácido de ejemplo incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como aquellos mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos y similares.

Las sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialkilaminas tales como trietilamina, procaina, dibencilamina, N-bencil-β-fenilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletileno-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenitilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales de monoclorhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

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

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante mediante químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos a través de la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos por virtud de la rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Muy en particular abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse mediante métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos de los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con

un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

La presente invención tiene por objeto incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . En general, pueden prepararse compuestos de la invención marcados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

También se desvelan profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" indica un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto para la fórmula (I)) es un profármaco. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres hidrolizables fisiológicamente que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos de fórmula (I) en sí. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral puesto que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster es activo en sí o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula (I) incluyen, alquilbencilo C_{1-6} , 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxycarboniloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres hidrolizables fisiológicamente bien conocidos utilizados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Son bien conocidas en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "*Design and Application of Prodrugs*", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); y
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992).

Pueden existir compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas, por consiguiente, se reordenan. Ha de entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, se incluyen dentro de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Ha de entenderse adicionalmente que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen en general en la técnica.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan las funciones celulares estimuladas por IL-23 y estimuladas por IFN α , incluyendo la transcripción génica. Otros tipos de funciones celulares que pueden ser moduladas por los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, respuestas estimuladas por IL-12.

En consecuencia, los compuestos de fórmula I tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas a la modulación de la función de IL-23 o IFN α , y en particular la inhibición selectiva de la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α , mediante la actuación sobre Tyk2 para mediar la transducción de señales. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α en las que los mecanismos patogénicos están mediados por estas citocinas.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una patología en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir o retrasar la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero todavía ha sido diagnosticado como que la tiene; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o la patología y/o aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como moduladores de respuestas celulares estimuladas por IL-23, IL-12 y IFN α , los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α incluyendo,

pero no limitadas a, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, nefritis por lupus, lupus eritematoso discoide, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias incluyendo SPAC, SPARF, FMF, Stills de inicio en adultos, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas incluyendo la diabetes de tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos tales como la enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con el mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos, tales como los trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como el melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple y la infección por VIH y la retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más en particular, las afecciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, nefritis por lupus, lupus eritematoso discoide, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad injerto contra hospedador, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubeola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, pirosis, gripe, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo la infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ictus y ataques cardíacos, hipoxia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombotosis, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. Son métodos preferidos de tratamiento aquellos en los que la afección se selecciona entre la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, son métodos preferidos de tratamiento aquellos en los que la afección se selecciona entre la lesión por reperfusión tras isquemia, incluyendo la lesión por reperfusión tras isquemia cerebral originada por ictus y la lesión por reperfusión tras isquemia cardíaca originada por infarto de miocardio. Otro método preferido de tratamiento es uno en el que la afección es el mieloma múltiple.

Cuando se usan las expresiones "afección asociada a IL-23, IL-12 y/o IFN α " o "enfermedad o trastorno asociado a IL-23, IL-12 y/o IFN α " en el presente documento, cada una tiene por objeto abarcar todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran en toda su longitud, así como cualquier otra afección que se vea afectada por IL-23, IL-12 y/o IFN α .

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en métodos para el tratamiento de dichas afecciones, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo. "Cantidad terapéuticamente eficaz" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α y/o tratar enfermedades.

Los métodos de tratamiento de afecciones asociadas a IL-23, IL-12 y/o IFN α pueden comprender administrar compuestos de Fórmula I solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. En consecuencia, "cantidad terapéuticamente eficaz" también tiene por objeto incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α y/o tratar enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 y/o IFN α .

Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticoesteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (FAISC), interleucina 10, glucocorticoides, salicatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxiespergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como

metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); antimaláricos tales como hidroxiclороquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

5 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otro modo por un experto habitual en la materia. En los métodos a los que se refiere el presente documento, dicho otro u otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona
10 composiciones parafarmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk2, incluyendo enfermedades mediadas por IL-23, IL-12 y/o IFN α , como se ha descrito anteriormente.

15 Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se han descrito anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

20 En consecuencia, la presente invención incluye adicionalmente composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la entrega de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Se formulan vehículos farmacéuticamente aceptables de acuerdo a una serie de factores bien dentro del ámbito de aquellos expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que la composición que contiene el agente se va a administrar; la vía de administración pretendida de la composición; y, la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas.
25 Dichos vehículos pueden incluir una serie de diferentes ingredientes y aditivos además del agente activo, dichos ingredientes adicionales que se incluyen en la formulación por diversas razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidas por los expertos habituales en la materia. Se encuentran descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores implicados en su selección, en diversas fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición
30 (1985), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se ha de tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o de la cantidad de fármaco que se ha de entregar. La administración tópica se prefiere en general para enfermedades relacionadas con la piel y el
40 tratamiento sistémico preferido para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de entrega. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas incluyendo jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como
45 soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal tal como por pulverización de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposómica. Pueden administrarse formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación
50 prolongada puede conseguirse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular, en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones de ejemplo para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).
55

Las composiciones de ejemplo para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina,
60 fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden entregarse por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Las composiciones de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones
65 excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para adyugar a la adhesión mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC),

carboximetil celulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También pueden añadirse lubricantes, sustancias de deslizamiento, sabores, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

5 Las composiciones de ejemplo para la administración por aerosol o por inhalación nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

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

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

20 La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede determinarse por un experto habitual en la materia, e incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular pueden variarse y dependerán de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, mucho más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por tanto, cuando se usa en el presente documento el término "paciente", este término tiene por objeto incluir todos los sujetos, mucho más preferentemente especies de mamíferos que se ven afectados por la modulación de funciones mediadas por IL-23, IL-12 y/o IFN α .

35 ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de desplazamiento de sonda

40 El ensayo de desplazamiento de sonda se realiza como se indica a continuación: en una placa de 385 pocillos, los compuestos de ensayo, junto con proteína marcada con His expresada de forma recombinante que corresponde a los aminoácidos 575-869 de Tyk2 humana (secuencia que se muestra a continuación) a 2,5 nM, ((*R*)-*N*-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)etil)-2-([³H]metilsulfonil)benzamida) 40 nM (preparación que se describe a continuación) y perlas de ensayo de proximidad por centelleo con marcador de His de cobre 80 μ g/ml (Perkin Elmer, n.º de catálogo RPNQ0095) en HEPES 50 mM, pH 7,5, que contiene albúmina de suero bovino 100 μ g/ml y DMSO al 5 % se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La cantidad de sonda radiomarcada (preparación que se describe a continuación) unida a Tyk2 después se cuantificó por recuento por centelleo y la inhibición por el compuesto de ensayo se calculó por comparación con pocillos o ya sea sin ningún inhibidor (0 % de inhibición) o sin Tyk2 (100 % de inhibición). El valor de CI₅₀ se define como la concentración de compuesto de ensayo requerida para inhibir la unión de la sonda radiomarcada en un 50 %.

50 Secuencia de proteína de Tyk2 recombinante marcado con Hig (575-869):

MGSSHHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN
 VYEGRLRVEG SGDPEEGKMDDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHHDIA
 LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEHGPLDVWLRRE
 RGHVPMWKM VVAQQLASAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS
 PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWLPE CLPGGANSLS TAMDKWGFGA
 TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHFYQRQHRLPEPSCPQLA TLTSQCLTYE
 PTQRPSFRTI LRDLTRL.

La preparación de la sonda radiomarcada, (*R*)-*N*-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)etil)-2-([³H]metilsulfonil)benzamida, se realizó como se describe a continuación.

- 5 Ácido 2-([³H]metilsulfonil)benzoico: Se añadieron ácido 2-mercaptobenzoico (2,3 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio (2 mg, 0,006 mmol) a un matraz de fondo redondo de 5 ml. El matraz se conectó a una tubería de vacío de vidrio portado y se introdujo DMF anhidro (0,5 ml) con agitación magnética. Se añadió una ampolla de yoduro de metilo tritiado (200 mCi, Perkin-Elmer lote 3643419) al matraz de reacción y la agitación se mantuvo a ta durante 3 h. El análisis por HPLC en proceso con detección radiométrica indicó un 80 % de conversión en el producto deseado por comparación con el patrón auténtico. Sin purificación, el producto en bruto se hizo reaccionar con mCPBA (10 mg, 0,058 mmol) disuelto previamente en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente con agitación. La reacción se agitó durante 7 h y se añadió mCPBA adicional (10 mg, 0,058 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 24 horas y el análisis por HPLC indicó un 35-40 % de conversión en el producto de sulfonato deseado. El producto en bruto se purificó por HPLC semipreparativa (Luna 5 µm C18 (10x250 cm); A: MeOH/H₂O = 15/85 (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 270 nm; 0-8 min 0 % de B 1 ml/min; 8-10 min 0 % de B 1-3 ml/min; 10-55 min 0 % de B 3 ml/min; 55-65 min 0-10 % de B 3 ml/min; 65-75 min 10-50 % de B 3 ml/min; 75-80 min 50-100 % de B 3 ml/min) para proporcionar 81 mCi (rendimiento radioquímico del 40 %) producto de ácido 2-([³H]metilsulfonil)benzoico identificado por su coelución por HPLC con un patrón auténtico. Se midió que la pureza radioquímica por HPLC era del 99 % (Luna 5 µm C18 (4,6x150 cm); A: H₂O (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 1,2 ml/min; 270 nm; 0-10 min 20 % de B; 10-15 min 20-100 % de B; 15-25 min 100 % de B. El producto se disolvió en acetonitrilo anhidro para proporcionar una actividad de solución final de 5,8 mCi/ml.

- (*R*)-*N*-(1-(3-(8-Metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)etil)-2-([³H]metilsulfonil)benzamida: Una solución de ácido 2-([³H]metilsulfonil)benzoico (23,2 mCi) en acetonitrilo se añadió a un matraz de fondo redondo de 5 ml que después se unió a una tubería de vacío y se evaporó cuidadosamente a sequedad. Se añadieron (*R*)-2-(3-(1-aminoetil)fenil)-*N*,8-dimetil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-5-amina (preparada como se describe en el documento WO 2004/106293 y Dyckman et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 383-386 (2011)) (1,1 mg, 0,0033 mmol) y PyBOP (2 mg, 0,0053 mmol) disuelto en DMF anhidro (1,5 ml) al matraz seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,010 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por HPLC (Luna 5 µm, C18 (4,6x150 cm); A: H₂O (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 1,2 ml/min; 335 nm; 0-20 min 50 % de B; 20-25 min 50-100 % de B; 25-30 min 100 % de B) indicó aproximadamente una conversión del 20 % en el producto deseado por comparación del tiempo de retención con una muestra de (*R*)-*N*-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)etil)-2-(metilsulfonil)benzamida no radiomarcada. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC semipreparativa (Luna 5 µm C18 (10x250 cm); A: MeOH/H₂O = 50/50 (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 335 nm; 0-40 min 0 % 3 ml/min de B; 40-45 min 0-100 % de B 3 ml/min). La rutina de purificación se realizó por segunda vez para proporcionar un total de 1,7 mCi (rendimiento radioquímico del 7 %) del producto deseado una pureza radioquímica del 99,9 %. Se usó el análisis espectral de masas del producto tritiado (*m/z* M+H 527,33) para establecer la actividad específica a 80,6 Ci/mmol.

40 Ensayo de linfocitos T Kit225

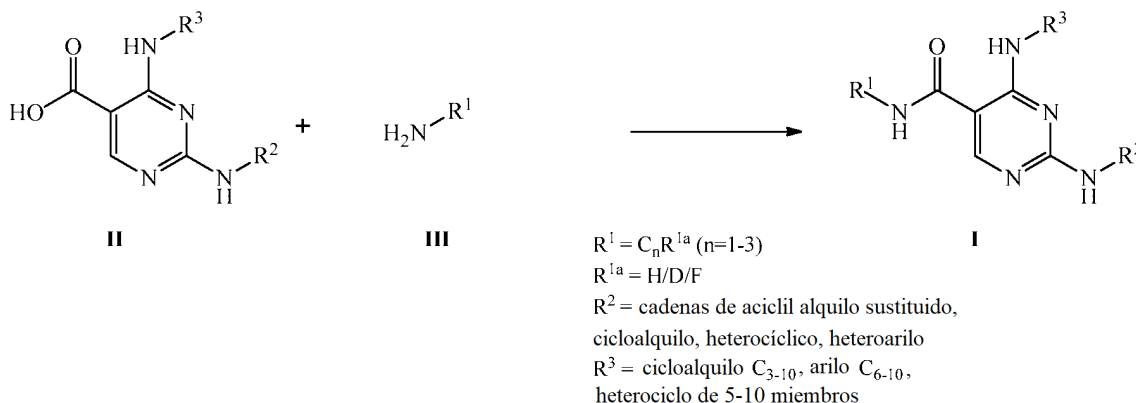
- Se sembraron en placa linfocitos T Kit225 con un indicador de luciferasa dependiente de STAT integrado de forma estable, en medio RPMI (Gibco) que contenía FBS inactivado por calor al 10 % (Gibco) y PenStrep 100 U/ml (Gibco). Después, las células se estimularon con IL-23 recombinante humano 20 ng/ml o IFN α recombinante humano 200 U/ml (PBL InterferonSource) durante 5-6 horas. La expresión de luciferasa se midió usando el Sistema de ensayo de luciferasa STEADY-GLO® (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con los pocillos de control sin inhibidor para una inhibición del 0 % y pocillos de control no estimulados para una inhibición del 100 %. Se generaron curvas de dosis-respuesta para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la respuesta celular (CI₅₀) derivando mediante análisis de regresión no lineal.

Datos de ensayo

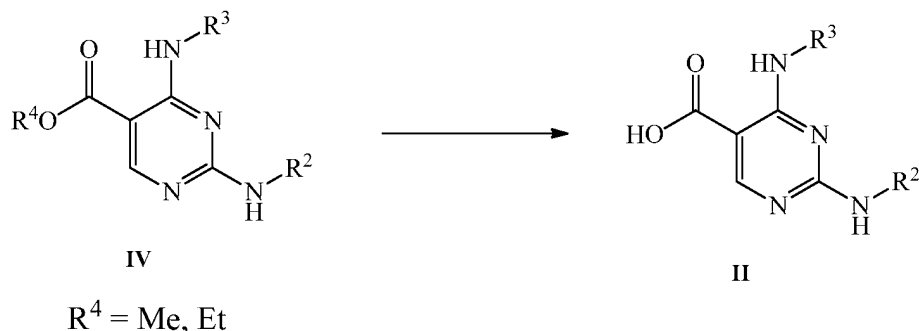
Ejemplo N.º	Datos de desplazamiento de sonda (CE ₅₀ , µM)	Indicador Kit225 de IL-23, LE (CI ₅₀ , µM)	Indicador Kit225 de IFNα, LE (CI ₅₀ , µM)
1	0,32	3,40	1,60
2	0,06	2,65	2,79
3	0,84	3,51	12,50
4	0,53	8,51	9,52
5	0,05	4,66	3,02
6	1,35	3,54	12,50
7	0,11	9,68	12,50
8	0,12	8,28	12,50
9	0,09	9,18	12,50
10	0,07	1,32	1,45
11	0,07	0,06	0,59
12	0,03	0,20	0,16
13	0,02	0,20	0,31
14	8,47E-03	0,28	0,46

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

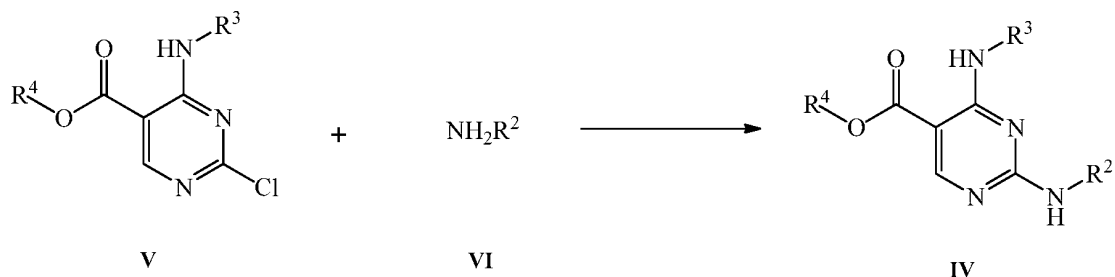
- 5 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante muchos procedimientos disponibles para los expertos en la materia de la química orgánica. Se describen a continuación esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no tienen por objeto limitar las posibles técnicas que un experto en la materia podría utilizar para preparar los compuestos desvelados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia diferentes métodos para preparar los
- 10 compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternada con el fin de proporcionar el compuesto o compuestos deseados. Se proporcionan ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante métodos descritos en los esquemas generales en la sección de preparaciones y ejemplos que se expone a continuación.

Esquema 1. Acoplamiento de ácido carboxílico **II** con amina **III**

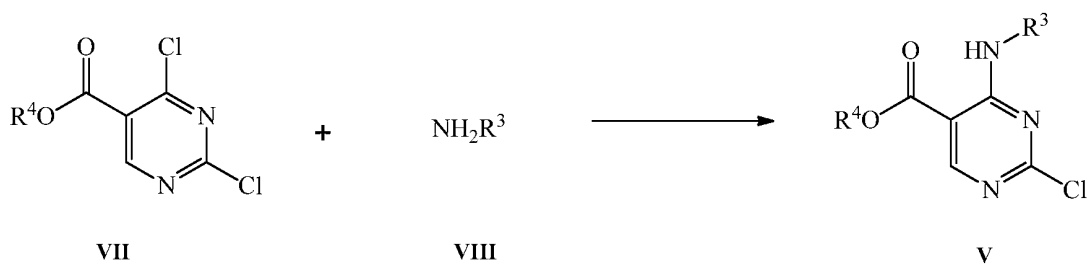
- 15 El Esquema 1 ilustra la preparación de compuestos del título de la invención (**I**) a partir de ácidos carboxílicos intermedios (**II**) y aminas (**III**). Este acoplamiento puede verse afectado por muchas de las maneras conocidas para preparar carboxamidas. Por ejemplo, la condensación de ácido (**II**) con amina (**III**) puede efectuarse mediante el
- 20 tratamiento de **II** con un reactivo de activación, tal como una carbodiimida hidrosoluble (EDC), en presencia de un N-hidroxi triazol (HOAt o HOBt, o similares) y amina (**III**) en presencia de base (preferentemente trietilamina, diisopropiletilamina o similares) en un disolvente aprótico polar apropiado (N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano o similares). Pueden usarse reactivos de combinación alternativos, reactivos que combinan un reactivo de activación y un hidroxí triazol, tales como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) en presencia de una base. El ácido
- 25 carboxílico **II** también puede convertirse en un cloruro de ácido mediante el tratamiento con un agente de cloración apropiado (cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similares). Del mismo modo, puede convertirse **II** en un fluoruro de acilo tras la exposición a un agente de fluoración (tal como fluoruro cianúrico). La condensación del haluro de acilo (cloruro o fluoruro) con la amina **III** (realizada normalmente en presencia de una base tal como piridina o trietilamina
- 30 en un disolvente aprótico) después puede proporcionar la amida **I**.

Esquema 2. Saponificación del éster **IV**

5 El Esquema 2 ilustra la preparación del ácido **II** a través de saponificación del éster **IV**. La saponificación puede conseguirse usando hidróxido de sodio, litio o potasio en condiciones acuosas con un cosolvente orgánico, tal como metanol y/o tetrahidrofurano.

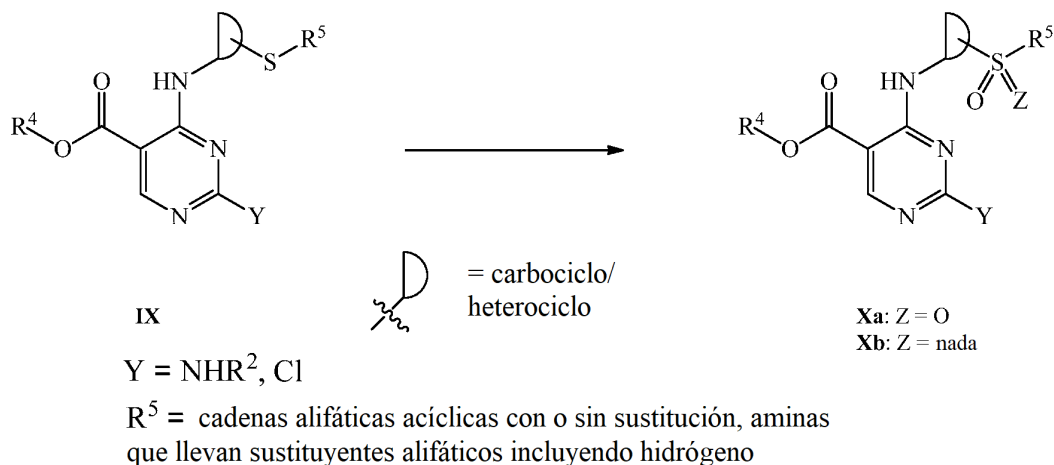
Esquema 3. Acoplamiento de halo-pirimidina **V** con amina **VI**

10 El Esquema 3 ilustra el desplazamiento del grupo 2-cloro de **V** por la amina **VI** para proporcionar el intermedio **IV**. El uso de una base suave (tal como trietilamina o diisopropiltilamina) en un disolvente polar (tal como acetonitrilo o N-metil-2-pirrolidiona) a temperaturas elevadas es un medio mediante el cual conseguir este desplazamiento. Sin embargo, el uso de un catalizador ácido (tal como ácido clorhídrico) a temperaturas elevadas también es eficaz. También es posible usar un ligero exceso de la amina **VI** para evitar la necesidad de un aditivo de base separado.

Esquema 4. Acoplamiento de dicloruro **VII** con amina **VIII**

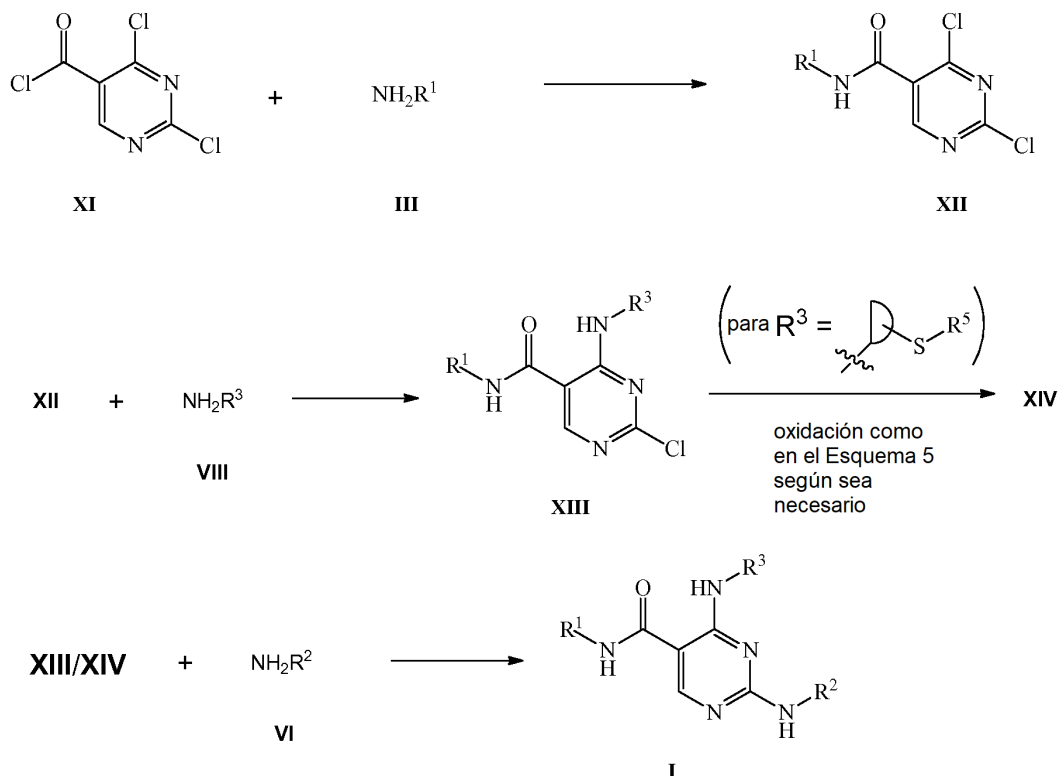
15 El Esquema 4 ilustra la preparación del intermedio **V** a partir de los ésteres **VII** disponibles en el mercado (o preparados a partir de ácido isoorótico en dos etapas siguiendo: Altmann, E. et al., *J. Med. Chem.*, 50:591-594 (2007)). La adición de la amina **VIII** se consigue usando un aditivo de amina terciaria (tal como trietilamina o diisopropiltilamina) en un disolvente aprótico polar (tal como acetonitrilo) con calentamiento suave. El control cuidadoso de la progresión de las reacciones evita el problema de que se produzca un desplazamiento adicional en el cloruro C2.

20

Esquema 5. Oxidación de sulfuros colgantes **IX** a sulfonas y sulfóxidos

- El Esquema 5 ilustra cómo pueden oxidarse sulfuros colgantes a las sulfonas o sulfóxidos correspondientes. El sulfuro (**IX**) puede oxidarse a la sulfona (**Xa**) usando un oxidante tal como tungstato de sodio o ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente orgánico tal como diclorometano o ácido acético. La oxidación parcial a los sulfóxidos (**Xb**) generalmente requiere condiciones más suaves tales como peróxido de hidrógeno en ácido acético; sin embargo, es posible usar las mismas condiciones que cuando se dirige a la sulfona si se interrumpe la reacción en el momento apropiado.
- 10 Como alternativa, puede iniciarse la síntesis a partir del reactivo cloruro de 2,4-dicloropirimidina-5-carbonilo (**XI**) disponible en el mercado (o preparado a partir de ácido isoorótico siguiendo: Altmann, E. et al., *J. Med. Chem.*, 50:591-594 (2007)), usando una química similar a la descrita anteriormente siguiendo el Esquema 6. Brevemente, el desplazamiento indicado del cloruro de ácido por **III** puede conseguirse en un disolvente orgánico en presencia de una base suave como se he descrito anteriormente. La adición posterior de amina **VIII** al dicloruro **XII** puede realizarse selectivamente de una manera análoga a la descrita en el Esquema 4. Si existe un sulfuro que se desea oxidar, ya sea a la sulfona o al sulfóxido, puede conseguirse usando la misma química descrita en el Esquema 5 y la posterior conversión en el compuesto diana (**I**) se consigue usando los mismos procedimientos de acoplamiento descritos en el Esquema 3.

Esquema 6. Síntesis de I a partir del material de partida alternativo XI



Ejemplos

- 5 La preparación de compuestos de Fórmula (I), y los intermedios utilizados en la preparación de compuestos de Fórmula (I), pueden prepararse usando los procedimientos que se muestran en los siguientes Ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones utilizados en estos ejemplos y los compuestos reales preparados en estos Ejemplos, no tienen por objeto ser limitantes, pero tienen por objeto demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos utilizados en estos ejemplos,
- 10 cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, generalmente están disponibles en el mercado o se notifican en la bibliografía química, o pueden prepararse mediante el uso de procedimientos descritos en la bibliografía química.

- 15 En los Ejemplos proporcionados, la frase "se secó y se concentró" generalmente se refiere al secado de una solución en un disolvente orgánico ya sea sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de la filtración y la eliminación del disolvente del filtrado (en general a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se prepara). La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice rellenos previamente usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. Los nombres químicos se determinaron usando
- 20 ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

- NaHCO₃ (ac) = bicarbonato de sodio acuoso saturado
 Salmuera = cloruro de sodio acuoso saturado
 DCM= diclorometano
- 25 DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina
 DMAP = 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMSO = sulfóxido de dimetilo
 EDC = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
- 30 EtOAc = acetato de etilo
 HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 HOBT = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 ta = temperatura ambiente (generalmente aproximadamente 20-25 °C)
 TEA = trietilamina
- 35 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano

Preparaciones

Las preparaciones que se exponen a continuación son para la síntesis de reactivos que no se obtuvieron de fuentes comerciales y se emplearon para la preparación de compuestos de fórmula I de la invención. Todos los compuestos quirales en las Tablas y los Esquemas son racémicos a menos que se especifique lo contrario.

Se realizó una cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC") preparativa de fase inversa con cromatógrafos de líquidos Shimadzu 8A usando columnas YMC S5 ODS (20 x 100, 20 x 250 o 30 x 250 milímetros ("mm")). La elución en gradiente se realizó con metanol ("MeOH")/mezclas de agua en presencia de ácido trifluoroacético al 0,1 % ("TFA").

Método de HPLC analítica empleado en la caracterización de ejemplos

La HPLC analítica se realizó en cromatógrafos de líquidos Shimadzu LC10AS usando los siguientes métodos:

Método A (utilizado en todos los casos, a menos que se indique lo contrario):

Gradiente lineal del 0 al 100 % de disolvente B durante 4 minutos ("min"), con 1 minuto ("min") de espera al 100 % de B

Visualización a ultravioleta ("UV") a 220 nanómetros ("nm")

Columna: YMC S5 ODS Ballistic 4,6 x 50 mm

Caudal: 4 mililitros ("ml")/min

Disolvente A: ácido fosfórico al 0,2 %, agua al 90 %, metanol al 10 %

Disolvente B: ácido fosfórico al 0,2 %, metanol al 90 %, agua al 10 %

Método B:

Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2), de 4,6 x 50 mm x 5 µm

Fase móvil: (A) metanol:agua 10:90; (B) metanol:agua 90:10

Tampón: TFA al 0,1 %

Intervalo de gradiente: 0-100 % de B

Tiempo de gradiente: 4 min

Caudal: 4 ml/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: EM (IEN⁺)

Detector 3: DDLE

Método C:

Columna: Waters SunFire C18, 4,6 x 50 mm x 5 µm

Fase móvil: (A) metanol:agua 10:90; (B) metanol:agua 90:10

Tampón: TFA al 0,1 %

Intervalo de gradiente: 0-100 % de B

Tiempo de gradiente: 4 min

Caudal: 4 ml/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: EM (IEN⁺)

Detector 3: DDLE

Método D:

Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2), 4,6 x 50 mm x 5 µm

Fase móvil: (A) metanol:agua 10:90; (B) metanol:agua 90:10

Tampón: TFA al 0,1 %

Intervalo de gradiente: 0-100 % de B

Tiempo de gradiente: 4 min

Caudal: 4 ml/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm
 Detector 2: EM (IEN⁺)
 Detector 3: DDLE

5 Método E:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm
 Fase móvil: (A) acetonitrilo:agua 5:95; (B) acetonitrilo:agua 95:5
 Tampón: acetato de amonio 10 mM
 Intervalo de gradiente: 0-100 % de B
 Tiempo de gradiente: 3 min
 Caudal: 1,11 ml/min
 Tiempo de análisis: 4 min
 Detección:

15

Detector 1: UV a 220 nm
 Detector 2: EM (IEN⁺)
 Detector 3: DDLE

20 Método F:

Columna: Waters SunFire C18 (4,6 x 150 mm), 3,5 µm
 Fase móvil: (A) acetonitrilo:agua 5:95; (B) acetonitrilo:agua 95:5
 Tampón: TFA al 0,1 %
 Intervalo de gradiente: 0-100 % de B
 Tiempo de gradiente: 12 min
 Caudal: 4 ml/min
 Tiempo de análisis: 15 min
 Detección:

25

30

Detector 1: UV a 220 nm
 Detector 2: UV a 254 nm

Método G:

35

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm
 Fase móvil: (A) acetonitrilo:agua 5:95; (B) acetonitrilo:agua 95:5
 Tampón: TFA al 0,05 %
 Intervalo de gradiente: 0-100 % de B
 Tiempo de gradiente: 3 min
 Caudal: 1,11 ml/min
 Tiempo de análisis: 4 min
 Detección:

40

45

Detector 1: UV a 220 nm
 Detector 2: EM (IEN⁺)
 Detector 3: DDLE

Método H:

50

Columna: (CLEM) Ascentis Express C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm
 Fase móvil: (A) acetonitrilo:agua 5:95; (B) acetonitrilo:agua 95:5
 Tampón: acetato de amonio 10 mM
 Intervalo de gradiente: 0-100 % de B
 Tiempo de gradiente: 4 min
 Caudal: 4 ml/min
 Tiempo de análisis: 5 min
 Detección:

55

60

Detector 1: UV a 220 nm
 Detector 2: EM (IEN⁺)

Método I:

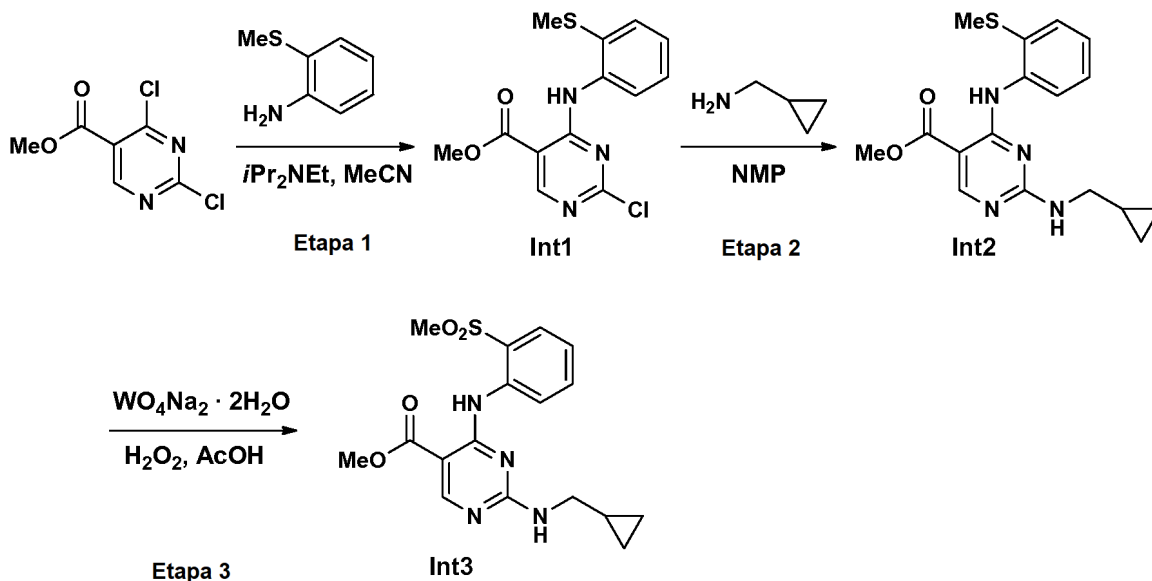
65

Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 5 µm
 Fase móvil: (A) acetonitrilo:agua 5:95; (B) acetonitrilo:agua 95:5

ES 2 648 226 T3

- 5 Tampón: TFA al 0,05 %
Intervalo de gradiente: 0-100 % de B
Tiempo de gradiente: 4 min
Caudal: 4 ml/min
Tiempo de análisis: 5 min
Detección:
- 10 Detector 1: UV a 220 nm
Detector 2: EM (IEN⁺)
- Método J:
- 15 Columna: (CLEM) BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm
Fase móvil: (A) agua; (B) acetonitrilo
Tampón: TFA al 0,05 %
Intervalo de gradiente: 2 %-98 % de B (de 0 a 1 min) 98 % de B (a 1,5 min) 98 %-2 % de B (a 1,6 min)
Tiempo de gradiente: 1,6 min
Caudal: 0,8 ml/min
Tiempo de análisis: 2,2 min
Detección:
- 20 Detector 1: UV a 254 nm
Detector 2: EM (IEN⁺)
- 25 Método K:
- 30 Columna: (CLEM) BEH C18, 3,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm
Fase móvil: (A) acetonitrilo:agua 5:95; (B) acetonitrilo:agua 95:5
Tampón: acetato de amonio 10 mM
Intervalo de gradiente: 0-100 % de B
Tiempo de gradiente: 1,8 min
Caudal: 1,2 ml/min
Tiempo de análisis: 4 min
Detección:
- 35 Detector 1: UV a 220 nm
Detector 2: EM (IEN⁺)
- Método L:
- 40 Columna: (CLEM) SunFire C18 2,1 x 30 mm, partículas de 2,5 µm
Fase móvil: (A) metanol:agua 10:90; (B) metanol:agua 90:10
Tampón: TFA al 0,1 %
Intervalo de gradiente: 0-100 % de B
Tiempo de gradiente: 2 min
Caudal: 1 ml/min
Tiempo de análisis: 3 min
Detección:
- 50 Detector 1: UV a 220 nm
Detector 2: EM (IEN⁺)
- Método M:
- 55 Columna: (CLEM) SunFire C18 2,1 x 30 mm, partículas de 3,5 µm
Fase móvil: (A) metanol:agua 10:90; (B) metanol:agua 90:10
Tampón: TFA al 0,1 %
Intervalo de gradiente: 0-100 % de B
Tiempo de gradiente: 4 min
Caudal: 1 ml/min
Tiempo de análisis: 5 min
Detección:
- 60 Detector 1: UV a 220 nm
Detector 2: EM (IEN⁺)
- 65 Detector 1: UV a 220 nm
Detector 2: EM (IEN⁺)

Preparación 1



5 Etapa 1

A un vial que contenía 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de metilo (140 mg, 0,68 mmol) se le añadieron acetonitrilo (1 ml), diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,4 mmol) y 2-(metiltio)anilina (94 mg, 0,68 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 90 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El sólido residual se volvió a disolver en diclorometano (DCM) y después precipitó por adición de hexanos. El producto se recogió por filtración, aclarando con hexanos y se usó sin purificación adicional. El material recogido (220 mg) era puro al 50 %. Tiempo de retención por CL 1,08 min [J]. Espectrometría de masas ("EM") (E⁺) *m/z*: 310 (MH⁺).

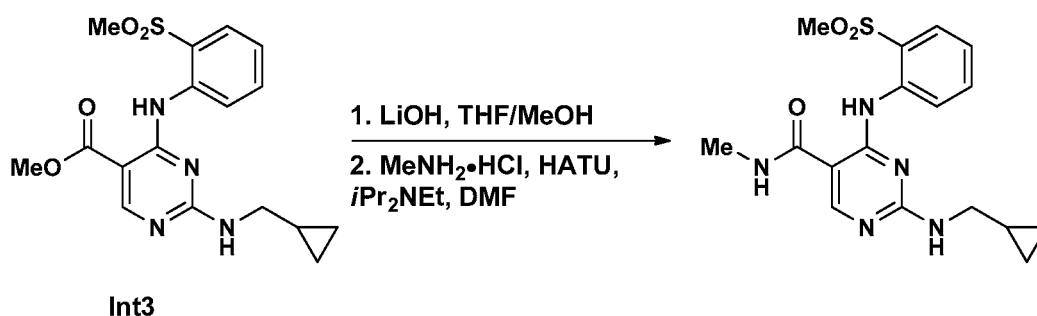
15 Etapa 2

A una solución de Int1 en bruto (100 mg, <0,32 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (NMP, 1 ml) se le añadió ciclopropilmetanamina (23 mg, 0,32 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 veces) y salmuera (1 vez), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y después se purificaron mediante cromatografía automatizada (EtOAc al 5-20 %/hexanos) para proporcionar Int2 (22 mg, rendimiento del 19 %). Tiempo de retención de CL 0,88 min [J]. EM (E⁺) *m/z*: 345 (MH⁺).

25 Etapa 3

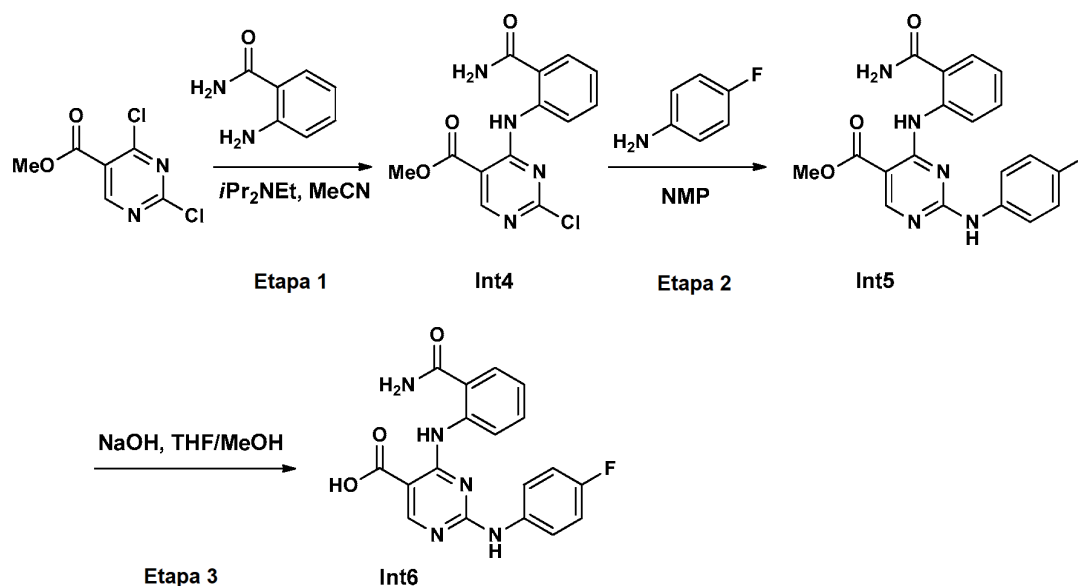
Se suspendió Int2 (23 mg, 0,067 mmol) en ácido acético (AcOH, 0,17 ml) y posteriormente se añadieron peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 140 µl, 1,34 mmol) y dihidrato de tungstato de sodio (22 mg, 0,067 mmol). La reacción se completó después de 30 minutos, sin evidencia de sobreoxidación. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con bisulfito de sodio acuoso saturado y una vez con agua. Las capas orgánicas combinadas después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a presión reducida, produciendo el producto de sulfona Int3 (25 mg, pureza del 83 %, rendimiento del 84 %). Tiempo de retención de CL 0,79 min [J]. EM (E⁺) *m/z*: 377 (MH⁺).

35 Ejemplo 1



A una solución agitada de Int3 (25 mg, 0,066 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 0,5 ml) y metanol (0,25 ml) se le añadió hidróxido de litio (1 M en agua, 0,2 ml, 0,2 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Después, los disolventes se retiraron al vacío, usando un azeótropo de DCM para retirar el agua residual. El sólido resultante se disolvió en DCM/MeOH y se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0,16 ml, 0,64 mmol). Los disolventes se retiraron a presión reducida y después se volvieron a concentrar en DCM tres veces dejando el ácido que se utilizó sin análisis o purificación. Al ácido en bruto se le añadieron dimetilformamida (DMF, 0,66 ml), diisopropiltilamina (0,14 ml, 0,79 mmol), clorhidrato de metilamina (8,9 mg, 0,13 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 35 mg, 0,092 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción en bruto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar 1 (8,4 mg, rendimiento del 34 % en dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (s. a., 1H), 11,31 (s. a., 1H), 8,55 (s. a., 1H), 8,31 (s. a., 1H), 8,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,72-7,55 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = ... 3,5 Hz, 4H), 3,02 (s a, 1H), 2,75 (s a, 3H), 1,12-0,86 (m, 1H), 0,44-0,29 (m, 2H), 0,19 (br s., 1H), 0,08 (br s., 1H). Tiempo de retención de CL 1,36 min [E]. EM (E +) *m/z* 376 (MH⁺).

Preparación 2



20

Etapa 1

A un vial que contiene 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de metilo (1,30 g, 6,28 mmol) se le añadieron acetonitrilo (10 ml), diisopropiltilamina (2,19 ml, 12,56 mmol) y 2-aminobezamida (855 mg, 6,28 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 60 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente dando como resultado el producto triturado en forma de un sólido. El sólido se separó por filtración, se aclaró con acetonitrilo, se recogió y se secó produciendo int4 en forma de un sólido en bruto (2,3 g, puro al 90 %). Se obtuvo una muestra analíticamente pura mediante cromatografía en gel de sílice automatizada (EtOAc al 40-85 %/hexanos). RMN ¹H (400 MHz, MeOD/cloroformo-d) δ 8,85-8,77 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 3H). Tiempo de retención de CL 0,76 min [J]. EM (E⁺) *m/z* 307 (MH⁺).

30

Etapa 2

A una solución de int4 (200 mg, 0,65 mmol) en NMP (1 ml) se le añadió 4-fluoroanilina (72 mg, 0,65 mmol), el vial se selló y se calentó a 100 °C durante una hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua dando como resultado Int5 que precipita en la solución. El sólido se recogió por filtración, aclarando

35

con acetato de etilo y se secó proporcionando Int5 en forma de un sólido (125 mg, rendimiento del 45 %) de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 9,87 (s. a., 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29-7,93 (m, 2H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,54-7,38 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H). Tiempo de retención de CL 0,72 min [J]. EM (E⁺) *m/z*: 382 (MH⁺).

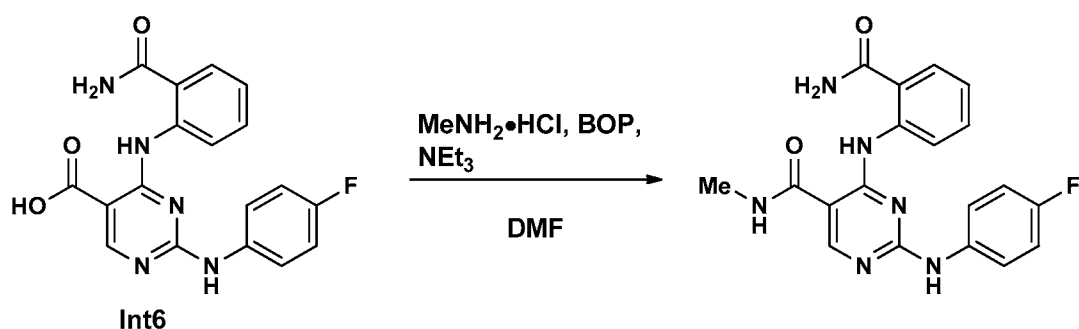
5

Etapa 3

A una solución de Int5 (120 mg, 0,315 mmol) en metanol (2 ml) y THF (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1 M en agua, 0,63 ml, 0,63 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Los disolventes se retiraron al vacío, usando un azeótropo de DCM para retirar el agua residual. El sólido resultante se disolvió en DCM/MeOH y se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0,75 ml, 3,0 mmol). Los disolventes se retiraron a presión reducida y después se volvieron a concentrar en DCM tres veces dejando Int6 en forma de la sal de HCl (130 mg, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,54-8,45 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 4H), 6,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,82-6,61 (m, 3H). Tiempo de retención de CL 0,66 min [J]. EM (E⁺) *m/z*: 368 (MH⁺).

15

Ejemplo 2

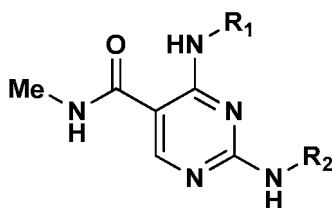


20 Se combinaron Int6 (20 mg, 0,54 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 24 mg, 0,054 mmol), trietilamina (21 μl, 0,15 mmol) y clorhidrato de metanamina (6,7 mg, 0,099 mmol) en DMF (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar 2 (6,9 mg, rendimiento del 26 %) en forma de la sal de TFA. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 9,70 (s. a., 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 2H), 2,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H). Tiempo de retención de CL 1,27 min [E]. EM (E⁺) *m/z*: 381 (MH⁺).

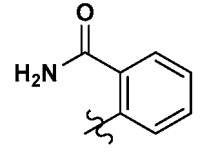
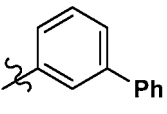
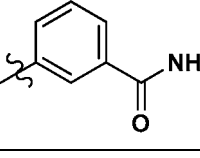
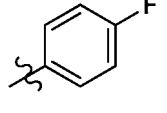
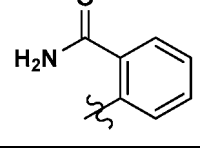
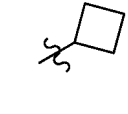
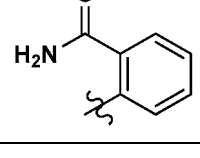
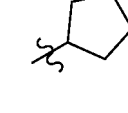
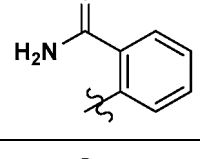
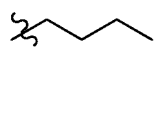
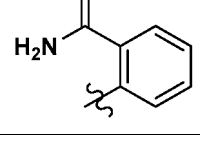
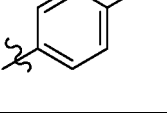
Los siguientes Ejemplos se prepararon de una manera similar a la del producto del

30

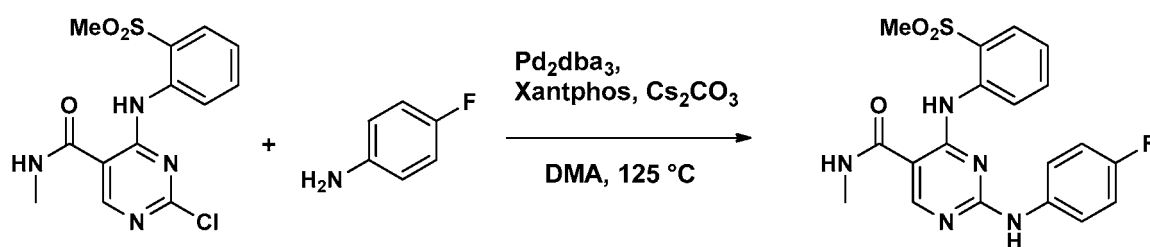
Ejemplo 2



Ejemplo N.º	R ₁	R ₂	Tr (min) [Método]	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
3			1,80 [E]	338
4			1,78 [E]	320

5			1,64 [E]	439
6			1,21 [E]	381
7			1,16 [G]	341
8			1,28 [G]	355
9			1,09 [G]	329
10			0,84 [J]	439

Ejemplo 11



5

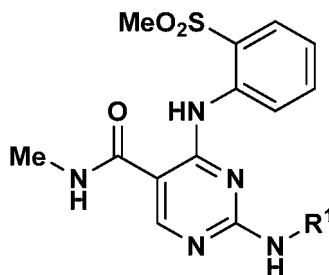
Una solución de 2-cloro-N-metil-4((2-(metilsulfonyl)fenil)amino)pirimidina-5-carboxamida (50 mg, 0,147 mmol) y 4-fluoroanilina (32,6 mg, 0,293 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA, 0,6 ml) en un tubo sellado se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 16,98 mg, 0,029 mmol) seguido de carbonato de cesio (143 mg, 0,440 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 26,9 mg, 0,029 mmol) la masa de reacción después se purgó durante dos minutos adicionales y después se calentó a 125 °C horas durante 2,5 horas. La muestra en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto después se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar 26,18 mg de Ejemplo 11. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,43 (s, 1H), 9,70 (sa, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (sa, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,79 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H). Tiempo de retención de CL (Tr) 7,15 min [F]. EM (E^+) m/z : 416 (MH^+).

10

15

Los siguientes Ejemplos se prepararon de una manera similar a la del producto del

Ejemplo 11



Ejemplo N.º	R ¹	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
12		6,84 [F]	398
13		7,62 [F]	430
14		8,32 [F]	434

5

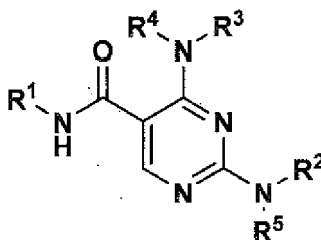
Compuesto	RMN ¹ H (metanol-d ₄ equivale a CDCl ₃ .MeOD ~ 1:1 a menos que se indique lo contrario)
2	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,68 (s, 1H), 9,70 (s. a., 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,4, 5,0 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 2H), 7,06-6,97 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,0 Hz, 3H)
3	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,41 (s, 1H), 9,68 (s. a., 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16-7,05 (m, 3H), 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3H)
4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,42 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,0 Hz, 3H)
5	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,95-7,82 (m, 2H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,13 (s. a., 1H), 7,01 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,78-2,74 (m, 3H)
6	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,47 (s, 1H), 9,71 (s. a., 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,07-7,82 (m, 3H), 7,74-7,50 (m, 3H), 7,48-7,33 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H)
7	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,46-8,26 (m, 2H), 8,14 (s. a., 1H), 7,96-7,79 (m, 1H), 7,64 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (s. a., 2H), 7,06 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,74-2,69 (m, 3H), 2,26-2,13 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,73 1,51 (m, 2H)
8	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,64 (s. a., 1H), 8,45-8,33 (m, 2H), 8,13 (s. a., 1H), 7,99-7,79 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,11-6,95 (m, 1H), 5,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 3H), 1,85 (s. a., 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,70-1,41 (m, 10H), 1,29-1,17 (m, 2H)
9	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,64 (s. a., 1H), 8,46-8,29 (m, 2H), 8,13 (s. a., 1H), 7,98-7,81 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,27-3,07 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 3H), 1,60-1,41 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
10	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 9,32 (s. a., 1H), 8,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,39-8,30 (m, 3H), 8,29-8,14 (m, 5H), 8,12-8,00 (m, 2H), 7,93 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H)
12	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,44 (s, 1H), 9,68 (sa, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (sa, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H)
13	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,43 (s, 1H), 9,64 (sa, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,06 (sa, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,78 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H)

ES 2 648 226 T3

14	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,44 (s, 1H), 9,90 (sa, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,80 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 3H)
----	---

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



5

I

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

R^1 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 0-7 R^{1a} ;

10 R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, deuterio, F, Cl, Br, CF_3 o CN;

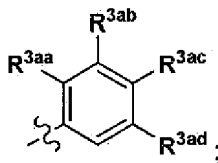
R^2 es alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros, cada grupo sustituido con 0-4 R^{2a} ;

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

15

R^3 es

20



R^{3aa} es $S(O)_pR^c$, OR^b , cloro, F, CN, NH_2 , $C(O)NR^{11}R^{11}$, $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R^a ;

25 R^{3ab} , R^{3ac} o R^{3ad} son independientemente hidrógeno, Cl, F, Br, CN, OR^b , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a ; $C(O)NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, $S(O)_pR^c$ o un heterociclo de 4-7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R^a ;

R^a es OR^b o halo;

30 R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d o un $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;

35 R^{11} en cada aparición es independientemente hidrógeno, ciclopropilo sustituido con 0-3 R^f o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^f ;

R^c es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f ;

R^d independientemente en cada aparición es F u OH;

R^f es halo;

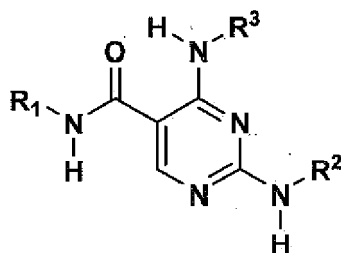
p es 0-2; y

40 r es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R^2 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o fenilo, cada uno sustituido con 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a} .

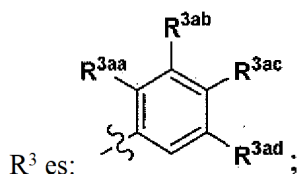
45 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que tanto R^4 como R^5 son hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que tienen la siguiente fórmula



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

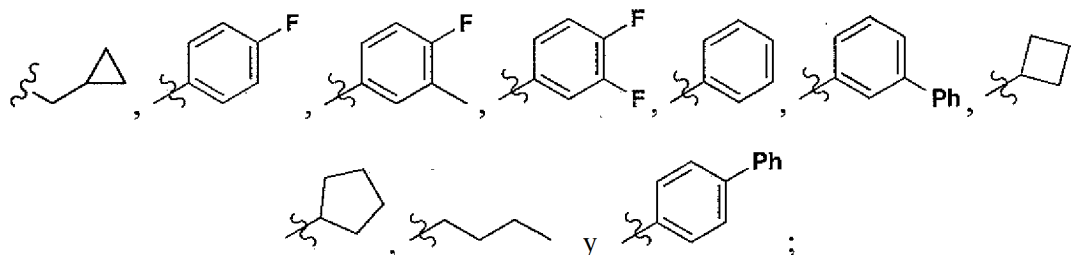
- 5 R¹ es alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-7 R^{1a};
 R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno o deuterio;
 R² es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, cada grupo sustituido con 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a};
 R^{2a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo, CN, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;



- 15 R^{3aa} es S(O)_pR^c, OR^b, cloro, F, CN, NH₂, C(O)NR¹¹R¹¹, NR^bSO_pR^c, NR^bC(O)R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R^a;
 R^{3ab}, R^{3ac} o R^{3ad} son independientemente hidrógeno, Cl, F, Br, CN, OR^b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a; C(O)NR¹¹R¹¹, C(O)R^b, S(O)_pR^c o un heterociclo de 4-7 heteroátomos que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S sustituido con 0-3 R^a;
 R^a es OR^b o halo;
 R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^d, un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno, ciclopropilo sustituido con 0-3 R^f o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^f;
 R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f;
 R^d independientemente en cada aparición es F u OH;
 R^f es halo;
 p es 0-2; y
 r es 0, 1 o 2.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R² es metilo, butilo, ciclobutilo, ciclopentilo o fenilo, cada grupo sustituido con 0-3 R^{2a}.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R² se selecciona entre:

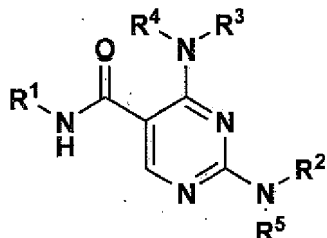


7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3aa} es OR^b.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R^{3aa} es $S(O)_pR^c$ o $C(O)NR^{11}R^{11}$.

9. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

5

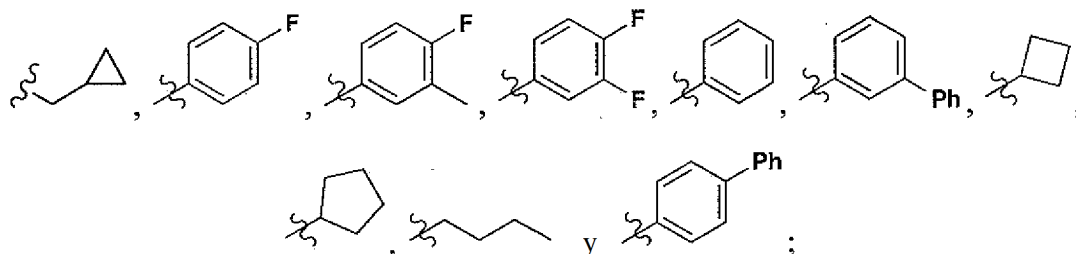


o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10

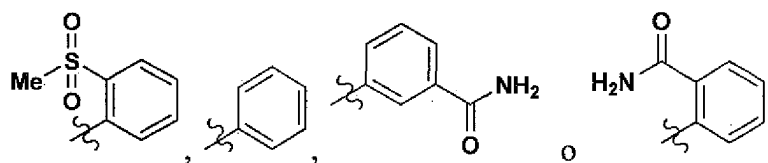
R^1 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 0-7 R^{1a} ;
 R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, deuterio, F, Cl, Br, CF_3 o CN;
 R^2 se selecciona entre:

15



R^3 es:

20



25

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d o un $-(CH_2)$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;

30

R^c es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ; o

R^d en cada aparición es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, alquilo C_{1-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

R^e en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} y $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

R^f independientemente en cada aparición es hidrógeno, halo, CN, NH_2 , OH, cicloalquilo C_{3-6} , CF_3 , O(alquilo C_{1-6}) o un $-(CH_2)_r$ -heteroarilo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $S(O)_p$;

35

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

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R^1 es CH_3 , C_2H_5 , CD_3 o CD_2CD_3 .

40

11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

45

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o autoinmune.