

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 826**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2014 PCT/US2014/011769**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15069310**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2014 E 14702707 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3066078**

54 Título: **Compuestos de piridilo sustituidos con alquilamida útiles como moduladores de respuestas de IL-12, IL-23 y/o IFN α**

30 Prioridad:

07.11.2013 AR P130104090
07.11.2013 TW 102140574

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MOSLIN, RYAN M.;
WEINSTEIN, DAVID S.;
WROBLESKI, STEPHEN T.;
ZHANG, YANLEI;
TOKARSKI, JOHN S.;
MERTZMAN, MICHAEL E. y
LIU, CHUNJIAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 738 826 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridilo sustituidos con alquilamida útiles como moduladores de respuestas de IL-12, IL-23 y/o IFN α .

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles en la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN α actuando sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales. En este documento se proporcionan compuestos de piridilo sustituidos con alquilamida, composiciones que comprenden dichos compuestos, y dichos compuestos para uso en métodos. Además, en el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que son útiles en la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN α en un mamífero.

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 fundamentales en la diferenciación y proliferación de los linfocitos Th1 y Th17, dos linajes de linfocitos T efectores que desempeñan papeles clave en la autoinmunidad. La IL-23 está compuesta por la subunidad p40 junto con una sola subunidad p19. 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 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 fundamentales actuando como intermediarias en la patobiología de diversas enfermedades autoinmunitarias, incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal y 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 e IL-12R β 2. La IL-12 es esencial para el desarrollo de los linfocitos Th1 y la secreción de IFN γ , una citocina que desempeña un papel fundamental en la inmunidad mediante la estimulación de la expresión del MHC, el cambio de clase de los linfocitos B a las 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)).

En la autoinmunidad, la importancia de las citocinas que contienen la subunidad p40, se demuestra con el descubrimiento de que los ratones deficientes en cualquiera de las subunidades p40, p19, o IL-23R, están protegidos de la enfermedad en modelos de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus y psoriasis, entre otros (Kytaris, 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 las lesiones psoriásicas, y los linfocitos Th17 han sido identificados en lesiones activas del 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)). Los niveles de ARNm de p19, p40 y p35 en pacientes con LES activo también mostraron ser significativamente más altos en comparación con los de 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 Th1 predominante (Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

Además, los estudios de asociación hologenómica han identificado diversos locus asociados a enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias crónicas que codifican factores que funcionan en las rutas 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, el tratamiento anti-p40, que inhibe tanto la IL-12 como la IL-23, así como las terapias anti-p19 específicas de IL-23, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la autoinmunidad en enfermedades, incluida 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, doubleblind, 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 lo tanto, se puede esperar que los agentes que inhiben la acción de IL-12 e IL-23 tengan un beneficio terapéutico en los trastornos autoinmunitarios humanos.

El grupo de interferones (IFN) de tipo I, que incluyen los miembros IFN α , así como IFN β , IFN ϵ , IFN κ e IFN ω , actúan a través de un receptor de IFN α/β heterodimérico (IFNAR). Los IFN de tipo I tienen múltiples efectos tanto en el sistema inmunitario innato como en el adaptativo, incluyendo la activación de las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares, 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 los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmunitaria posiblemente letal, en la mayoría de los pacientes se ha demostrado un aumento de los niveles en suero de interferón (IFN) α (un interferón de tipo I) o un aumento de la expresión de genes regulados por IFN de tipo I (lo que se denomina firma de IFN α) en células mononucleares de sangre periférica y en órganos afectados (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 en suero de IFN α 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)). Se evidencia un papel directo del IFN α en la patobiología del lupus gracias a la observación de que la administración de IFN α a pacientes con enfermedades neoplásicas o víricas puede inducir un síndrome similar al lupus. Además, la eliminación del IFNAR en ratones propensos al lupus proporciona una alta protección contra la autoinmunidad, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad (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 los estudios de asociación hologenómica han identificado locus asociados al lupus que codifican factores que funcionan en la ruta 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, existen evidencias de que la activación aberrante de las rutas mediadas por el interferón de tipo I son importantes en la patobiología de otras enfermedades autoinmunitarias, 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 lo tanto, cabe esperar que los agentes que inhiben la acción de las respuestas del interferón de tipo I tengan un beneficio terapéutico en los trastornos autoinmunitarios humanos.

La tirosina cinasa 2 (Tyk2) es un miembro de la familia Janus cinasa de las tirosina cinasas no receptoras y se ha demostrado que es fundamental en la regulación de la cascada de transducción de señales cadena abajo de los receptores para la IL-12, la IL-23 y los 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 actúa como intermediaria en la fosforilación inducida por receptores de miembros de la familia STAT de factores de transcripción, una señal esencial que conduce a la dimerización de las proteínas STAT (siglas del inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription*, transmisoras de señales y activadoras de la transcripción) y a 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 autoinmunitarios (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). Los estudios

de asociación hologenómica han demostrado que otras variantes de Tyk2 están asociadas a trastornos autoinmunitarios, tales como enfermedad de Crohn, psoriasis, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, lo que demuestra aún más 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., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", Nat. Genet. 44:1336-1340 (2012)). El documento WO 2010/129802 A1 describe compuestos basados en pirimidina y piridina y su uso como inhibidores de JAK. Los documentos WO 2013/092854 A1 y WO 2013/054351 A1 describen compuestos basados en pirimidina y su uso como inhibidores de JAK. El documento WO 2010/142752 A1 describe compuestos que comprenden dos grupos aromáticos unidos por un grupo amida y su uso como inhibidores de JAK.

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

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de la invención, expuestos más adelante, que son útiles como moduladores de IL-12, IL-23 e/o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk2.

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

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

Los compuestos de la presente invención son útiles en un método para la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk-2 que comprende administrar, a un hospedador que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

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

Para los propósitos de la presente invención, una enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria o un trastorno inflamatorio y autoinmunitario incluye cualquier enfermedad que tenga un componente inflamatorio o autoinmunitario.

Además en la presente invención se describe un método para el tratamiento de enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.

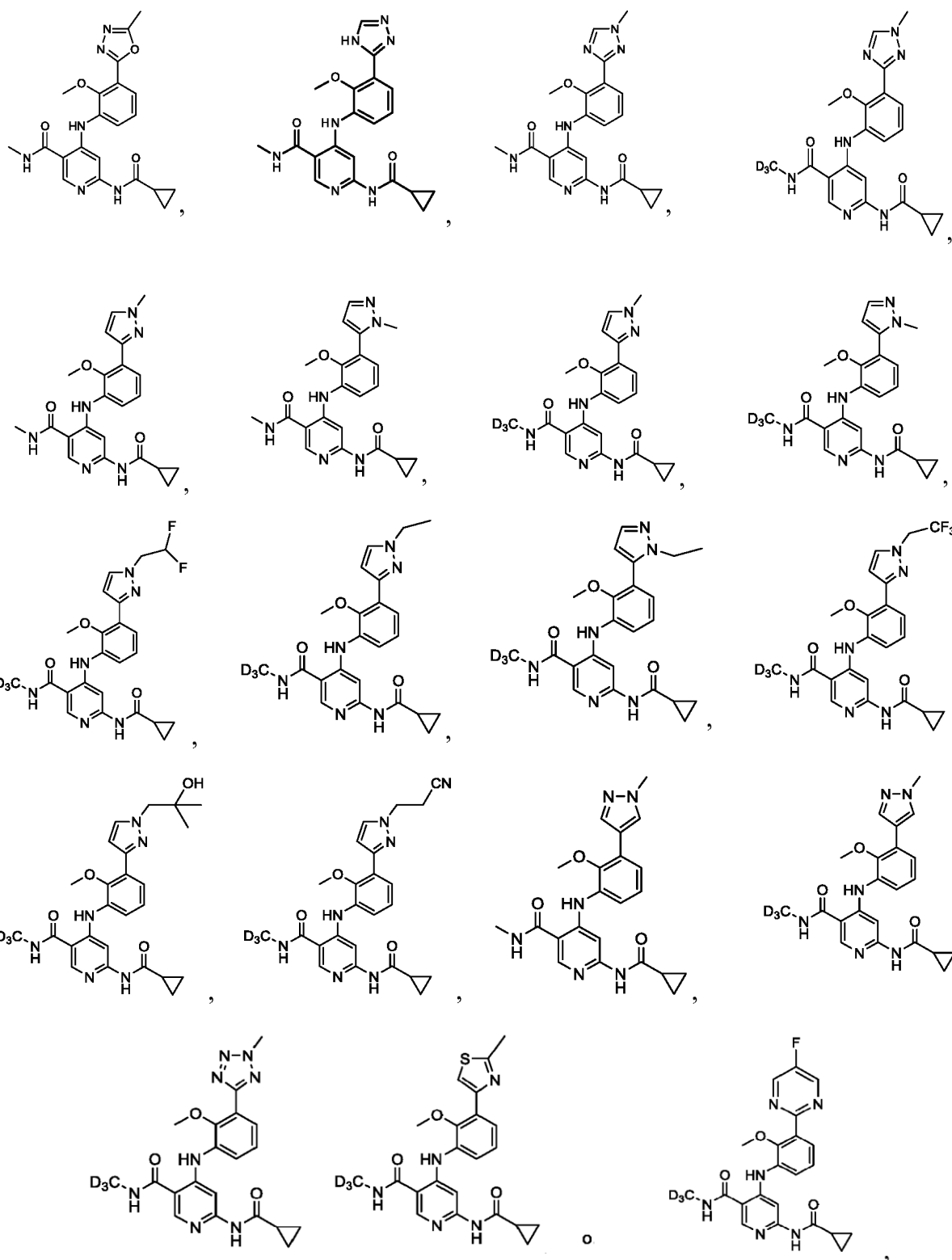
Adicionalmente, en el presente documento se desvela el uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

Adicionalmente, en el presente documento se desvelan los compuestos de la presente invención para su uso en terapia.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma desarrollada conforme continúa la divulgación.

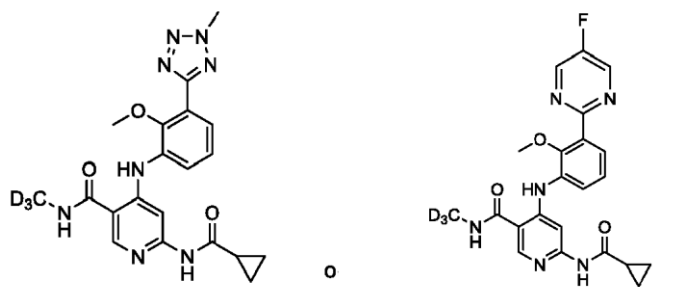
Descripción detallada de las realizaciones de la invención

El alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, en una primera realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

En una segunda realización, la invención proporciona un compuesto de la primera realización que tiene la fórmula:



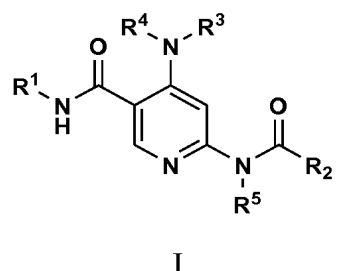
o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

- 5 En una tercera realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, de acuerdo con la primera o segunda realización y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 10 En una cuarta realización, la invención proporciona un compuesto o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, de acuerdo con la primera o segunda realización, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.

La divulgación en el presente documento generalmente se refiere a una entidad química elegida entre los compuestos de fórmula I:

15



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

20

R¹ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 0-7 R^{1a};

R^{1a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, deuterio, F, Cl, Br, CF₃ o CN;

R² es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-4 R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-4 R^{2a}, arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-4 R^{2a}, un heterociclo de 5-14 miembros que contiene de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-4 R^{2a}, NR⁶R⁶ u OR^b;

25

R^{2a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, halo, OCF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, (CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, 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 o 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;

30

o un R^{2a} y otro R^{2a}, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6 miembros condensado en donde dicho anillo condensado puede sustituirse con 0-2 R^a;

R³ es -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-5 R^{3a};

35

R^{3a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, =O, halo (F), OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-3 R^a o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a;

40

o dos R^{3a}, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo condensado en donde dicho anillo se selecciona entre fenilo y un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, S u O, dicho anillo condensado puede sustituirse además por R^a;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f, (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p; R⁶ y R¹¹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^f, CF₃, cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-1 R^f, (CH)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7

45

miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^d;

R^a en cada aparición es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^b, -(CH₂)_rSR^b, -(CH₂)_rC(O)R^b, -(CH₂)_rC(O)OR^b, -(CH₂)_rOC(O)R^b, -(CH₂)_rNR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹, -(CH₂)_rNR^bC(O)R^c, -(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c, -NR^bC(O)NR¹¹R¹¹, -S(O)_pNR¹¹R¹¹, -NR^bS(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;

R^b en cada aparición es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f, (CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^f o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^d en cada aparición es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, alquilo C₁₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^e en cada aparición se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^f independientemente en cada aparición es hidrógeno, halo, CN, NH₂, OH, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃, O(alquilo C₁₋₆) o un -(CH₂)_r-heteroarilo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;

p es 0, 1 o 2; y

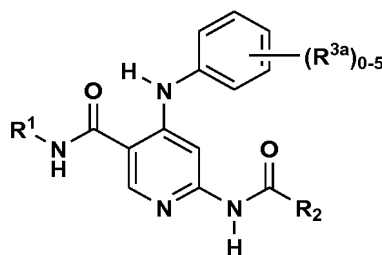
r es 0, 1, 2, 3 o 4.

Además, se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula I o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R² es metilo, etilo, propilo, furilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo, ciclopentilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo o pirrolopiridinilo, cada grupo sustituido según lo permita la valencia por 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a}; o R² es NR⁶R⁶ u OR^b.

Además, se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula I o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R³ es cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆₋₁₀, cada grupo sustituido con 0-5 R^{3a}. R³ puede ser fenilo sustituido con 0-5 R^{3a}.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde ambos R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-7 átomos de deuterio;

R² es metilo, etilo, propilo, furilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo, ciclopentilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo o pirrolopiridinilo, cada grupo sustituido según lo permita la valencia por 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a};

o R² es NR⁶R⁶ u OR^b;

R^{2a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, -(CH₂)_rOR^b, (CH₂)_rNR¹¹R¹¹, haloalquilo C₁₋₆ (CF₃), -(CH₂)_r-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a(fenilo), -(CH₂)_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 (piridilo);

o un R^{2a} y otro R^{2a}, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo (fenilo) de 5-6 miembros condensado en donde dicho anillo condensado puede sustituirse con 0-2 R^a;

R³ es cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆₋₁₀, cada grupo sustituido con 0-5 R^{3a} (R³ es preferentemente fenilo sustituido con 0-5 R^{3a});

R^{3a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo (F), -(CH₂)_rOR^b o -S(O)_pR^c;

R⁶ en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f (metilo);

R¹¹ en cada aparición es hidrógeno;

R^a es independientemente cada vez que aparece hidrógeno, $-(CH_2)_rOR^b$ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f (metilo);

R^b es independientemente en cada aparición hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d (preferentemente R^b es metilo);

R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f (preferentemente R^c es metilo);

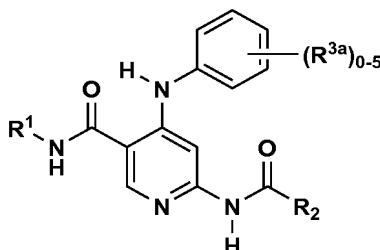
R^d en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo (preferentemente halo es F) o -OH;

R^f en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo, CN, OH u O(alquilo C₁₋₆);

p es 0, 1 o 2; y

r es 0, 1 o 2.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I:



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-7 átomos de deuterio;

R² es metilo, etilo, propilo, furilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo, ciclopentilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo o pirrolopiridinilo, cada grupo sustituido según lo permita la valencia por 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a};

o R² es NR⁶R⁶ u OR^b;

R^{2a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, $-(CH_2)_rOR^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, haloalquilo C₁₋₆ (CF₃), $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a, $-(CH_2)_r$ -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;

o un R^{2a} y otro R^{2a}, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6 miembros condensado en donde dicho anillo condensado puede sustituirse con 0-2 R^a;

R^{3a} en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo (F), $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^a o -S(O)_pR^c;

R⁶ en cada aparición es independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f;

R¹¹ es en cada aparición independientemente hidrógeno, ciclopropilo o alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R^f;

R^a en cada aparición es hidrógeno, halo, $-(CH_2)_rOR^b$ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f;

R^b en cada aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d;

R^c es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f (metilo);

R^d en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo o -OH;

R^f en cada aparición es independientemente hidrógeno, halo, CN, OH u O(alquilo C₁₋₆);

p es 0, 1 o 2; y

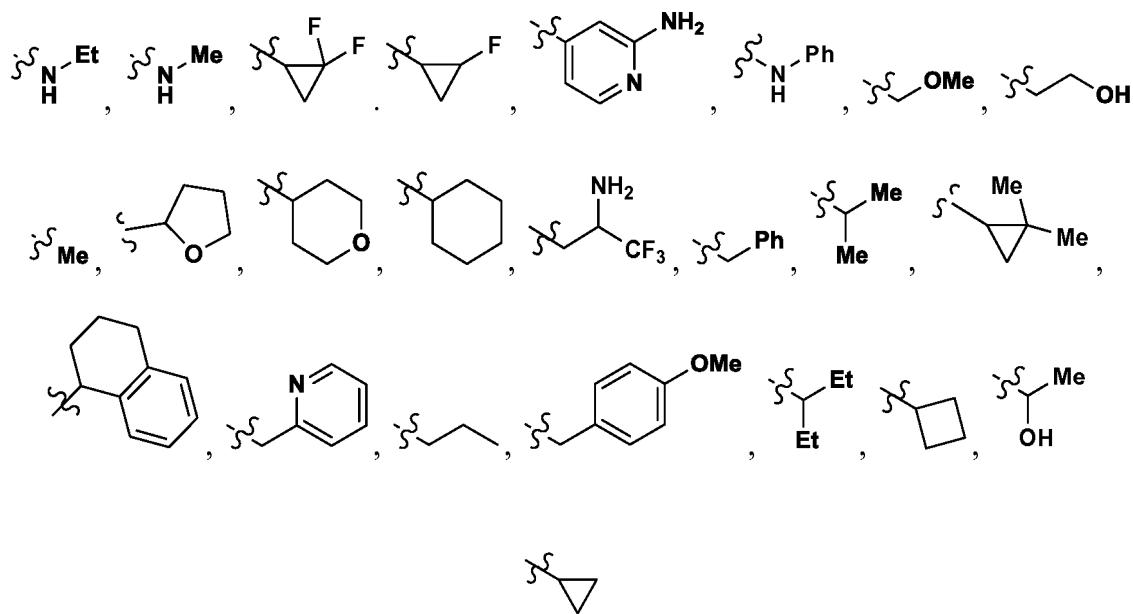
r es 0, 1 o 2.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R² es metilo, etilo, propilo (*n* e *i*), furilo, piranilo, ciclopropilo, piridilo, ciclobutilo o ciclohexilo, cada grupo sustituido por 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a}. R² puede ser ciclopropilo sustituido por 0-4 grupos seleccionados entre R^{2a}.

También se desvela en el presente documento un compuesto o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R² es NR⁶R⁶.

También se desvela en el presente documento un compuesto o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R² es OR^b.

Además, se desvelan en el presente documento compuestos de fórmula (I) o se proporcionan estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R² se selecciona entre:



y

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

R^{3a} en cada aparición independientemente es hidrógeno, Ph, CN, NH_2 , OCF_3 , OR^b , halo, cicloalquilo, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, SO_pR^c , $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, haloalquilo (CF_3), CN, un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S u O sustituido con 0-3 R^a y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a ; o un R^{3a} y un segundo R^{3a} junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar un anillo condensado en donde el anillo es fenilo o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, S u O;

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

R^a es en cada aparición independientemente halo u OR^b ;

R^b es en cada aparición independientemente hidrógeno, un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados de N, S u O sustituido con 0-3 R^f o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f ;

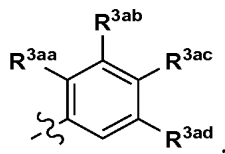
R^d es en cada aparición independientemente halo (preferentemente F) u OH;

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

R^f es en cada aparición independientemente hidrógeno, halo u OH; y

p es 2.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R^3 tiene una sal aceptable del mismo, en donde R^3 tiene la fórmula,



en donde:

R^{3aa} es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{a2} , $S(O)_pR^{c2}$ u OR^{b2} ;

R^{3ab} , R^{3ac} o R^{3ad} son independientemente hidrógeno, Cl, F o Br;

o R^{3ab} , R^{3ac} o R^{3ad} son independientemente pirazolilo, tiazolilo u oxadiazolilo, cada grupo sustituido con 0-3 R^{a2} ;

R^{11} en cada aparición independientemente es hidrógeno;

R^{a2} es en cada aparición independientemente halo, OH o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{d2} ;

R^{b2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{d2} ;

R^{c2} es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{f2} ;

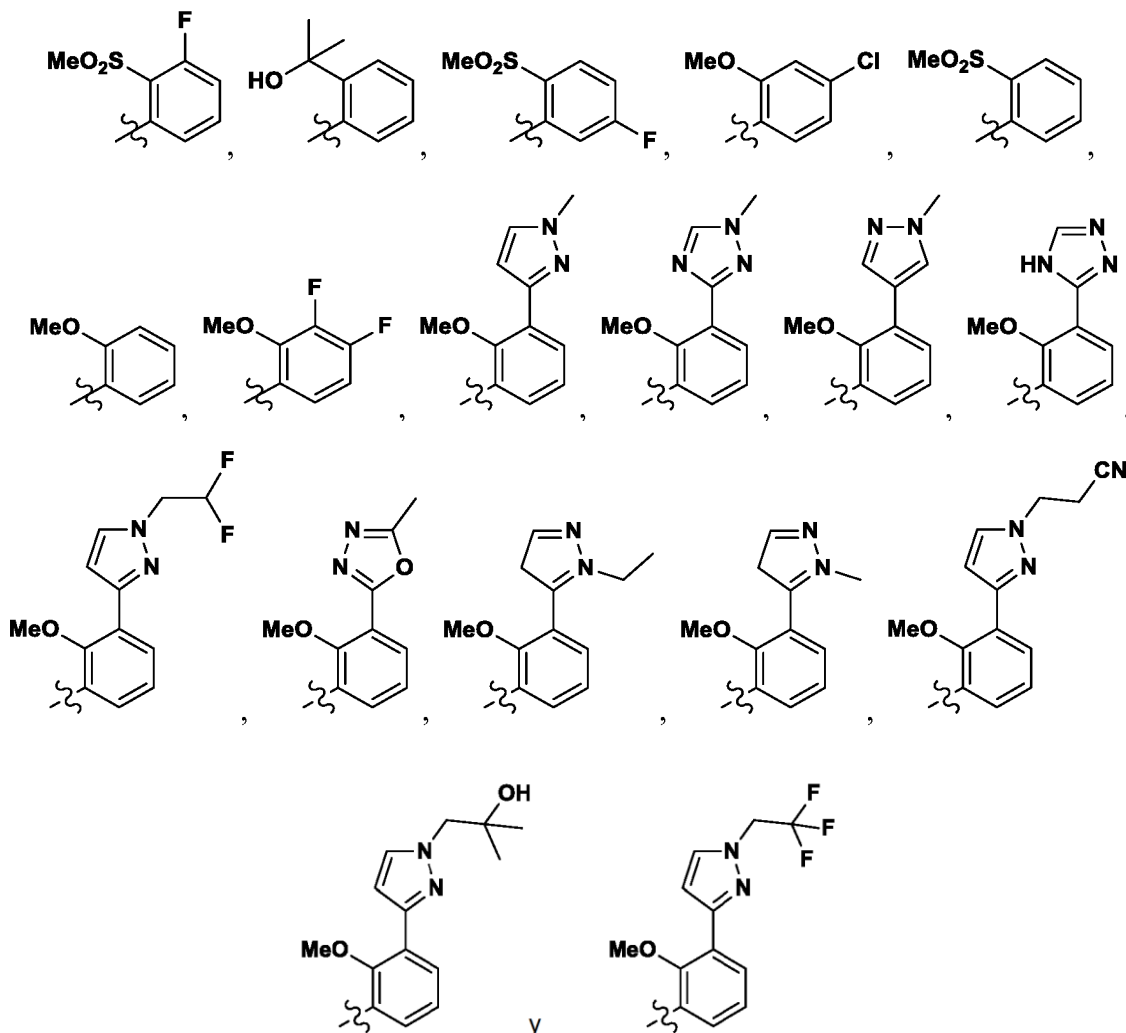
R^{d2} independientemente en cada aparición es F u OH;

R^{f2} es halo, CN u OH; y

p es 0-2.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R^{3aa} es $S(O)_pCH_3$ u OCH_3 . Preferentemente p es 1 o 2, más preferentemente 2.

- 5 También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R^3 se selecciona entre



- 15 También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde R^1 es CH_3 , C_2H_5 , CD_3 o CD_2CD_3 (preferentemente CH_3 o CD_3).

- 20 Además, en el presente documento se desvela una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- Además, en el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas útiles para tratar enfermedades asociadas a la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN α , que comprende compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- Adicionalmente, en el presente documento se desvelan métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas a la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN α , que comprende administrar, a un paciente que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

- La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

- Adicionalmente, en el presente documento se desvela un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunitarias 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 necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

5 La presente invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria (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 necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

10 Adicionalmente, en el presente documento se desvela 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 necesite 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 lúpica, lupus cutáneo, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, colitis ulcerosa, enfermedad de Graves, lupus eritematoso discoide, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa, diabetes de tipo 1, diabetes mellitus insulín dependiente, septicemia, choque séptico, Shigelosis, pancreatitis (aguda o crónica), glomerulonefritis, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, miastenia grave, pancreatitis (aguda o crónica), espondilitis anquilosante, pénfigo vulgar, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, trombocitopenia idiopática, vasculitis asociada a ANCA, pénfigo, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por las siglas del inglés *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*), dermatomiositis, polimiositis, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, inflamación pulmonar autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad ocular inflamatoria autoinmunitaria y polineuropatía desmielinizante crónica.

La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria (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 necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, en el que la enfermedad se selecciona de lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, lupus cutáneo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diabetes de tipo 1, psoriasis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

35 La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de la 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 necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

40 Adicionalmente, en el presente documento se desvela 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 necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, en el que la afección se selecciona de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de linfocitos B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmunitaria, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedades de las aglutininas frías (crioaglutininas) y calientes (febriles), síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma.

Adicionalmente, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 e/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 necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Adicionalmente, en el presente documento se desvela un método de tratamiento de una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 e/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 necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, en el que la enfermedad mediada por IL-12, IL-23 e o IFN α es una enfermedad modulada por IL-12, IL-23 e/o IFN α .

65 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de enfermedades, que comprende administrar, a un paciente que necesite dicho tratamiento, una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con agentes terapéuticos distintos.

Adicionalmente, en el presente documento se desvelan los compuestos de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, los compuestos de la invención se seleccionan de los ejemplos de los compuestos de la invención o de combinaciones de los ejemplos de los compuestos de la invención o de otras realizaciones del presente documento.

En otra realización están los compuestos que tienen una $CI_{50} < 1\ 000\ nM$ en al menos uno de los ensayos descritos a continuación.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos y/o realizaciones preferidas de la invención que se indican en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto 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. Adicionalmente, se entiende que, para describir una realización adicional, cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización.

Descripción detallada de la invención

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

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, dobles enlaces $C=N$ y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de 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, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están incluidas, salvo que se indique de forma específica la estereoquímica o forma isomérica concreta.

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

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se relaciona un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



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

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

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 define posteriormente. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir sustitución o patrón de sustitución alguno que sea estéricamente irrealizable, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

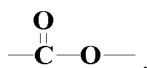
Como se usa en el presente documento, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto".

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, 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.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo en configuración tanto lineal como ramificada, y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, 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.

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

Un experto en la materia entenderá que, cuando se usa la designación "CO₂" en el presente documento, esta pretende referirse al grupo.



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

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 los grupos alquilo sustituidos.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por 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, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, serán realizadas por un experto en la materia, proporcionando compuestos estables.

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición

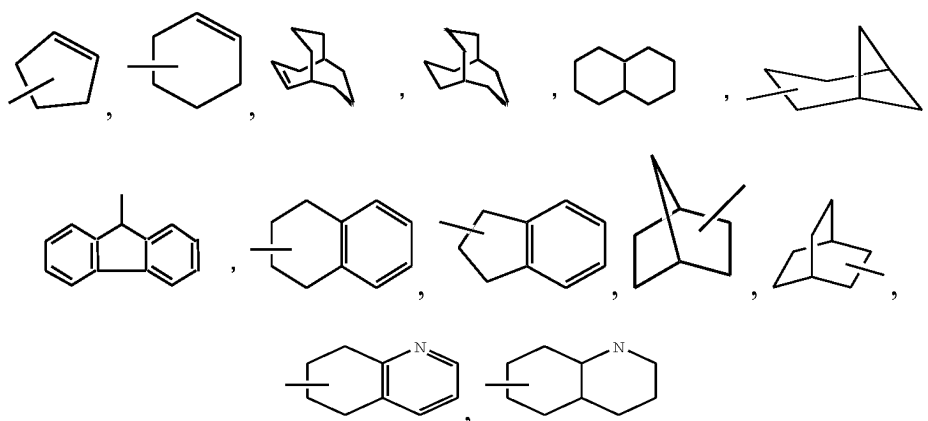
de que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto, (es decir, =O) entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. A menos que se especifique de otro modo, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa 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).

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción a un grado útil de pureza, y la formulación subsiguiente para dar 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.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares. Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar 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, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, 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, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Obsérvese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

Por consiguiente, en los compuestos de fórmula I, el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicyclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas anulares:



y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o de los anillos.

Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y

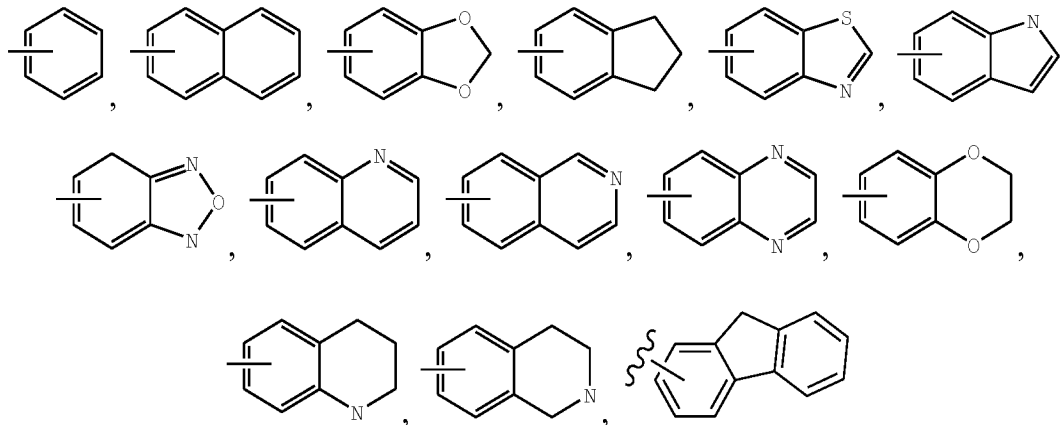


El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

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

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

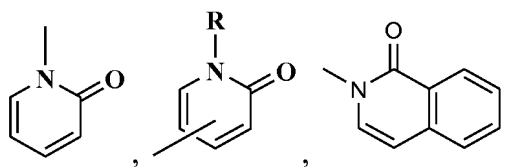
Por lo tanto, los ejemplos de grupos arilo incluyen:



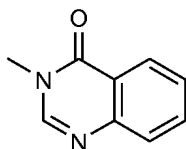
(fluorenilo) y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

Los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se pueden usar indistintamente, y se refieren a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos de 3 a 7 elementos, grupos bicíclicos de 7 a 11 elementos y grupos tricíclicos de 10 a 15 elementos, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), teniendo preferentemente dicho anillo que contiene un heteroátomo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. Como se usa en el presente documento los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" incluyen grupos "heteroarilo", como se define a continuación.

Además de los grupos heteroarilo descritos a continuación, los grupos heterociclilo monocíclicos ilustrativos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolino, oxazolidino, isoxazolino, tiazolidino, isotiazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodino, 2-oxoazepino, azepino, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno y similares. Los grupos heterociclo bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidino. Los grupos heterociclilo monocíclicos adicionales incluyen



y



El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 elementos, 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 heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede

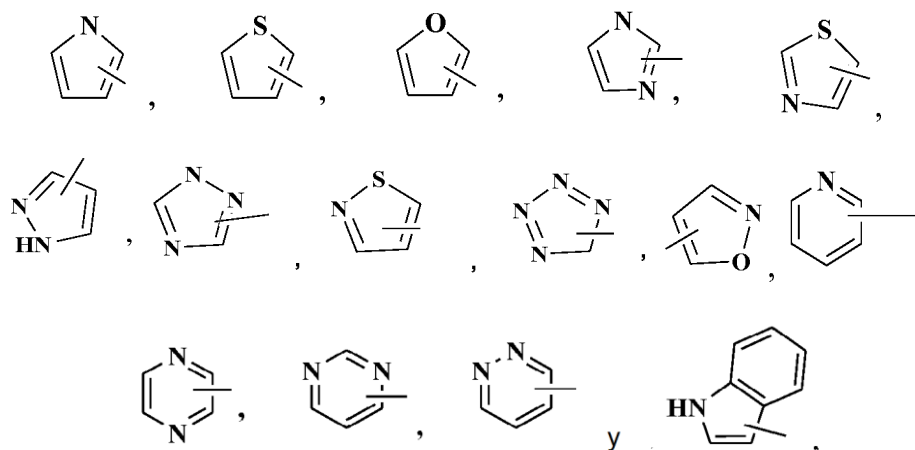
contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los grupos heteroarilo monocíclicos a modo 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 ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihydroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

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

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



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

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 pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferentemente de 0 a 2, sustituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea adecuado.

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

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

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.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser escogidos por un experto

en la materia, proporcionando restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los compuestos de la invención pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a la forma libre y a sus sales. El término "sal(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término "sal(es)" puede incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de la invención, contiene tanto un resto
- 10 básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de metal y 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 lo tanto, están incluidas dentro del alcance de la invención.
- 15 Pueden formarse sales de los compuestos de la invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de un ácido o 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 ácidos ilustrativas incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico),

20 metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas ilustrativas 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; bario, sales de zinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialkilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 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 que contienen nitrógeno básico 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 fenetilo) y otros. Las sales preferidas incluyen sales monoclóhidrato, hidrogenosulfato,

30 metanosulfonato, fosfato o nitrato.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación,

45 respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, 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, tales 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

50 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 por métodos químicos convencionales a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los 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).

60 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en premezcla como en

forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos mediante la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos en virtud de una rotación limitada de aproximadamente uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Esta abarca muy especialmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener a partir de los racematos por los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los 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 . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los 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" denota un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la invención y/o una sal y/o un solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la invención) es un profármaco. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de la invención *por sí mismos*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo *por sí mismo* o en aquellos casos en donde la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la invención incluyen alquilbencilo C_{1-6} , 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcóxicarboniloxi 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 fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- 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, páginas. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); y
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992).

Los compuestos de la invención y las sales de los mismos pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Se ha de entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Se deberá entender además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la invención también están incluidos en el alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente 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 de genes. Otros tipos de funciones celulares que pueden modular los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, respuestas estimuladas con IL-12.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula I tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas a la modulación de la función de IL-23 o de IFN α y, en particular, la inhibición selectiva de la función de IL-23, IL-12 o IFN α , actuando sobre Tyk2 para actuar como mediadores en la transducción de señales. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α en las cuales los mecanismos patógenos están mediados por estas citocinas.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una

patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) la prevención o el retraso de la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) la inhibición de la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o de la patología, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

A la vista de su actividad como moduladores de respuestas celulares estimuladas por IL-23, IL-12 e 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 sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus eritematoso discoide, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias que incluyen CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen diabetes de tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructores, tales como enfermedad de resorción ósea, artrosis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como septicemia, choque séptico, y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, 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 eritematoso sistémico, lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus eritematoso discoide, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, 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, rechazo de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a una infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen 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 neoplasia maligna, y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusion cardíaca y renal, trombosis, 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. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en los que la afección se selecciona de lesión por isquemia y perfusión, incluyendo lesión por isquemia cerebral y perfusión debida a ictus y lesión por isquemia cardíaca y perfusión debida a infarto de miocardio. Otro método de tratamiento preferido es uno en el que la afección es mieloma múltiple.

Cuando en el presente documento se utilizan las expresiones "afección asociada a IL-23, IL-12 o IFN α " o "enfermedad o trastorno asociado a IL-23, IL-12 o IFN α ", cada una de ellas pretende abarcar todas las afecciones anteriormente identificadas como si se repitiera en longitud, así como cualquier otra afección que se vea afectada por IL-23, IL-12 o IFN α .

Por tanto, la presente invención proporciona compuestos de la invención que son útiles en métodos para el tratamiento de dichas afecciones, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención o una sal del mismo. La expresión, "cantidad terapéuticamente eficaz", pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α y/o para tratar enfermedades.

Los métodos de tratamiento de afecciones asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α pueden comprender administrar compuestos de la invención solos o en combinación entre sí y/o con agentes terapéuticos distintos, adecuados y útiles para tratar dichas afecciones. Por consiguiente, también se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir la función de IL-23, IL-12 e/o IFN α y/o tratar enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α .

Como ejemplos de dichos agentes terapéuticos distintos se incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (FAISC), interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (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®); antipalúdicos tales como hidroxiclороquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o contra el receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Cuando los agentes terapéuticos distintos citados anteriormente se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como determine de otro modo un experto en la materia. En los métodos de la presente divulgación, dichos uno o más agentes terapéuticos distintos pueden administrarse antes, a la vez o después de la administración de los compuestos de la invención. Como se ha descrito anteriormente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria. Adicionalmente, en el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α inhibiendo la transducción de señales mediada por Tyk2, incluidas las enfermedades mediadas por IL-23, IL-12 o IFN α , como las descritas anteriormente.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones de la invención pueden contener agentes terapéuticos distintos y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen bien en el campo de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para suministrar a animales, en particular mamíferos, agentes biológicamente activos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del principio activo que se va a formular; el sujeto al cual se va a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica a la que va dirigida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos excipientes pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de excipientes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición (1985), que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio para la afección que vaya a tratarse, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o de la cantidad de fármaco que se va a suministrar. En general, para enfermedades relacionadas con la piel se prefiere la administración tópica y para afecciones cancerosas o precancerosas se prefiere tratamiento sistemático, aunque se contemplan otros modos de suministro. Por ejemplo, los compuestos pueden suministrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas que incluyen 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 mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones inyectables estériles, acuosas o no acuosas); por vía nasal, tal como mediante pulverización por 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 de unidades de dosificación que contengan vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para su liberación inmediata o prolongada. La liberación inmediata o 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.

Como ejemplos de composiciones para administración tópica se incluyen un excipiente tópico, tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Como ejemplos de composiciones para administración oral se incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes, tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden suministrarse mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, fabricados por compresión o liofilizados. Como ejemplos de composiciones pueden incluirse diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también pueden incluirse excipientes de alto peso molecular, tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para permitir la adhesión a mucosas, tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes de control de la liberación, tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromatizantes, colorantes y estabilizantes para facilitar su fabricación y uso.

Como ejemplos de composiciones para administración nasal mediante aerosol o inhalación, se 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 de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Como ejemplos de composiciones para administración parenteral se incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados, no tóxicos y aceptables por vía parenteral, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

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

Un experto habitual en la materia puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y se incluyen ejemplos de cantidades de dosificación para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; de 1 a 1000 mg/kg; de 1 a 50 mg/kg; de 5 a 250 mg/kg; de 250 a 1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que pueden administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto concreto puede modificarse y dependerá de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamífero, tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por tanto, cuando en el presente documento se utiliza el término "paciente", este término pretende incluir a todos los sujetos, prefiriéndose más aquellas especies de mamíferos que se ven afectadas por la modulación de las funciones mediadas por IL-23, IL-12 e/o IFN α .

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de desplazamiento de sonda

El ensayo de desplazamiento de sonda se realiza de la siguiente manera: En una placa de 385 pocillos, los compuestos de ensayo se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente junto con la proteína Tyk2 (tirosina cinasa 2) humana que corresponde a los aminoácidos 575-869 (secuencia mostrada más adelante), expresada de forma recombinante y etiquetada con His, a 2,5 nM, ((R)-N-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-([³H] metilsulfonyl)benzamida) (preparación descrita más adelante) 40 nM y perlas de cobre de ensayo de proximidad de centelleo etiquetadas con His (Perkin Elmer, número de catálogo RPNQ0095) 80 µg/ml en HEPES 50 mM, pH 7,5, que contenía albúmina de suero bovino 100 µg/ml y DMSO al 5 %. Después, la cantidad de sonda radiomarcada (preparación descrita más adelante) unida a Tyk2, se cuantificó mediante recuento por centelleo, y se calculó la inhibición por el compuesto de ensayo comparando con los pocillos sin inhibidor (0 % de inhibición) o sin Tyk2 (100 % de inhibición). El valor de CI₅₀ se define como la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir al 50 % la unión de la sonda radiomarcada.

Secuencia de la proteína Tyk2 recombinante, etiquetada con His (aa 575-869):

MGSSHHHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN
 VYEGRLRVEG SGDPEEGKMDDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHHIDIA
 LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEHGPLDVWLRRE
 RGHVPMWKM VVAQQLASAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS
 PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWLAPE CLPGGANSLS TAMDKWGFGA
 TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHFYQRQHRLEPSPCPQLA TLTSQCLTYE
 PTQRPSFRTI LRDLTRL.

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

A un matraz de fondo redondo de 5 ml, se añadieron ácido 2-([³H]metilsulfonyl)benzoico: ácido 2-mercaptobenzoico (2,3 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio (2 mg, 0,006 mmol). El matraz se conectó a una línea de vacío de vidrio con puertos y se introdujo DMF anhidra (0,5 ml) con agitación magnética. Al matraz de reacción se le añadió una ampolla de yoduro de metilo tritado (200 mCi, lote 3643419 de Perkin-Elmer) y durante 3 h se mantuvo la agitación a ta (temperatura ambiente). El análisis de HPLC en proceso con detección radiométrica indicó una conversión del 80 % al producto deseado en comparación con un patrón auténtico. Sin purificación, se hizo reaccionar el producto en bruto con mCPBA (10 mg, 0,058 mmol) previamente disuelto en CH₂Cl₂ (1 ml) a temperatura ambiente con agitación. La reacción se agitó durante 7 h y se añadió más mCPBA (10 mg, 0,058 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 24 h y el análisis de HPLC indicó una conversión del 35-40 % en el producto de sulfonato deseado. El producto en bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Luna 5 µm C18 (10 x 250 cm); A: MeOH/H₂O = 15/85 (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 270 nm; 0-8 min B al 0 %, 1 ml/min; 8-10 min B al 0 %, 1-3 ml/min; 10-55 min B al 0 %, 3 ml/min; 55-65 min B al 0-10 %, 3 ml/min; 65-75 min B al 10-50 %, 3 ml/min; 75-80 min B al 50-100 % 3 ml/min), dando 81 mCi (rendimiento radioquímico del 40 %) de producto de ácido 2-([³H]metilsulfonyl)benzoico identificado por su coelución mediante HPLC con un patrón auténtico. La pureza radioquímica, medida mediante HPLC, era de 99 % (Luna 5 µm C18 (4,6 x 150 cm); A: H₂O (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 1,2 ml/min; 270 nm; 0-10 min B al 20 %; 10-15 min B al 20-100 %; 15-25 min B al 100 %). El producto se disolvió en acetonitrilo anhidro, dando una actividad de la solución final de 5,8 mCi/ml.

(R)-N-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-([³H]metilsulfonyl)benzamida: Una solución de ácido 2-([³H]metilsulfonyl)benzoico (23,2 mCi) en acetonitrilo se añadió a un matraz de fondo redondo de 5 ml que después se conectó a una línea de vacío y se evaporó cuidadosamente hasta la sequedad. Al matraz se añadieron (R)-2-(3-(1-aminoetil)fenil)-N,8-dimetil-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-5-amina (preparada como se describe en el documento WO 2004/106293 y en Dyckman et al., Bioorganic y en Medicinal Chemistry Letters, 383-386 (2011)) (1,1 mg, 0,0033 mmol) y PyBOP (2 mg, 0,0053 mmol) disuelto en DMF anhidra (1,5 ml) 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 (4,6 x 150 cm); A: H₂O (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 1,2 ml/min; 335 nm; 0-20 min B al 50 %; 20-25 min B al 50-100 %; 25-30 min B al 100 %) indicó una conversión de aproximadamente 20 % en el producto deseado comparando el tiempo de retención con una muestra de (R)-N-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-(metilsulfonyl)benzamida no radiomarcada. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Luna 5 µm C18 (10 x 250 cm); A: MeOH/H₂O = 50/50 (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 335 nm; 0-40 min B al 0 %, 3 ml/min; 40-45 min B al 0-100 % 3 ml/min). Se realizó la rutina de purificación una segunda vez para producir un total de 1,7 mCi (7 % de rendimiento radioquímico) del producto deseado a una pureza radioquímica de 99,9 %. Se utilizó el análisis de espectro de masas del producto tritado (m/z M+H 527,33) para establecer la actividad específica a 80,6 Ci/mmol.

Ensayo con linfocitos T Kit225

45 Con un indicador de luciferasa dependiente de la proteína STAT, integrado de forma estable, se sembraron en placas linfocitos T Kit225 en medio RPMI (GIBCO) que contenía FBS al 10 % termoinactivado (GIBCO) y 100 U/ml de PenEstrep (GIBCO). Después, las células se estimularon durante 5 a 6 horas bien con IL-23 humana recombinante 20 ng/ml o con IFNα humano recombinante (PBL InterferonSource) 200 U/ml. La expresión de la luciferasa se midió utilizando el sistema de ensayo de luciferasa STEADY-GLO® (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos de inhibición se calcularon comparando con los pocillos de control sin inhibidor para una inhibición del 0 % y con los pocillos de control no estimulados para una inhibición del 100 %. Para determinar la concentración necesaria para inhibir la respuesta celular al 50 % (CI₅₀), se generaron curvas de respuesta a la dosis mediante análisis de regresión no lineal.

Datos de ensayo

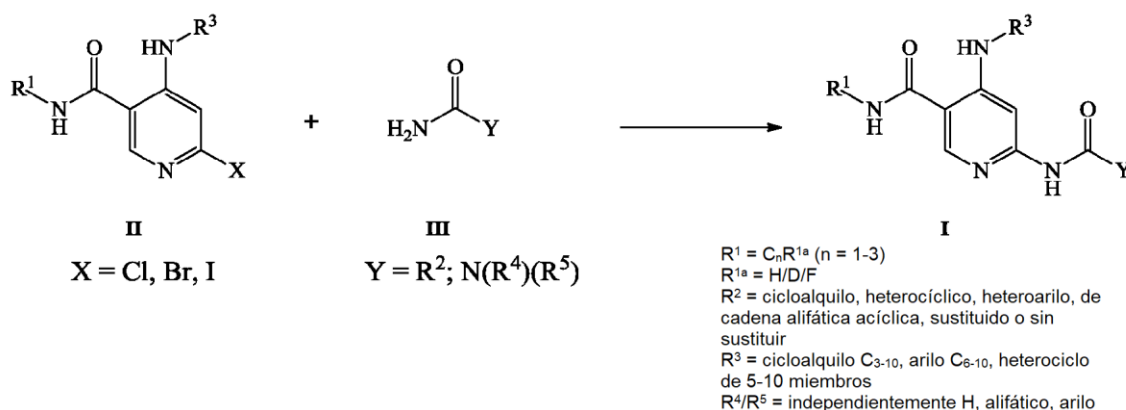
Ejemplo	Datos de desplazamiento de sonda (CE ₅₀ , µM)	Indicador de Kit225 con IL-23, EL (CI ₅₀ , µM)	Indicador de Kit225 con IFNa, EL (CI ₅₀ , µM)
1	0,02	0,30	0,24
2	0,43	7,06	12,50
3	0,83	6,52	12,50
4	0,76	2,09	12,50
5	0,80	1,88	8,93
6	0,12	1,16	1,11
7	0,46	0,40	4,21
8	0,25	4,68	1,00
9	0,94	13,28	2,56
10	0,38	4,55	6,03
11	0,24	2,95	2,49
12	0,23	4,42	0,58
13	1,44	12,50	12,50
14	0,17	3,15	0,87
15	0,05	0,69	0,34
16	0,09	12,50	3,37
17	0,20	11,43	9,54
18	0,54	6,61	9,91
19	0,72	5,69	8,51
20	0,15	1,44	1,20
21	0,14	2,26	1,85
22	0,08	2,12	1,24
23	1,02	12,50	3,89
24	0,42	11,23	7,24
25	0,04	0,23	0,10
26	0,13	3,25	6,71
27	0,29	3,17	3,06
28	0,01	0,07	0,04
29	5,46E-03	0,02	0,03
30	6,17E-03	0,03	0,01
31	3,81E-03	4,78E-03	0,01
32	1,63E-03	7,31E-03	7,05E-03
33	5,34E-03	0,11	0,09
34	6,42E-03	0,02	8,73E-03
35	0,04	0,06	0,28
36	4,20E-03	0,10	0,04
37	3,52E-03	0,12	0,07
38	0,16	1,52	1,66
39	0,02	0,08	0,16
40	3,86E-03	0,17	0,16
41	2,74E-03	0,19	0,09
42	7,19E-03	0,05	0,02
43	2,54E-03	0,06	0,02
44	1,52E-03	2,29E-03	1,17E-03
45	5,56E-03	0,01	0,01
46	4,59E-03	0,022	0,013

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de química orgánica. S continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas en las síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados. Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de preparaciones y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. Varios de los compuestos descritos fueron quirales, algunos se prepararon como mezclas racémicas, mientras que otros se prepararon como un solo enantiómero. En cada caso, la
- 10 preparación de los ejemplos homoquirales, o la preparación del enantiómero opuesto, puede llevarse a cabo
- 15

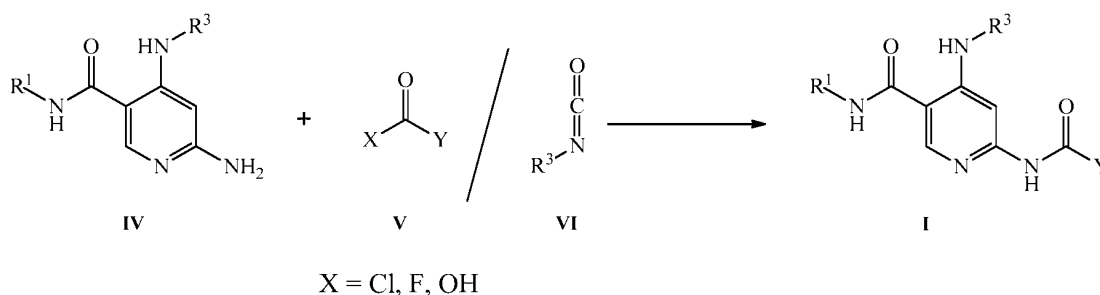
mediante técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

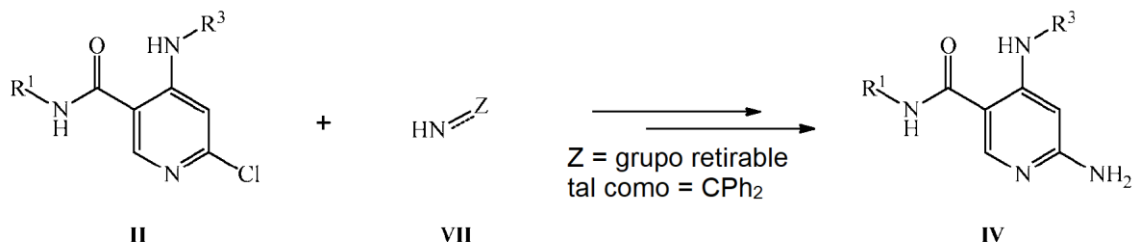
Esquema 1. Acoplamiento de halo-piridina II con amida III



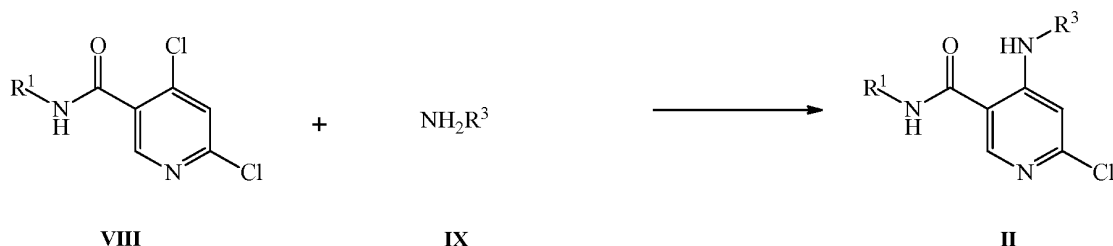
El Esquema 1 ilustra la preparación de los compuestos del título de Fórmula I (I) a partir del intermedio de halo-piridinas (II) y amida/urea (III). Este acoplamiento puede verse afectado por muchas de las formas conocidas para lograr el desplazamiento de 2-halo-piridinas por tales grupos. Esto incluye, pero sin limitación, la N-arilación de las amidas catalizadas por paladio. Se puede usar varias fuentes de paladio para afectar el acoplamiento, incluidas las sales de paladio (II) (por ejemplo, diacetato de paladio), así como paladio neutro (tal como tetraquis trifenilfosfina paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio). Un gran número de ligandos catalizadores son adecuados para esta transformación, incluyendo bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y 2-(diciclohexilfosfina)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (BrettPhos) y muchos otros con los que están familiarizados los expertos en química sintética (véase Surry, D.S. et al., XXXVII. Chem. Sci., 2:27-50 (2011)). Pueden emplearse varias bases (tales como carbonato potásico, *tert*-butóxido sódico, carbonato de cesio y similares) así como un número de disolventes (tal como 1,4-dioxano, tolueno y dimetilacetamida y similares). Como alternativa a 6-amino-nicotinamida (IV) puede acoplarse con un derivado de carboxilato (V) o isocianato (VI) para hacer I (Esquema 2). El acoplamiento de IV a V para producir I puede conseguirse por muchas de las innumerables formas conocidas para preparar carboxamidas. Por ejemplo, la condensación del ácido (V, X = OH) con amina (IV) puede efectuarse por tratamiento de V con un reactivo de activación, tal como una carbodiimida soluble en agua (EDC), en presencia de un N-hidroxi triazol (HOAt o HOBt o similar) y amina (IV) en presencia de base (preferentemente trietilamina, diisopropiletilamina o similar) en un disolvente aprótico polar apropiado (*N,N*-dimetil-formamida, acetonitrilo, diclorometano o similar). Pueden usarse reactivos de combinación alternativa, reactivos que combinan un reactivo activador y un hidroxitriazol, tal como hexafluorofosfato de 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. Como alternativa, la condensación del haluro de acilo (V, X = F, Cl) o isocianato (VI) con la amina IV (normalmente realizado en presencia de una base tal como piridina o trietilamina en un disolvente aprótico) puede proporcionar el producto deseado I.

Esquema 2. Acoplamiento de amino-nicotinamida IV con V/VI

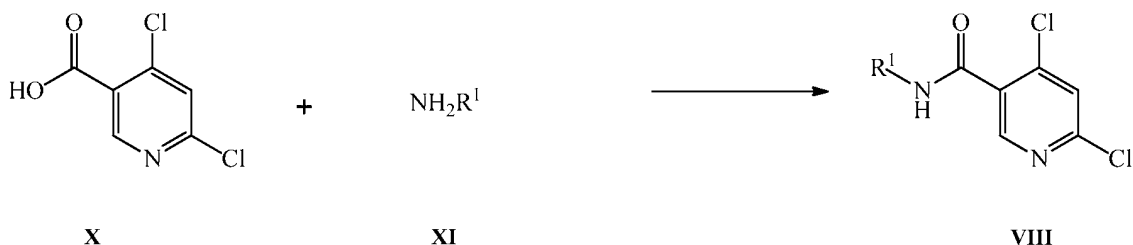


Esquema 3. Acoplamiento de halo-piridina **II** con **VII**

El Esquema 3 ilustra la síntesis de 6-amino-nicotinamida **IV**. Tradicionalmente esto se consigue usando un procedimiento de dos etapas, a través de las cuales, un equivalente de amoníaco se acopla con el cloruro y después, en una etapa separado, se retira el grupo protector o activador para revelar la amina primaria, aunque se están desarrollando nuevos acoplamientos directos de amoníaco (véase por ejemplo: Lundgren, R.J. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49:4071-4074 (2010)). Se conoce varias estrategias de multietapas para instalar un grupo -NH₂, aunque la mayoría emplea acoplamiento cruzado catalizado con paladio y una amina protegida. Estas condiciones a menudo emplean grupos como la benzofenona imina como fuente de amoníaco (véase: Wolfe, J.P. et al., *Tetrahedron Lett.*, 38:6367-6370 (1997)) aunque se pueden usar muchas otras aminas, incluida la 4-metoxibencilamina (acoplada de manera análoga al Esquema 1 y retirada en presencia de un ácido prótico en un disolvente polar).

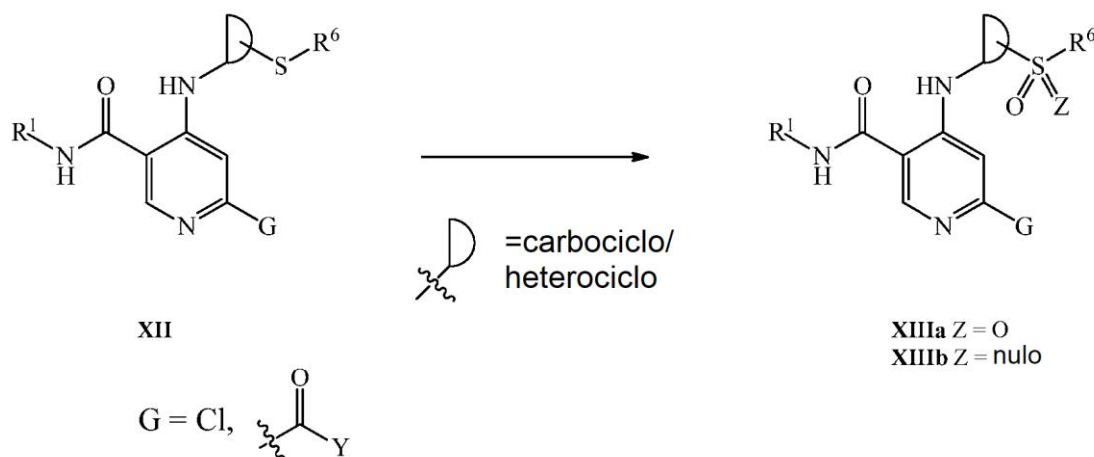
Esquema 4. Acoplamiento de halo-piridina **VIII** con amina **IX**

El Esquema 4 ilustra el desplazamiento selectivo del grupo 4-cloro de **VIII** por amina **IX** para proporcionar el intermedio **II**. El desplazamiento del dihaluro se consigue con mayor frecuencia en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida sódica o *N,N*-diisopropiletilamina o afines, pero también es posible que pueda conseguirse en condiciones térmicas elevadas en ausencia de un catalizador, o en presencia de un catalizador ácido. En todos los casos fueron adecuados varios disolventes, incluyendo tetrahidrofurano, dimetilformamida y *N*-metil-2-pirrolidona. Debido a la mayor reactividad de la posición 4 en relación con la posición 6 de la 4,6-dicloronicotinamida, es razonable suponer que una persona experta en la materia de la síntesis química también podría imaginar estrategias alternativas.

Esquema 5. Acoplamiento del ácido carboxílico **X** con la amina **XI**

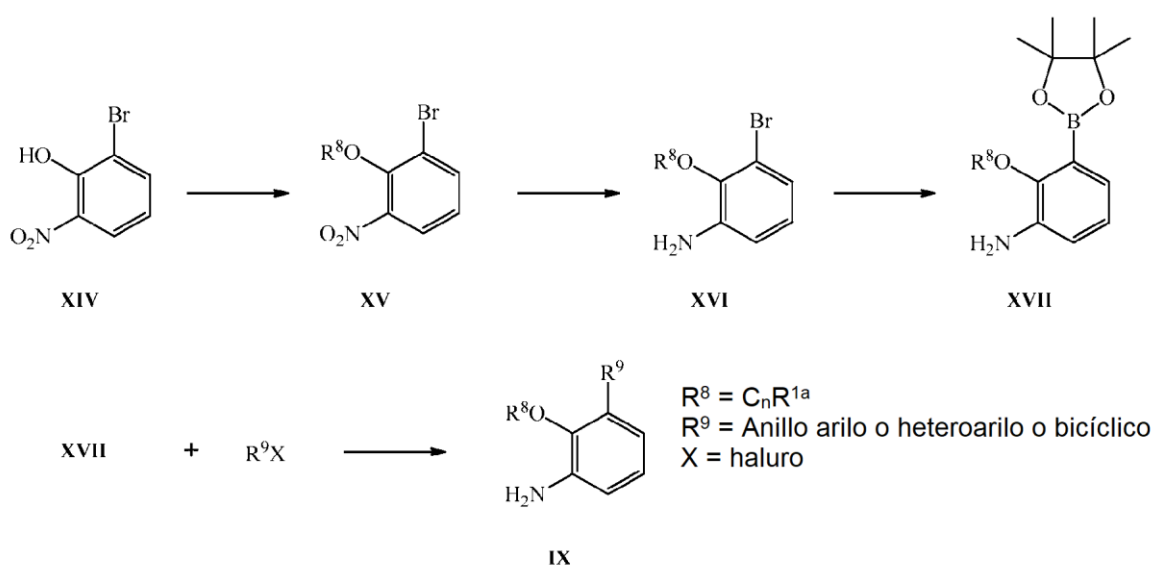
El Esquema 5 ilustra de la preparación del intermedio **VIII** a partir del ácido carboxílico **X** (o preparado a partir de 1,3-acetonadicarboxilato de dietilo siguiendo: Platts, M.Y. et al., *Tetrahedron Lett.*, 52:512-514 (2011)). Las amidas **VIII** pueden prepararse a partir de **X** por muchas de las innumerables formas conocidas para preparar carboxamidas por la condensación deshidratante de ácidos carboxílicos y aminas. Por ejemplo, la condensación del ácido **X** con la amina (NH₂R₁, **XI**, en donde para estos fines la R₁ se limita a CH₃, CD₃, CH₂CH₃ y CD₂CD₃) puede efectuarse por tratamiento de **X** con un reactivo de activación, tal como una carbodiimida soluble en agua (EDC), en presencia de un *N*-hidroxi triazol (HOAt o HOBt o similar) y amina en presencia de base (preferentemente trietilamina, diisopropiletilamina o similar) en un disolvente aprótico polar apropiado (*N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano o similar). Se pueden usar reactivos de combinación alternativos,

como HATU o BOP en presencia de una base. El ácido carboxílico **X** también se puede convertir en un cloruro de ácido por tratamiento con un agente de cloración apropiado (cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similar). De forma análoga, **X** puede convertirse en un fluoruro de acilo tras la exposición a un agente fluorante (como el fluoruro cianúrico). La condensación del haluro de acilo (cloruro o fluoruro) con la amina **XI** (normalmente se lleva a cabo en presencia de una base tal como piridina o trietilamina en un disolvente aprótico) puede proporcionar la amida **VIII**.

Esquema 6. Oxidación de sulfuros **XII** colgantes a sulfonas y sulfóxidos

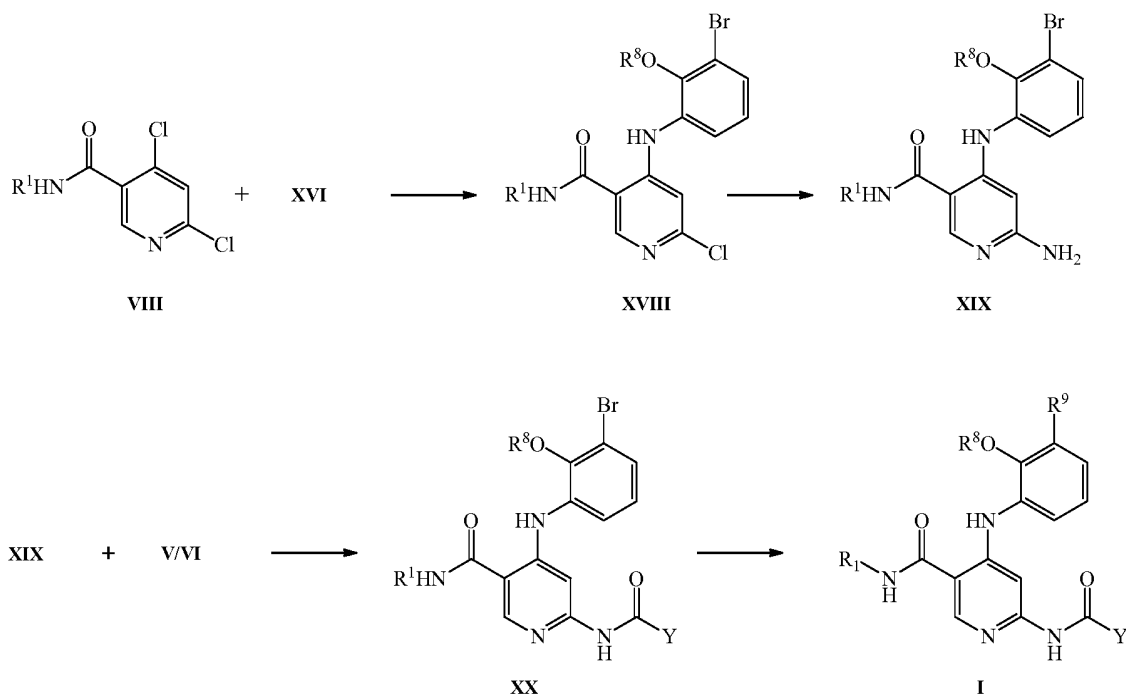
R6 = cadenas alifáticas acíclicas con o sin sustitución, aminas que portan sustituyentes alifáticos incluyendo hidrógeno

El Esquema 6 ilustra cómo pueden oxidarse los sulfuros pendientes a las correspondientes sulfonas o sulfóxidos y, aunque no se ilustra, también es posible realizar estas oxidaciones en **II** y después funcionalizarse en la posición C6 como se muestra en el Esquema 1. El sulfuro (**XII**) se puede oxidar a la sulfona (**XIIIa**) usando un oxidante como el tungstato de sodio o el ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente orgánico tal como el diclorometano o el ácido acético. La oxidación parcial de los sulfóxidos (**XIIIb**) generalmente requiere condiciones más suaves, como el peróxido de hidrógeno en ácido acético; sin embargo, es posible usar las mismas condiciones que cuando se dirige a la sulfona si uno detiene la reacción en el momento adecuado.

Esquema 7. Síntesis de anilinas **IX**

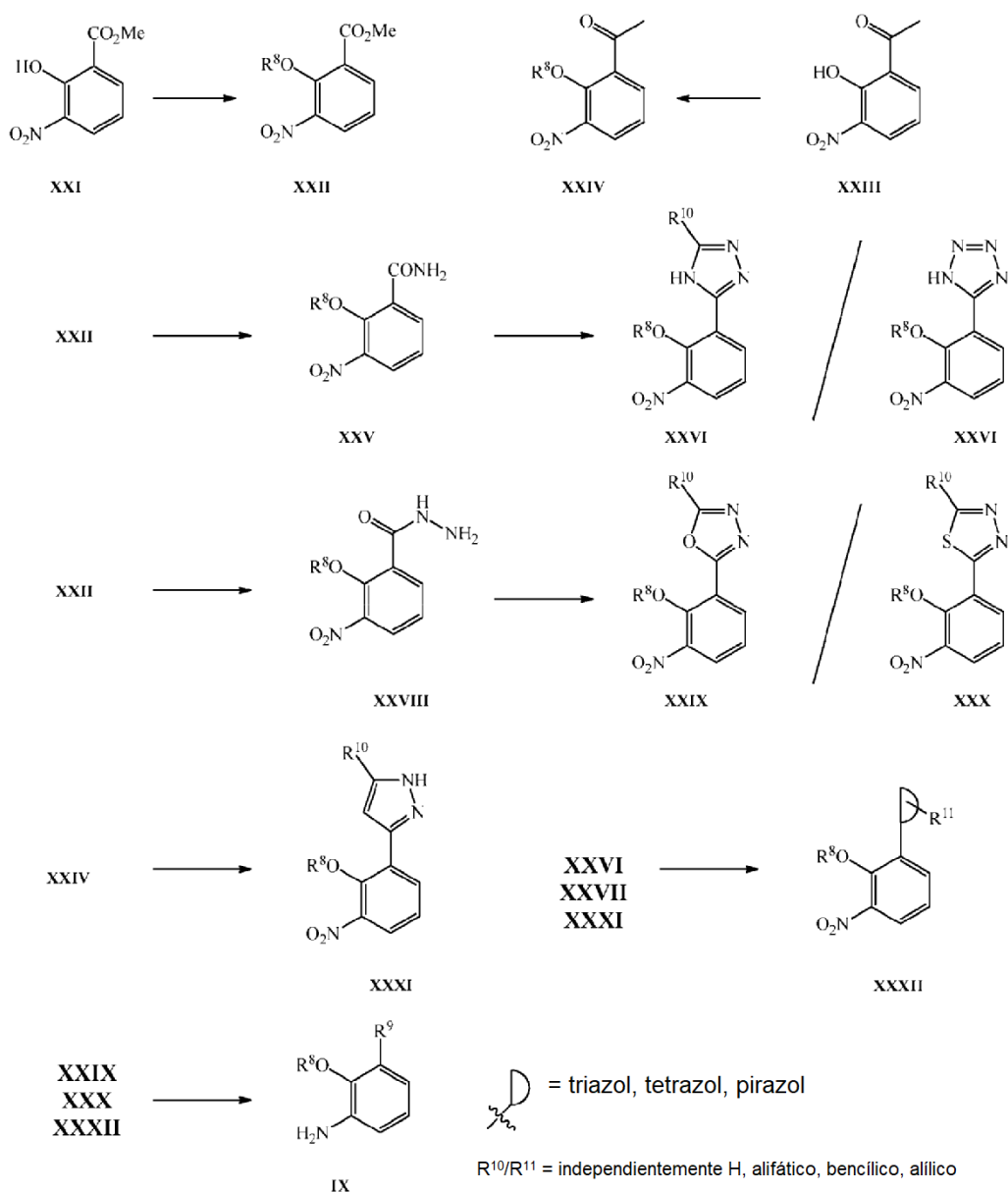
Un gran número de las anilinas que se emplearon en el Esquema 4 estaban disponibles comercialmente; Sin embargo, algunos no lo eran. Una estrategia para la síntesis de muchas anilinas no disponibles comercialmente se describe en el Esquema 7. El **XIV** disponible comercialmente se puede convertir al éter **XV** usando la síntesis del éter Williamson. La formación de éter Williamson es un protocolo común para la síntesis de éteres, la reacción

consiste en la combinación de un alcohol y una base, tal como carbonato potásico, hidruro sódico, trietilamina o cualquier otro, seguido de la adición de un electrófilo compatible, tal como un grupo funcional alifático, bencílico o alílico que presenta un grupo saliente, generalmente un haluro, pero también se añaden mesilatos/tosilatos y otros grupos que son compatibles. La reacción se ejecuta normalmente en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida. Después grupo nitro de **XI** se reduce a la amina (**XVI**) usando un catalizador heterogéneo como de paladio, zinc o hierro y una fuente de hidrógeno como el hidrógeno (gas), el cloruro de amonio o el ácido clorhídrico, tales reacciones se ejecutan normalmente en disolventes alcohólicos. La borilación del bromuro de arilo puede conseguirse mediante catálisis de paladio (véase Ishiyama, T. et al., J. Org. Chem., 60:7508 (1995)); sin embargo, el intercambio de halógenos metálicos seguido de una reacción con borano electrofílico es otro enfoque común. El éster borónico (**XVII**) se puede acoplar a través del acoplamiento de Suzuki a una amplia variedad de haluros de arilo y heteroarilo usando varios catalizadores diferentes, ligandos, bases y disolventes. Una combinación común de reactivos es el dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butil-fosfino)ferrocenopaladio, como el catalizador, fosfato potásico tribásico (en agua), como la base, reaccionando con un bromuro de arilo usando dioxano como disolvente; sin embargo, existe un gran número de combinaciones potenciales, para una descripción parcial, véase: Barder, T.E. et al., J. Am. Chem. Soc., 127:4685-4696 (2005); y Miyaura, N. et al., Chem. Rev., 95:2457-2483 (1995).

Esquema 8. Preparación alternativa de **I**

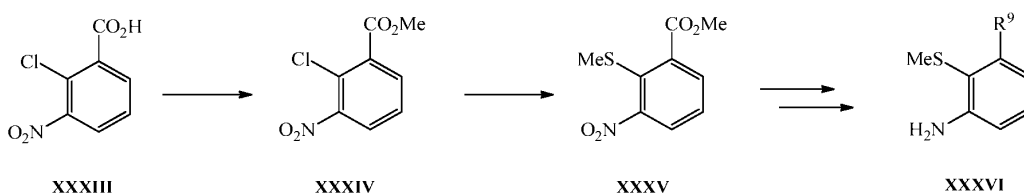
El esquema 8 ilustra un medio por el cual la diversidad en el R⁹ (**I**) se puede introducir al final de la secuencia sintética. En esta estrategia, **VIII** y **XVI** pueden acoplarse siguiendo los mismos procedimientos descritos en el Esquema 4. El intermedio **XVIII** puede convertirse en la amina primaria mediante la adición de una amina protegida (ya sea a través de condiciones de N-arilación catalizadas con paladio térmico o selectivo) seguida de desprotección, por ejemplo, 4-metoxifenil)metanamina puede introducirse en condiciones estrictamente térmicas seguidas de desprotección con un ácido prótico (como el ácido trifluoroacético) para proporcionar **XIX**. La adición de **V/VI** a la amina libre puede conseguirse usando las mismas técnicas descritas en el Esquema 2. La conversión a **I** puede conseguirse usando la reacción de acoplamiento de Suzuki como se describe en el Esquema 7, así como otras estrategias de acoplamiento cruzado como los acoplamientos cruzados de Stille y Negishi (véase: Stanforth, S.P., Tetrahedron., 54:263-303 (1998)).

Esquema 9. Síntesis alternativa de anilinas IX

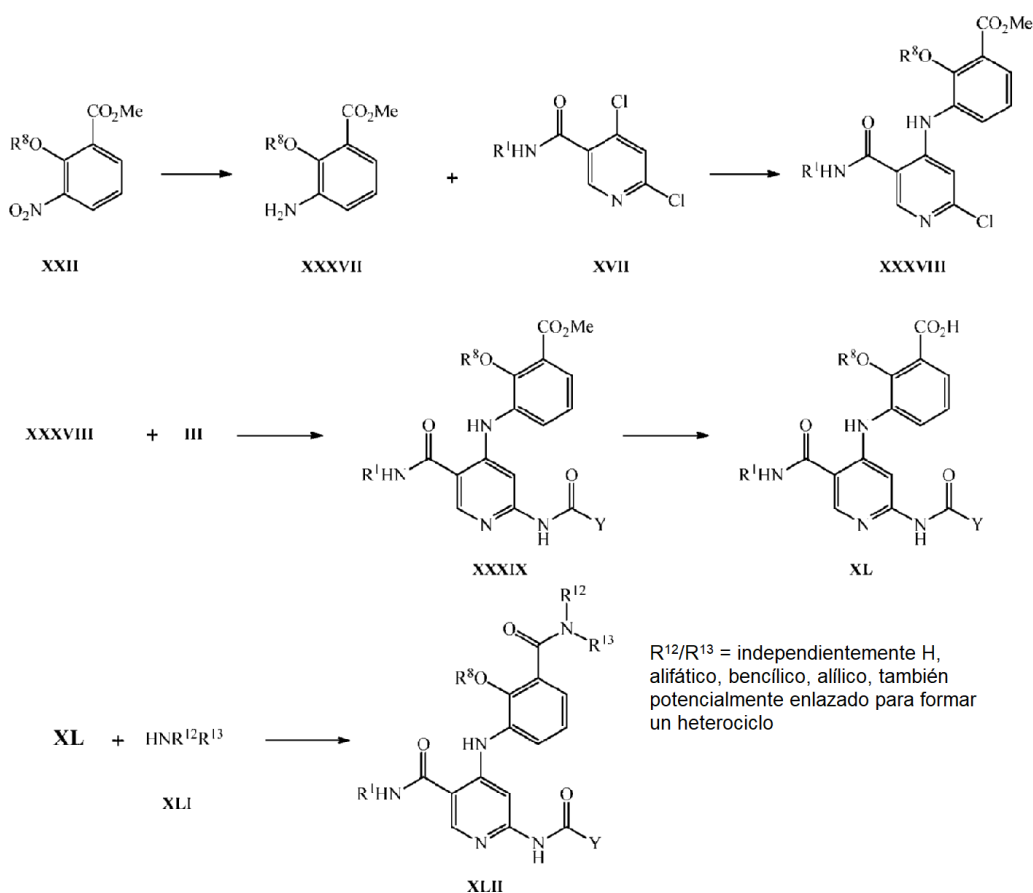


- 5 El esquema 9 ilustra cómo algunos heterociclos pueden construirse directamente a partir de la funcionalidad carbonilo para llegar a las anilinas IX sin el uso de una reacción de acoplamiento catalizada por un metal de transición. El XXI disponible comercialmente puede convertirse al éter XXII a través de las técnicas descritas en el Esquema 7, de manera similar, el XXIII puede convertirse a XXIV. XXII puede convertirse a la amida XXV
- 10 directamente usando amoniaco e hidróxido de amonio en metanol, o por medio de saponificación, se consigue usando una base acuosa con un codisolvente orgánico polar como tetrahidrofurano y un codisolvente de alcohol como metanol, y la formación de amida (descrita en Esquema 5). La amida XXV puede convertirse en un triazol a través de la formación de la amidina usando reactivos como *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal o *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, seguido de la exposición a hidrazina en presencia de ácido acético. Alternativamente, el tetrazol XXVII puede prepararse a partir de XXV por reacción con triazidoclorosilano (generado *in situ* a partir de tetraclorosilano y azida sódica, véase: El-Ahl, A-A.S. et al., Tetrahedron Lett., 38:1257-1260 (1997)). La hidrazida XXVIII puede convertirse en oxadiazol a través de una reacción de condensación con un ortoformiato u ortoacetato en condiciones térmicas o catalizadas por ácido, a menudo usando el ortoformiato/ortoacetato como disolvente. Alternativamente, la variante aceto de la hidrazida XXVIII puede convertirse en tiazol mediante la exposición a un reactivo de sulfonación como el reactivo de Lawesson y después la condensación en condiciones térmicas, normalmente en un disolvente aprótico polar, tal como el dioxano. La cetona XXIV puede convertirse en el pirazol XXXI por condensación con *N,N*-dimetilacetamida
- 15
- 20

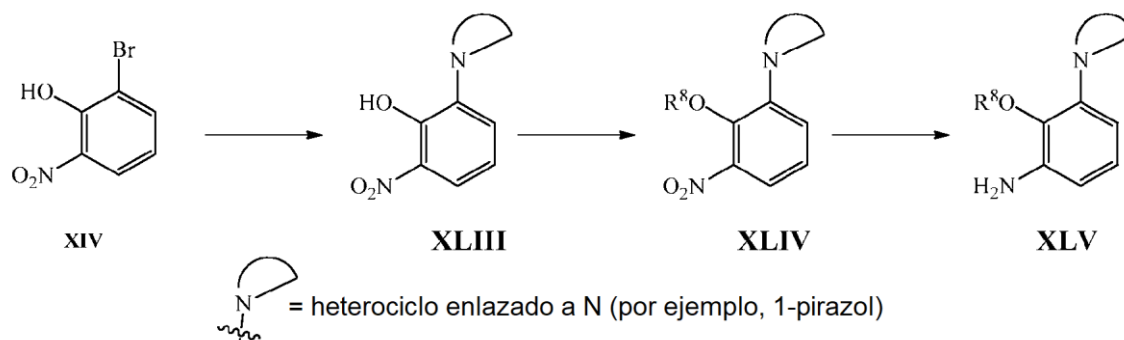
dimetil acetal o *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (o relacionada), seguido de reacción con hidracina en presencia de ácido acético. En los casos de **XXVI**, **XXVII** y **XXXI** el heterociclo puede además hacerse reaccionar con un electrófilo, tales como organohaluros, especies de epóxidos o carbonilo activado (en condiciones básicas que usan una base inorgánica, tal como carbonato potásico, una amina terciaria, tal como trietilamina o una base fuerte, tal como hidruro de sodio o con éteres de vinilo como etoxieteno (en condiciones ácidas). Otros electrófilos, tales como los haluros de sililo, también tendrían éxito, ya que serían potencialmente una *N*-arilación catalizada por paladio selectivo. Finalmente, los compuestos nitro pueden convertirse en la anilina **IX** mediante reducción usando condiciones similares a las descritas en el Esquema 7. Esta lista está lejos de ser una colección exhaustiva de los heterociclos disponibles a partir de manipulaciones de grupos funcionales comunes de restos carbonilo y sus derivados (tales como los cianuros) véase: Caron, S., Practical Synthetic Organic Chemistry, 609-647 (2011) y referencias de los mismos.

Esquema 10. Síntesis de tioanilinas **XXXVI**

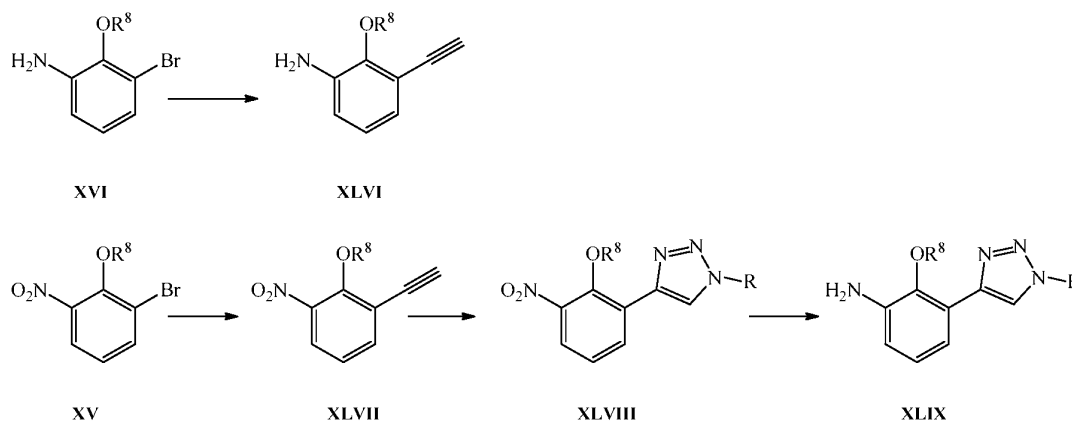
El Esquema 10 ilustra la síntesis de la variante tio de **IX**. Partiendo del ácido **XXXIII** disponible comercialmente, que puede convertirse en el éster mediante el calentamiento con metanol en presencia de un ácido prótico, así como por cualquier número de técnicas disponibles para la síntesis de ésteres a partir de ácidos, tal como la formación del haluro de ácido (descrito en el Esquema 5) seguido de reacción con metanol. El desplazamiento del cloruro para proporcionar **XXXV** puede conseguirse mediante la adición nucleofílica usando tiometóxido sódico. La conversión a la anilina funcionalizada **XXXVI** sigue las mismas técnicas ilustradas y descritas en el Esquema 9. Adicionalmente, el producto de sulfuro final puede oxidarse a la sulfona usando las condiciones de oxidación descritas en el Esquema 6.

Esquema 11. Síntesis de los compuestos **XLII** finales

El Esquema 11 ilustra otra forma del compuesto final I. En esta estrategia, la anilina **XXXVII** (hecha a través de la reducción del compuesto nitro **XXII** por analogía con el Esquema 7) se añade al dicloruro **VIII** usando las técnicas del Esquema 4. La conversión a **XXXIX** puede conseguirse usando las mismas técnicas descritas en el Esquema 1. La saponificación del éster metílico (**XXXIX**) para proporcionar el ácido **XL** se consigue normalmente en condiciones acuosas empleando una base soluble en agua fuerte, tal como hidróxido potásico, de litio o sódico usando tetrahidrofurano y un codisolvente de alcohol. El ácido **XL** se puede convertir en varios heterociclos usando las técnicas descritas en el Esquema 9, o se puede acoplar con una amina para generar la amida **XLII** como el producto final como se describe en el Esquema 5.

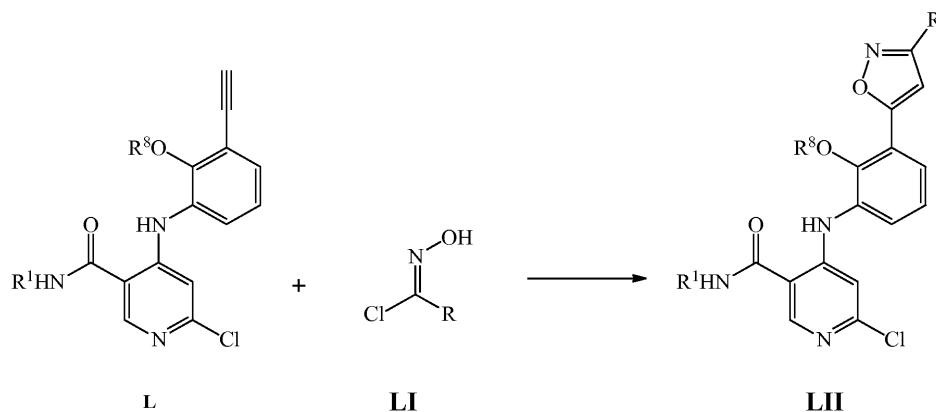
Esquema 12. Síntesis de anilinas **XLV** (variante de **IX**)

El esquema 12 ilustra otra variante de **IX**, en donde la anilina se ha sustituido con un heterociclo a través de un enlace carbono-nitrógeno. Partiendo de **XIV** disponible en el mercado, puede usarse una condensación de Ullmann (para una revisión decente véase: Mannier, F. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 48:6954-6971 (2009)). Esta reacción se realiza normalmente en presencia de una sal de cobre (tal como óxido de cobre (I)), una base inorgánica (tal como carbonato de cesio) y a menudo un ligando (aunque algunos solventes como el DMF pueden tomar el papel del ligando). El fenol **XLIII** puede convertirse al éter **XLIV** usando las condiciones del éter Williamson como se describe en el Esquema 7. La conversión a la anilina (**XLV**) se consigue mediante la reducción del grupo nitro como se describe en el Esquema 7.

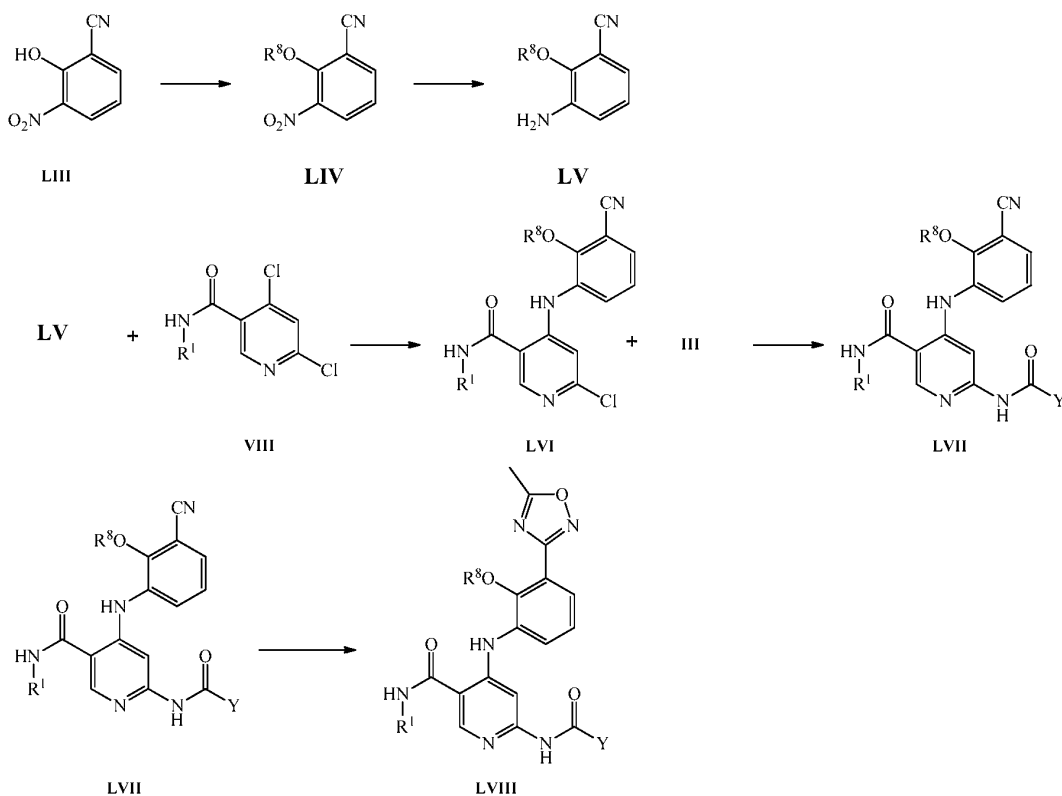
Esquema 13. Síntesis de anilinas **XLVI** y **XLIX** (variantes de **IX**)

El Esquema 13 describe la síntesis de anilinas **XLVI** y **XLIX**. Se puede usar un acoplamiento de Sonogashira de **XXVIII/XV** con etiniltrimetilsilano seguido de la retirada del grupo sililo usando una base suave (tal como carbonato potásico en un disolvente prótico como metanol) o una fuente de fluoruro (tal como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro potásico) para proporcionar los alquinos terminales **XLVI** y **XLVII**. El acoplamiento de Sonogashira se realiza usando un catalizador de paladio (tal como tetraquis trifenilfosfina paladio), un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre (I) y una base (normalmente una base de amina, tal como trietilamina o diisopropilamina) usando la base como disolvente o un disolvente polar, tal como dimetilformamida; sin embargo, se ha trabajado mucho para ejecutar la reacción con diferentes ligandos y aditivos e incluso en ausencia de catalizadores, véase: Chinchilla, R., Chem. Rev., 107:874-923 (2007); Chinchilla, R., Chem. Soc. Rev., 40:5084-5121 (2011). La anilina **XLVI** puede acoplarse a **VIII** como se describe en el Esquema 4 y después puede convertirse en el ligando diana I como se describe en el Esquema 1 o puede elaborarse más usando las técnicas descritas para **XLVIII** (a continuación). **XLVII** puede convertirse en el 1,2,3-triazol usando la cicloadición Huisgen (o "Química de clic"), Esta reacción se ejecuta entre un alquino y una azida usando un catalizador de cobre

(comúnmente sulfato de cobre (II)), un agente reductor (tal como ascorbato sódico), la reacción puede ejecutarse en varios disolventes/codisolventes, incluida el agua, alcohol *tert*-butílico, tetrahidrofurano y tolueno. Se ha realizado una gran cantidad de trabajo describiendo la variedad y versatilidad de esta cicloadición, para revisiones, véase: Kolb, H.C. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40:2004-2021 (2001) y Meldal, M. et al., *Chem. Rev.*, 108:2952-3015 (2008). Si la cicloadición de Huisgen se realiza con un grupo removible como el pivalato de metilo, este puede retirarse y el triazol se puede alquilar como se describe en el Esquema 9. De lo contrario, el grupo nitro puede reducirse como se describe en el Esquema 7 y **XLIX** puede llevarse a cabo para reaccionar con **VIII** como se describe en el Esquema 4.

Esquema 14. Síntesis de **LII**

El Esquema 14 ilustra la síntesis de los penúltimos compuestos **LII** (convertidos en ligandos diana usando los procedimientos de acoplamiento descritos en el Esquema 1). El intermedio **L** (preparado usando las técnicas descritas en el Esquema 13 y el Esquema 4) se puede convertir en el isoxazol **LII** usando una cicloadición [3+2] con un óxido de nitrilo (formado *in situ* a partir de un cloruro de N-hidroxiimidoilo y una base suave no nucleófila). La reacción puede ejecutarse térmicamente en disolventes apróticos (tal como el dicloroetano), pero trabajos recientes han descrito la utilidad de los catalizadores en la reacción, véase: Grecian, S. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47:8285-8287 (2008).

Esquema 15. Síntesis de **LVIII**

El Esquema 15 ilustra la síntesis de los compuestos diana **LVII** y **LVIII**. El **LIII** disponible comercialmente puede convertirse a la anilina **LV** siguiendo las estrategias descritas en el Esquema 7. La adición de **LV** a **VIII** sigue las técnicas descritas en el Esquema 4 para proporcionar **LVI**, que puede acoplarse con **III** siguiendo las estrategias descritas en el Esquema 1. La conversión del **LVII** que contiene ciano al oxadiazol **LVIII** puede conseguirse a través de la adición nucleofílica de hidroxilamina al cianuro, realizada en condiciones básicas normalmente en un solvente prótico polar como el agua o el alcohol, seguida de acilación y condensación con anhídrido acético, calentando el intermedio con anhídrido acético en un disolvente aprótico polar.

Ejemplos

La preparación de compuestos de Fórmula I e intermedios usados en la preparación de compuestos de Fórmula I, se puede realizar usando los procedimientos mostrados en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, sino que pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de Fórmula I. Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, en general, están disponibles en el mercado, o se informan en la bibliografía de Química, o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía de Química.

En los ejemplos dados, la expresión "se secó y se concentró" se refiere, en general, a un secado de una solución en un disolvente orgánico bien sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de la filtración y la eliminación del disolvente de la fracción filtrada (en general, bajo presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se está preparando). La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice previamente envasados usando un aparato de cromatografía a presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9,0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

NaHCO₃ (ac.) = solución acuosa saturada de bicarbonato sódico
 salmuera = solución acuosa saturada de cloruro sódico
 DCM = diclorometano
 DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina
 DMAP = 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 EDC = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida
 EtOAc = acetato de etilo
 HOAT = 1-hidroxí-7-azabenzotriazol
 HOBT = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
 ta = temperatura ambiente (en general, de aproximadamente 20-25 °C)
 TEA = trietilamina
 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 y compuestos de la invención. Todos los compuestos quirales en las tablas y esquemas son racémicos, a menos que se especifique lo contrario.

La cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa de fase inversa ("HPLC") se realizó 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 mezclas de metanol ("MeOH")/agua en presencia de ácido trifluoroacético al 0,1 % ("TFA").

Método de HPLC analítico empleado en la caracterización de ejemplos

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

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

Gradiente lineal del disolvente B del 0 al 100 % durante 4 minutos ("min"), con 1 minuto ("min") mantenido a B al 100 %.
 Visualización 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), 4,6 x 50 mm x 5 µm
 Fase móvil: (A) 10:90 de metanol:agua; (B) 90:10 de metanol:agua
 Tampón: TFA al 0,1 %
 Intervalo de gradiente: B al 0-100 %
 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: ELSD

Método C:

Columna: Waters SunFire C18, 4,6 x 50 mm x 5 µm
 Fase móvil: (A) 10:90 de metanol:agua; (B) 90:10 de metanol:agua
 Tampón: TFA al 0,1 %
 Intervalo de gradiente: B al 0-100 %
 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: ELSD

Método D:

Columna: PHENOMENEX® Luna C18(2), 4,6 x 50 mm x 5 µm
 Fase móvil: (A) 10:90 de metanol:agua; (B) 90:10 de metanol:agua
 Tampón: TFA al 0,1 %
 Intervalo de gradiente: B al 0-100 %
 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: ELSD

Método E:

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

Detección:

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

Método F:

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

Detección:

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

Método G:

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

Detección:

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

Método H:

Columna: (CLEM) Ascentis Express C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm
 Fase móvil: (A) 5:95 de acetonitrilo:agua; (B) 95:5 de acetonitrilo:agua
 Tampón: acetato amónico 10 mM
 Intervalo de gradiente: B al 0-100 %
 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⁺)

Método I:

Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 5 µm
 Fase móvil: (A) 5:95 de acetonitrilo:agua; (B) 95:5 de acetonitrilo:agua
 Tampón: TFA al 0,05 %
 Intervalo de gradiente: B al 0-100 %
 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⁺)

Método J:

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 %

ES 2 738 826 T3

Intervalo de gradiente: B al 2 %-98 % (0 a 1 min) B al 98 % (a 1,5 min) B al 98 %-2 % (a 1,6 min)
Tiempo de gradiente: 1,6 min
Caudal: 0,8 ml/min
Tiempo de análisis: 2,2 min

5

Detección:

Detector 1: UV a 254 nm

Detector 2: EM (IEN⁺)

10

Método K:

Columna: (CLEM) BEH C18, 3,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm

Fase móvil: (A) 5:95 de acetonitrilo:agua; (B) 95:5 de acetonitrilo:agua

15

Tampón: acetato amónico 10 mM

Intervalo de gradiente: B al 0-100 %

Tiempo de gradiente: 1,8 min

Caudal: 1,2 ml/min

Tiempo de análisis: 4 min

20

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: EM (IEN⁺)

25

Método L:

Columna: (CLEM) SunFire C18 2,1 x 30 mm, partículas de 2,5 µm

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

30

Tampón: TFA al 0,1 %

Intervalo de gradiente: B al 0-100 %

Tiempo de gradiente: 2 min

Caudal: 1 ml/min

Tiempo de análisis: 3 min

35

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: EM (IEN⁺)

40

Método M:

Columna: (CLEM) SunFire C18 2,1 x 30 mm, partículas de 3,5 µm

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

45

Tampón: TFA al 0,1 % Intervalo de gradiente: B al 0-100 %

Tiempo de gradiente: 4 min

Caudal: 1 ml/min

Tiempo de análisis: 5 min

50

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: EM (IEN⁺)

55

Método N:

Columna: YMC ProC18 ODS, 4,6 x 50 mm

Fase móvil: (A) 10:90 de MeOH:agua; (B) 90:10 de MeOH:agua

60

Tampón: H₃PO₄ al 0,2 %

Intervalo de gradiente: B al 0-100 %

Tiempo de gradiente: 4 min

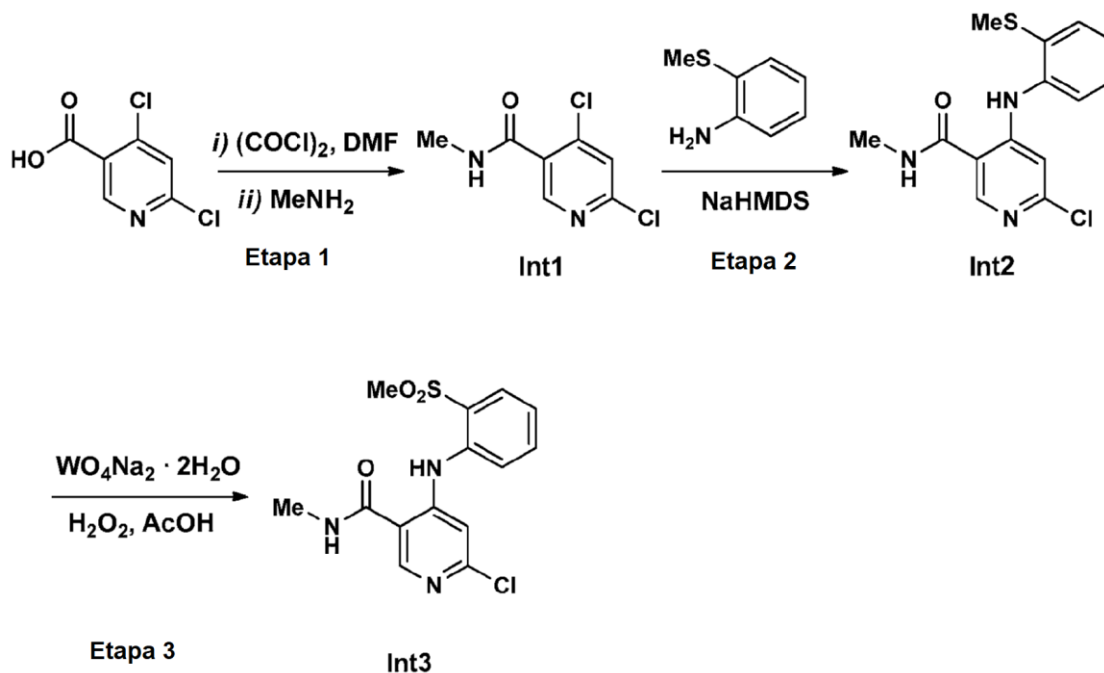
Caudal: 4 ml/min

Tiempo de análisis: 4 min

Detección: 220 nm

65

Preparación 1



5 Etapa 1

A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 4,6-dicloronicotínico (60 g, 313 mmol) se le añadió cloroformo (500 ml) y una sola gota de *N,N*-dimetilformamida (DMF). La reacción se enfrió a 0 °C y posteriormente se añadió cloruro de oxalilo (82 ml, 938 mmol) durante 5 minutos. La reacción se mantuvo a 0 °C durante una hora y después se concentró a presión reducida. El recipiente de reacción se recargó con cloroformo y se volvió a concentrar, esto se repitió una vez más, produciendo un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en cloroformo (500 ml) y se enfrió a 0 °C. Al recipiente de reacción enfriado se le añadió metilamina (2 M en THF, 390 ml, 780 mmol) de una manera gradual. Se mantuvo agitando a 0 °C durante 1 hora y después la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. El producto se extrajo con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (una solución acuosa saturada de cloruro sódico) y después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto (52 g) se combinó con otro lote de material en bruto (27 g) y después se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 40-50 % en éter de petróleo, proporcionando 73 g del producto Int1. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8,60 (m a, 1H), δ 8,47 (s, 1H), δ 7,89 (s, 1H), δ 2,78 (d, J = 4,6 Hz, 3H). Tiempo de retención de la CL 1,25 min [A]. Espectroscopia de masas ("EM") (E^+) m/z : 205 (MH $^+$).

Etapa 2

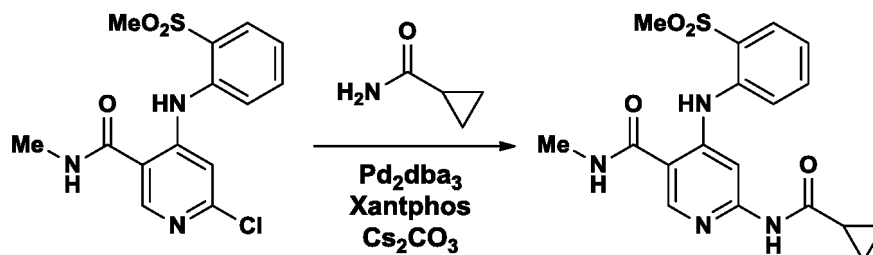
A una solución del Int1 (1,8 g, 8,78 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 68 ml) se le añadió 2-(metiltio)anilina (1,83 g, 13,2 mmol) seguido de una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS, 1 M en THF, 61 ml, 61 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se interrumpió con agua. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía automatizada (EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar Int2 (2,16 g, rendimiento del 80 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 - 7,22 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 2,80 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H). Tiempo de retención de CL 0,86 min [J]. EM (E^+) m/z : 308 (MH $^+$).

Etapa 3

Se suspendió el Int2 (900 mg, 2,92 mmol) en ácido acético (AcOH, 9,7 ml) y se añadieron posteriormente peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 6,0 ml, 58,5 mmol) y dihidrato de tungstato sódico (964 mg, 2,92 mmol). La reacción se completó después de 30 minutos y después 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 sódico acuoso saturado y una vez con agua. Después, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron con cromatografía automatizada sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 %/hexanos), produciendo el producto sulfona Int3. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 3H). Tiempo de

retención de CL 0,72 min [J]. EM (E+) m/z: 339 (MH+).

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)



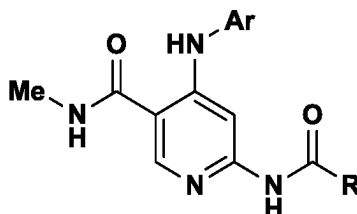
5

Int3

Se combinó ciclopropanocarboxamida (22,5 mg, 0,26 mmol) con Int3 (30 mg, 0,088 mmol). Al recipiente se le añadió dimetilacetamida (DMA, 0,6 ml) seguido de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd₂dba₃, 8,1 mg, 0,0088 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 10 mg, 0,018 mmol) y carbonato de cesio (115 mg, 0,35 mmol). Después, el recipiente se evacuó y se volvió a rellenar con nitrógeno tres veces y después se calentó a 145 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (EtOAc, ~250 ml). La solución se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y se purificó usando HPLC preparativa. El producto se recogió en forma de la sal TFA y después se disolvió en ~15 ml de agua, a esto se le añadió aprox. 100 ml de bicarbonato sódico saturado (NaHCO₃, solución acuosa) y se agitó durante 10 minutos. El producto se extrajo (x3) de la suspensión usando diclorometano (DCM), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se recogió para dar 16,3 mg de 1 (rendimiento del 48 %). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,98 (dc, J = 7,4, 4,0 Hz, 2H). Tiempo de retención de CL 1,11 min [E]. EM (E+) m/z: 389 (MH+).

20

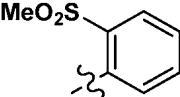
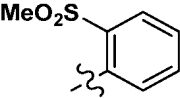
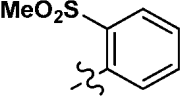
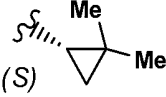
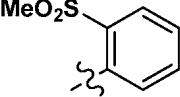
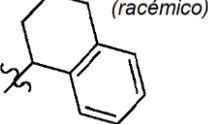
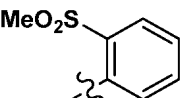
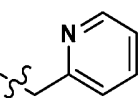
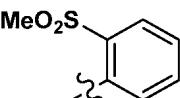
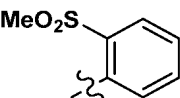
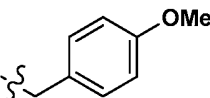
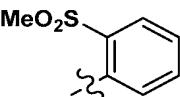
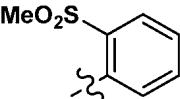
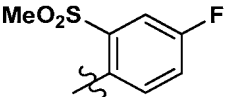
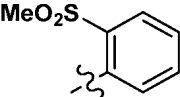
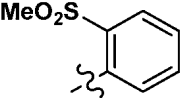
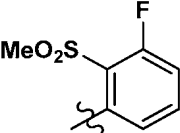
Los siguientes Ejemplos son Ejemplos de referencia y se prepararon de una manera similar al producto del Ejemplo 1



25

Ejemplo n.º	Ar	R	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
2			1,03 [E]	363
3			1,17 [E]	419
4			1,11 [E]	433
5			1,54 [E]	431

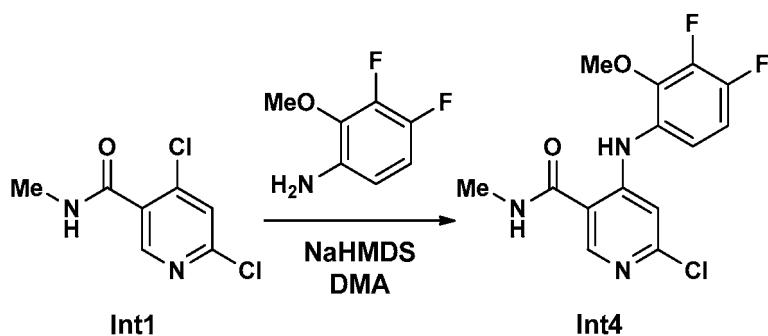
(continuación)

Ejemplo n.º	Ar	R	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
6			1,43 [E]	439
7			1,24 [E]	391
8			1,44 [E]	417
9			1,65 [E]	479
10			1,15 [E]	440
11			1,24 [E]	391
12			1,41 [E]	469
13			1,45 [E]	403
14			1,30 [E]	403
15			1,26 [E]	407
16			1,06 [E]	392
17			0,97 [E]	378
18			1,11 [E]	407

(continuación)

Ejemplo n.º	Ar	R	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
19			1,25 [E]	369
20			1,19 [E]	407
21			1,79 [E]	425
22			1,15 [E]	407

Preparación 2



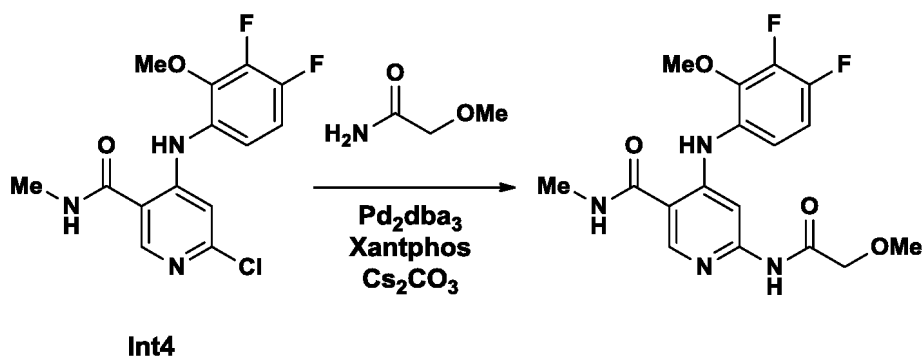
5

A una solución en agitación de Int1 (250 mg, 1,22 mmol) se le añadió 3,4-difluoro-2-metoxianilina (194 mg, 1,22 mmol) seguido de NaHMDS (1 M en THF, 8,5 ml, 8,5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se ejecutó durante dos horas y después se añadió HCl 1 N acuoso para ajustar el pH a ~5. La suspensión se retiró por filtración y se lavó con agua, el sólido residual se recogió en forma de un producto puro. El filtrado se extrajo con DCM, se lavó 3x con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía automatizada (EtOAc al 0 %-100 %/hexanos). Las fracciones puras se combinaron con el sólido recogido durante la filtración para proporcionar Int4 (400 mg, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,05 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,02 (ddd, J = 9,0, 5,2, 2,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (s a, 1H), 4,00 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 3H). Tiempo de retención de CL 0,90 min [J]. EM (E⁺) m/z: 328 (MH⁺).

10

15

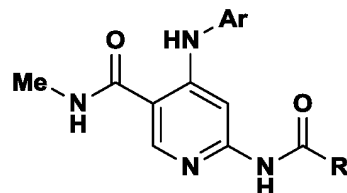
Ejemplo 23 (Ejemplo de referencia)



20 Se combinó 2-metoxiacetamida (37 mg, 0,42 mmol) con Int4 (100 mg, 0,305 mmol). Al recipiente se le añadió dimetilacetamida (1 ml) seguido de Pd₂dba₃ (27 mg, 0,030 mmol), Xantphos (35 mg, 0,061 mmol) y carbonato de

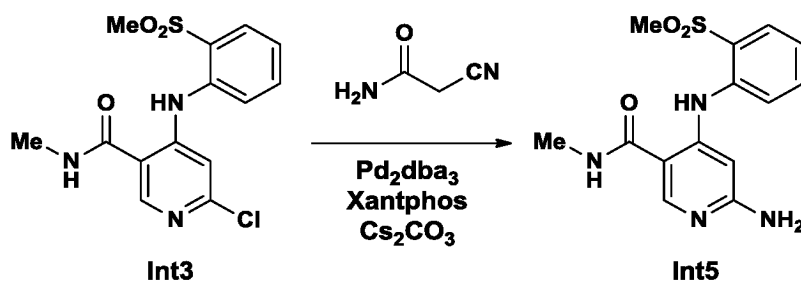
cesio (297 mg, 0,92 mmol). Después, el recipiente se evacuó y se volvió a rellenar con nitrógeno tres veces y después se calentó a 145 °C durante 2 horas. El producto en bruto se diluyó con DMF y se filtró, antes de purificarse usando HPLC preparativa proporcionando 28 mg (rendimiento del 24 %) de 23. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H). Tiempo de retención de CL 6,14 min [F]. EM (E+) m/z: 381 (MH+).

Los siguientes Ejemplos son Ejemplos de referencia y se prepararon de una manera similar al producto del Ejemplo 23

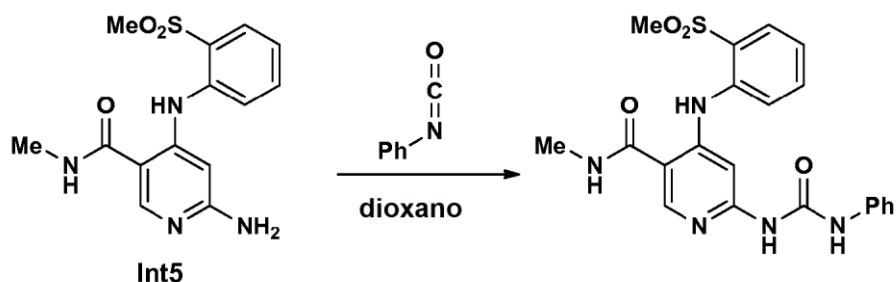


Ejemplo n.º	Ar	R	Tr (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
24			5,47 [F]	351
25			6,39 [F]	377
26			1,40 [E]	427

Preparación 3

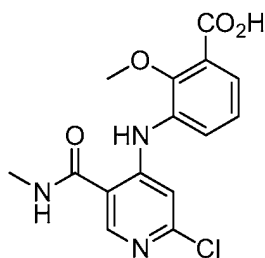


Se combinó 2-cianoacetamida (11 mg, 0,13 mmol) con Int3 (30 mg, 0,088 mmol). Al recipiente se le añadió dimetilacetamida (DMA, 0,6 ml) seguido de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd₂dba₃, 8,1 mg, 0,0088 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 10 mg, 0,018 mmol) y carbonato de cesio (58 mg, 0,18 mmol). Después, el recipiente se evacuó y se volvió a rellenar con nitrógeno tres veces y después se calentó a 145 °C durante 1 hora. El producto deseado no se formó; sin embargo, se observó Int5 por CLEM y posteriormente se recogió enfriando la mezcla de reacción a temperatura ambiente, absorbiendo la solución en bruto sobre sílice y purificándose por cromatografía automatizada (MeOH al 0-100 %/DCM). Tiempo de retención de CL 0,55 min [J]. EM (E+) m/z: 321 (MH+).

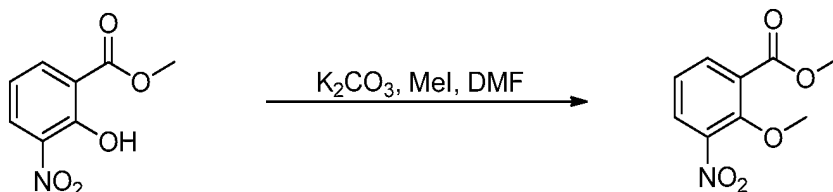
Ejemplo 27 (Ejemplo de referencia)

- 5 Se combinó Int5 (40 mg, 0,125 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) con isocianatobenceno (15 mg, 0,125 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La solución en bruto se diluyó con DMF, se filtró y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar 27 (15,8 mg, 27 %). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,46 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,35 (dt, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 7,19 (s a, 1H), 7,07 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,95 (s, 3H). Tiempo de retención de CL 1,39 min [E].
- 10 EM (E+) m/z: 440 (MH+).

Preparación 4

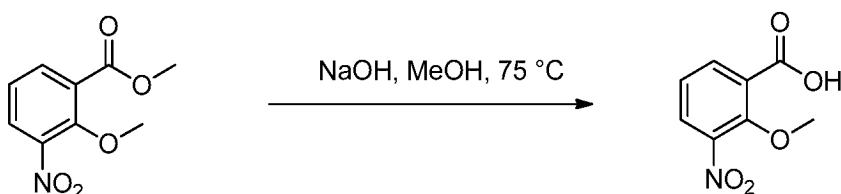


- 15 Etapa 1



- 20 A una solución de 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (10 g, 50,7 mmol) en DMF (100 ml) a ta se le añadió carbonato potásico (14,02 g, 101 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo (6,34 ml, 101 mmol) y la mezcla resultante de color naranja se calentó a 60 °C durante 1 h. El análisis CLEM en este momento una conversión completa y limpia a un producto principal consistente con el producto esperado (MH observado 212). Se dejó enfriar a ta y se añadió hielo picado (~100 ml) seguido de agua hasta un volumen total de ~400 ml, lo que hace que un sólido de
- 25 color amarillo satisfactorio se cristalice de la solución. Se agitó durante unos minutos para dar una buena suspensión y después se recogió el sólido por filtración al vacío y el sólido inicialmente resultante se enjuagó con agua adicional (~100 ml) hasta que todo el color amarillo se enjuagó en el filtrado dando un sólido casi blanco en el embudo. El sólido parcialmente secado al aire en embudo se transfirió después a un matraz de fondo redondo y se secó adicionalmente al vacío durante la noche para proporcionar 10,5 g (98 %) de un sólido de color amarillo como 2-
- 30 hidrox-3-nitrobenzoato de metilo. CLEM MH+ 212.

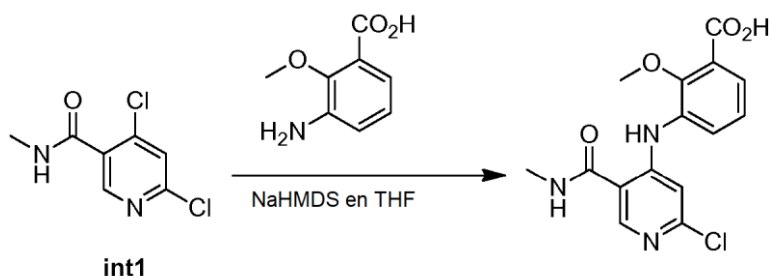
Etapa 2



- 35

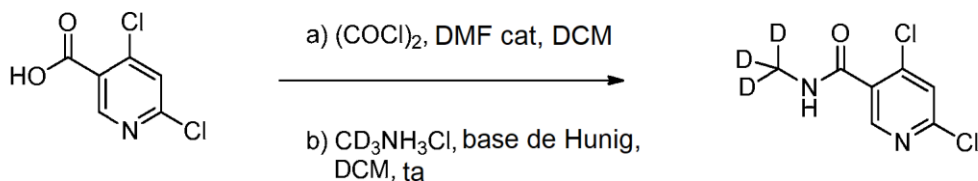
Se disolvió 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (2,85 g, 13,50 mmol) en metanol caliente (10 ml) a 75 °C para hacer una solución transparente y se añadió gota a gota hidróxido sódico ac. 1 N (28,3 ml, 28,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 15 min después de lo cual, el análisis de HPLC indicó la conversión completa a un producto más polar. La reacción se enfrió a ta, se concentró para retirar el metanol y la solución acuosa resultante se enfrió en un baño de hielo y se hizo ácida mediante la adición gota a gota de HCl 1 M (40 ml) hasta que el pH fue ~1. El sólido precipitado resultante se recogió por filtración, se enjuagó con agua y se secó en el filtro para proporcionar el producto ácido 2-metoxi-3-nitrobenzoico (2,48 g, 12,58 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. HPLC (método N) TR = 1,57 min.

10 Etapa 3



Se disolvieron 4,6-dicloro-N-metilnicotinamida (Int1, 150 mg, 0,732 mmol) y ácido 3-amino-2-metoxibenzoico (159 mg, 0,951 mmol) en DMA (2 ml) y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M en THF) (2,93 ml, 2,93 mmol) mediante una jeringa a ta durante ~5 min causando una ligera exotermia. Se dejó agitar la reacción a ta durante 30 min y después se añadió hielo triturado para interrumpir la reacción. Después de agitar durante ~30 min, el pH de la mezcla se ajustó con HCl 1 N ac. a ~1 y el sólido resultante que se había precipitado se recogió por filtración al vacío, se enjuagó con agua y se secó en el filtro para proporcionar la Preparación 4, ácido 3-((2-cloro-5-(metilcarbamoyl)piridin-4-il)amino)-2-metoxibenzoico (156 mg, 0,465 mmol, rendimiento del 63,5 %), en forma de un sólido de color castaño. HPLC TR (método N) = 2,57 min. CLEM MH+ 336,1.

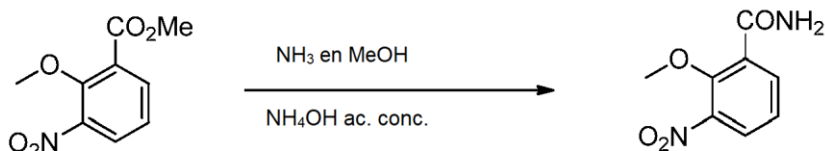
Preparación 5



A una suspensión de ácido 4,6-dicloronicotínico (3 g, 15,63 mmol) en diclorometano (90 ml) a ta se le añadió cloruro de oxalilo (1,778 ml, 20,31 mmol) seguido de 3 gotas de DMF causando algo de efervescencia. Se dejó agitar la mezcla a ta durante ~1,5 h momento en el cual la mezcla se convirtió en una solución casi transparente. Se retiró una pequeña parte alícuota, se concentró a sequedad y se disolvió en MeOH y se analizó mediante CLEM que indicaba la conversión completa del material de partida ácido para proporcionar el éster metílico que indicaba que había tenido lugar la conversión completa del ácido al cloruro de ácido deseado. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en dicloroetano (~20 ml) y se volvió a concentrar y el proceso se repitió para asegurar la retirada completa del exceso de cloruro de oxalilo. El cloruro de ácido bruto resultante se disolvió en diclorometano (~100 ml) y se añadió cloruro de metil-d3-amonio (1,433 g, 20,31 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo, después de lo cual se añadió gota a gota base de Hunig (8,19 ml, 46,9 mmol) a través de una jeringa. Después de que la adición se completara, se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó. Después de agitar durante una noche a ta, el análisis CLEM indicó una conversión completa y limpia al producto de CD3-amida deseado (observado MH+ 208). La mezcla se diluyó con diclorometano (~100 ml) y se lavó con HCl ac. 1 N (3 x 100 ml), después con salmuera antes de secarse sobre sulfato sódico anhidro, decantándose y concentrándose al vacío. Esto proporcionó 2,7 g de un sólido de color blanquecino que se purificó por cromatografía ultrarrápida preparativa sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos como eluyente. Las fracciones que contenían el producto activo uv principal se recogieron y se concentraron a vacío para proporcionar 2,42 g (74 %) de un sólido de color blanco como el producto puro (Preparación 5). CLEM MH+ 209,2.

Preparación 6

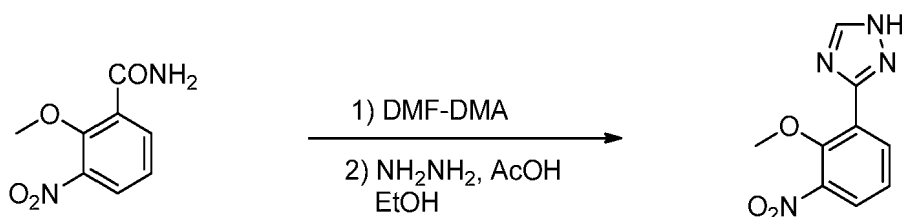
Etapa 1



5

Se disolvió 2-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo (de la Etapa 1 en la Preparación 4, 11 g, 52,1 mmol) en una solución fría de amoníaco en metanol (7 N, 250 ml) y se añadió hidróxido de amonio acuoso conc. (100 ml). El matraz se tapó y la solución resultante se dejó agitar suavemente a ta durante la noche (~17 h). El análisis CLEM indicó la conversión completa a un producto más polar consistente con el producto de amida deseado (observado MH^+ 197). La mezcla de reacción se concentró en el rotavapor usando un baño de agua ligeramente caliente para producir una suspensión acuosa del producto. Esta suspensión se diluyó con más agua (~300 ml) y se sonicó brevemente después el sólido se recogió por filtración al vacío y el sólido resultante de color amarillo se aclaró con más agua (~100 ml). El sólido se secó al aire en el embudo durante varias horas y después al vacío para proporcionar 7,12 g de un sólido de color amarillo como el producto puro 2-metoxi-3-nitrobenzamida. Se obtuvo una segunda cosecha de producto extrayendo el filtrado con EtOAc (3 x 100 ml) y después lavando los extractos con salmuera, secándose sobre sulfato sódico anhidro, decantando y concentrando al vacío para proporcionar 1,67 g de producto adicional en forma de un sólido de color amarillo (86 % rendimiento combinado global). CLEM observada MH^+ 197.

20 Etapa 2

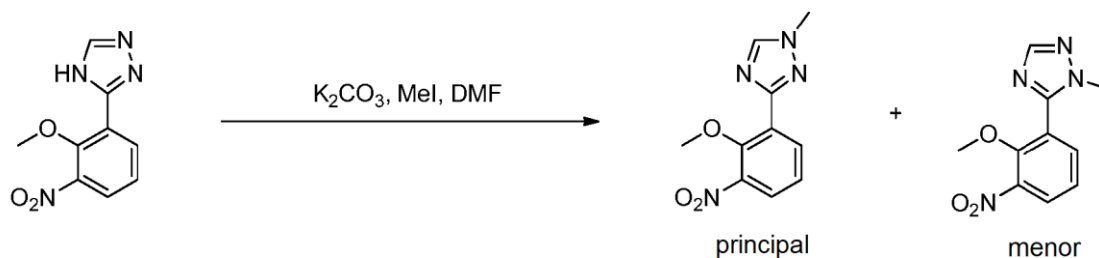


Se suspendió 2-metoxi-3-nitrobenzamida de la Etapa 1 (7,1 g, 36,2 mmol) en DMF-DMA (48,5 ml, 362 mmol) y la mezcla se calentó a 95°C dando una solución de color amarillo pálido, transparente. Después del calentamiento durante ~30 min a esta temp. la CLEM indicó casi la conversión completa del material de partida para proporcionar un componente polar ligeramente menos como el componente principal que tiene un MH^+ aparente de 225 que era consistente con el producto formulado como un intermedio esperado de la reacción de DMF-DMA . La reacción se enfrió y se concentró en el rotavapor y el aceite resultante de color amarillo se destiló azeotrópicamente 2x con DCE (porciones de 40 ml) para asegurar la retirada completa de cualquier DMF-DMA residual. El aceite en bruto así obtenido se disolvió inmediatamente en 35 ml de etanol y se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

En un matraz separado, se preparó una mezcla de etanol (150 ml) y AcOH (35 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Una vez refrigerada, se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (17,59 ml, 362 mmol). En este momento, la solución que contenía el aducto de DMF-DMA en bruto del sustrato preparado anteriormente se transfirió gota a gota durante ~15 min a través de una cánula a la mezcla previamente enfriada con hielo bien agitada que contenía la hidrazina. Durante la adición, se formó un sólido de color amarillo pálido en la solución. Después de que la adición se completara, la mezcla resultante turbia de color amarillo se dejó calentar a ta y se agitó durante ~4 h. El análisis CLEM en este momento mostró principalmente el triazol deseado como el producto principal (observado MH^+ 221). La mezcla de reacción en este momento se concentró en el rotavapor para retirar algo del etanol, se diluyó con agua adicional y se filtró para recoger el sólido. El sólido se lavó con porciones adicionales de agua, se secó al aire en el embudo, después al vacío para proporcionar 5,5 g (69 %) de un sólido de color amarillo pálido como el producto deseado. CLEM observada MH^+ 221.

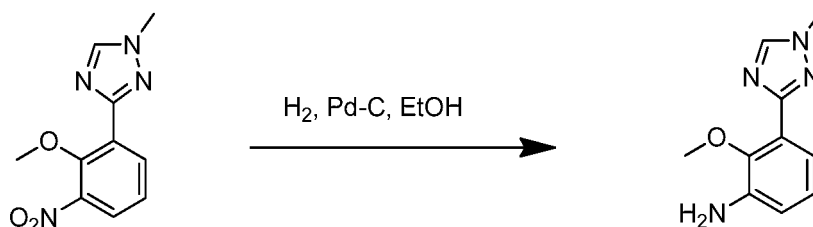
45

Etapa 3



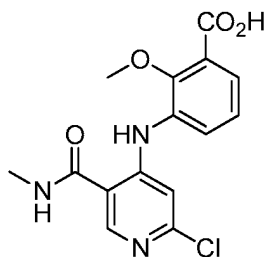
- 5 Se disolvió 3-(2-metoxi-3-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol de la Etapa 2 (2,23 g, 10,13 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió carbonato potásico (4,20 g, 30,4 mmol). Después de enfriar la mezcla resultante en un baño de hielo, se añadió lentamente gota a gota una solución de yodometano (0,855 ml, 13,67 mmol) en DMF (5 ml) mediante una jeringa durante 2 min. Después de que se completara la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de agitar a ta durante ~4 h, el análisis CLEM indicó la conversión completa y limpia de la
- 10 mezcla regioisomérica de productos en proporción ~2:1, respectivamente. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con agua (~50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y los extractos combinados se lavaron con LiCl ac. al 10 % (2 x 20 ml), agua (20 ml) después con salmuera antes de concentrarse para proporcionar 2,17 g (91 %) de un aceite de color amarillo como el producto en bruto que solidificó hasta un sólido de color amarillo después de un periodo de reposo. El análisis CLEM indicó un producto relativamente puro como una mezcla de
- 15 regioisómeros (~2:1). CLEM observada MH+ 235. Este material en bruto se combinó con otro baño de producto en bruto adicional (~0,45 g) a partir de una reacción similar previa y el material se purificó por cromatografía SFC para resolver los isómeros (Condiciones: columna = Chiral IC 3x25 cm, 5 µm; temp. de columna = 35 °C; caudal = 200 ml/min; fase móvil = CO₂/MeOH = 80/20; programa de inyección = apilado (2,3 min/ciclo), 2,5 ml/por inyección; conc. muestra (mg/ml): 60 mg/ ml; detector de longitud de onda = 220 nm) para proporcionar 1,87 g (65 %) del
- 20 isómero principal en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM MH+ 235. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 4

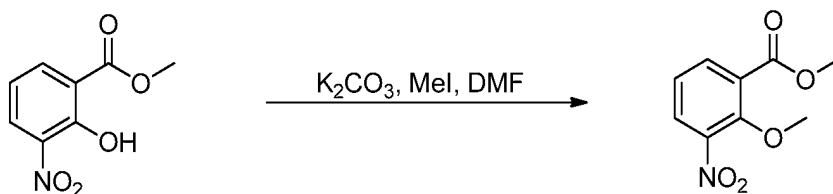


- Una solución de 3-(2-metoxi-3-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol de la Etapa 3 (1,87 g, 7,98 mmol) se disolvió en etanol (50 ml) y la solución se roció con nitrógeno durante unos minutos antes de añadir Pd al 5 %-C (0,850 g, 0,399 mmol) seguido de rociar con atmósfera de hidrógeno de un globo durante unos minutos, después se dejó agitar la mezcla en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h a ta. El análisis CLEM en este momento indicó la conversión completa y limpia del material de partida para proporcionar un único producto más polar consistente con el producto de anilina esperado (observado MH+ 205). Después, la mezcla se roció con nitrógeno para desactivar el catalizador y la mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE® que se lavó con cantidades adicionales de EtOH y el filtrado incoloro transparente resultante que contenía el producto se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro. Este material se destiló azeotrópicamente con dos porciones de tolueno seco (~25 ml cada una) para proporcionar un sólido de color blanquecino que además se secó al vacío para proporcionar 1,5 g (92 %) de un sólido de color blanco que fluye libremente como el producto puro. CLEM MH+ de 205. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,54 - 8,41 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Preparación 7



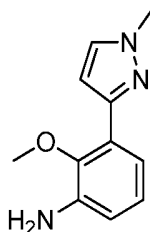
5 Etapa 1



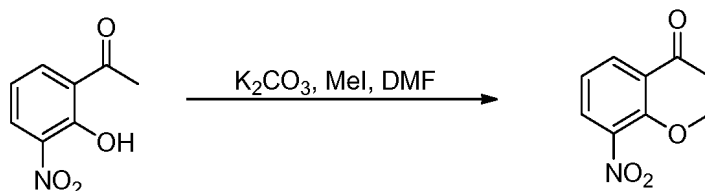
10 A una solución de 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (10 g, 50,7 mmol) en DMF (100 ml) a ta se le añadió carbonato potásico (14,02 g, 101 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo (6,34 ml, 101 mmol) y la mezcla resultante de color naranja se calentó a 60 °C durante 1 h. El análisis CLEM en este momento una conversión completa y limpia a un producto principal consistente con el producto esperado (MH observado 212). Se dejó enfriar a ta y se añadió hielo picado (~100 ml) seguido de agua hasta un volumen total de ~400 ml, lo que hace que un sólido de color amarillo satisfactorio se cristalice de la solución. Se agitó durante unos minutos para dar una buena suspensión y después se recogió el sólido por filtración al vacío y el sólido inicialmente resultante se enjuagó con agua adicional (~100 ml) hasta que todo el color amarillo se enjuagó en el filtrado dando un sólido casi blanco en el embudo. El sólido parcialmente secado al aire en embudo se transfirió después a un matraz de fondo redondo y se secó adicionalmente al vacío durante la noche para proporcionar 10,5 g (98 %) de un sólido de color amarillo como 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo. CLEM MH+ 212.

20

Preparación 8



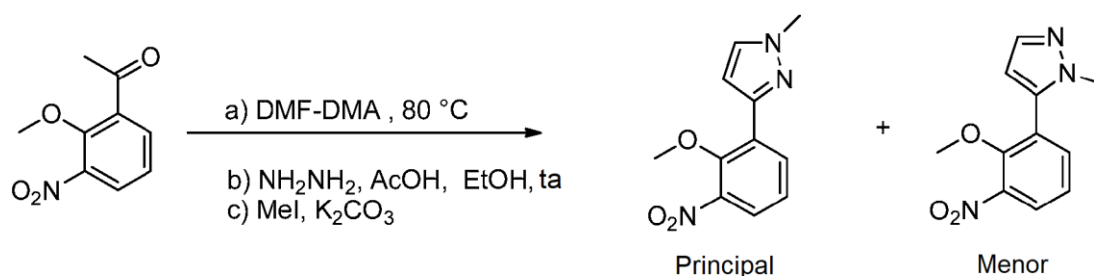
25 Etapa 1



30 Una suspensión de 1-(2-hidroxi-3-nitrofenil)etanona (1,00 g, 5,52 mmol) y carbonato potásico (3,05 g, 22,08 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a ta durante 30 min, después, se añadió gota a gota yodometano (1,338 ml, 16,56 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante una noche. La CLEM indicó que quedaba algo de material de partida sin reaccionar, por lo tanto, se añadió yodometano adicional (1,338 ml, 16,56 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 días. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua para dar una solución seguido del ajuste del pH con HCl 1 N a ~7. La solución resultante se extrajo con EtOAc (80 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidrido, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto, 1-(2-metoxi-3-nitrofenil)etanona (1,05 g, 5,38 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color castaño. HPLC (método N) TR = 1,86 min.

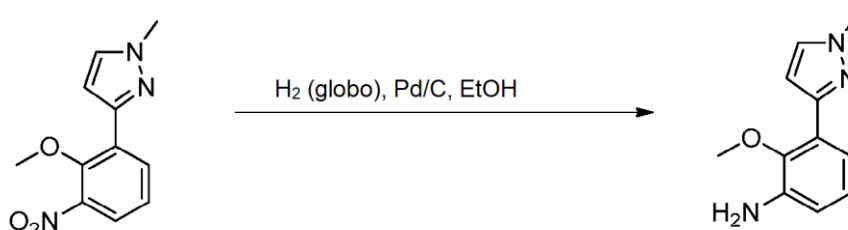
35

Etapa 2



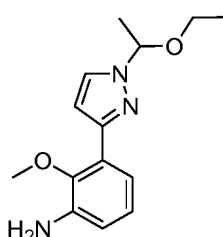
- 5 Una suspensión de 1-(2-metoxi-3-nitrofenil)etanona (450 mg, 2,306 mmol) en DMF-DMA (8,148 g, 68,4 mmol) se calentó a 80 °C usando una solución transparente. Después de agitar a esta temperatura durante ~30 min, la reacción se enfrió, se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con agua (3x), después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar aceite de color castaño como el intermedio en bruto (432 mg). A este material se le añadió etanol (4,0 ml) para hacer una solución homogénea de color castaño y seguido de enfriamiento en un baño de hielo. En este momento, se añadió gota a gota lentamente hidrato de hidrazina (0,217 ml, 6,92 mmol) mediante una jeringa con buena agitación. Después de que la adición se completara, la reacción se dejó calentar a ta, después se calentó a 80 °C durante 1 h, después se enfrió a ta y se dejó agitar a ta durante una noche. La mezcla resultante se concentró para retirar el etanol, se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con agua 3 veces, después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar un semisólido de color castaño como el intermedio de pirazol en bruto. A este intermedio se le añadieron 4 ml de acetona y carbonato potásico (956 mg, 6,92 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 10 min antes de añadirse yodometano (0,577 ml, 9,22 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con agua (3x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar aceite de color castaño como el producto en bruto.
- 10 Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando mezclas de hexanos/EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el componente activo uv principal se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 155 mg (rendimiento global del 29 %) de un aceite de color castaño que se determinó que era el producto deseado como una mezcla de regioisómeros (~4-5: 1). HPLC (método N) TR = 2,50 min (regioisómeros sin resolver). CLEM (m+1) = 235. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,07 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).
- 25

Etapa 3

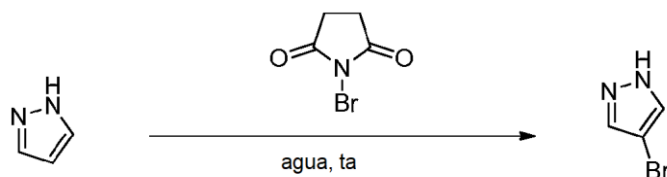


- 30 A una solución transparente del producto de la Etapa 2 (0,15 g, 0,643 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10 % en carbono) (0,021 g, 0,019 mmol). El matraz se evacuó y se suministró con gas hidrógeno de un globo durante 3 h. El globo de hidrógeno se retiró y la reacción se aclaró con nitrógeno, se añadieron 50 ml de EtOH y la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina (120 mg, 0,590 mmol, rendimiento del 92 %) como la Preparación 8 que contenía ~20 % de un regioisómero menor. HPLC (método N) TR = 0,96 min. (principal) y 1,12 min (menor). CLEM (m+1) = 204.
- 35

Preparación 9

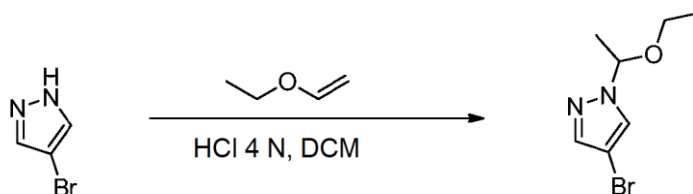


Etapa 1



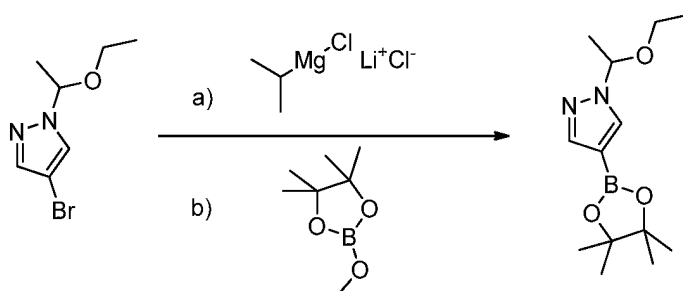
- 5 A una suspensión de 1H-pirazol (10 g, 147 mmol) en agua (150 ml) a ta se le añadió NBS (26,1 g, 147 mmol) en una porción (precaución: exotérmica) y la mezcla se volvió de color blanco lechoso y se dejó en agitación a ta durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado, 4-bromo-1H-pirazol (21,5 g, 146 mmol, rendimiento del 100 %)
- 10 como un aceite inicial que solidificó después de un periodo de reposo. HPLC (método N) TR = 0,87 min.

Etapa 2



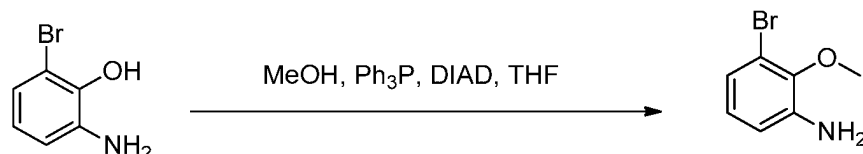
- 15 A una solución de 4-bromo-1H-pirazol de la Etapa 1 (21,6 g, 147 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió una solución de HCl (4 N en dioxano) (2,204 ml, 8,82 mmol) y etoxieteno (12,72 g, 176 mmol). Después de agitar esta mezcla a ta durante 30 min, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ acuoso (30 ml), se agitó a ta durante 1 h y las dos capas obtenidas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 28 g del producto en bruto. Este material se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida usando mezclas de hexanos/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían el producto activo uv principal se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar 13,2 g (41 %) de un aceite transparente como el producto deseado. HPLC (método N) TR = 2,34 min. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,48 (c, J = 5,9 Hz, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 3,35 (dc, J = 9,5, 7,0 Hz, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 3H),
- 20
- 25 1,21 - 1,12 (m, 3H).

Etapa 3



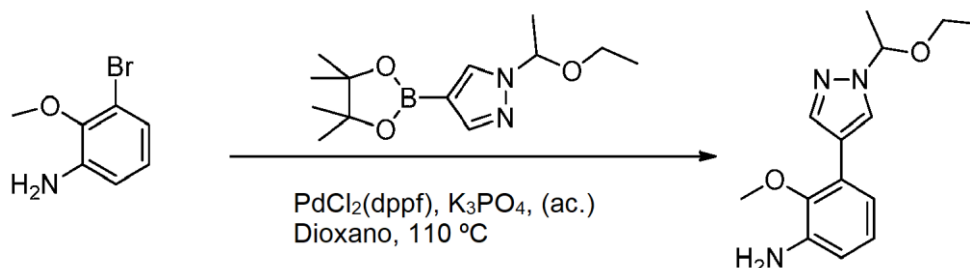
- 30 A un vial secado en horno se le cargó una solución de un complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,0 M en THF) (6,32 ml, 8,22 mmol) a ta, y se añadió gota a gota 4-bromo-1-(1-etoxietil)-1H-pirazol de la Etapa 2 (1,00 g, 4,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después, la solución obtenida se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,731 g, 10,95 mmol) mediante una
- 35 jeringa. Después de que la adición se completara, la reacción se dejó calentar lentamente a ta y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió en este momento mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. (15 ml) que causó la formación de un precipitado de color blanco. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con hexanos (140 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico ac. sat., salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 1,20 g (99 %) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,55 (c, J = 5,9 Hz, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,37 - 3,25 (m, 1H), 1,67 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,37 - 1,30 (m, 12H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
- 40

Etapa 4



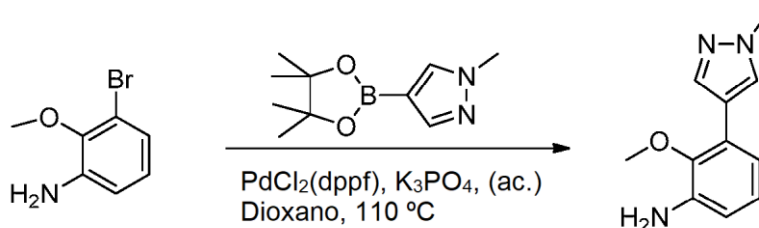
- 5 A una suspensión de 2-amino-6-bromofenol (4,00 g, 21,27 mmol) en metanol (2,152 ml, 53,2 mmol) y THF (10 ml) a ta se le añadió trifenilfosfina (11,16 g, 42,5 mmol). Después de agitar durante unos pocos minutos, después, se añadió gota a gota DIAD (12,41 ml, 63,8 mmol) mediante una jeringa durante ~5 min. (exotérmica). Después de que la adición se completara, la reacción que se había calentado debido a la reacción exotérmica se dejó agitar a ta durante ~1 h. La mezcla resultante se concentró después para retirar los compuestos volátiles y el residuo resultante
- 10 se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían el producto activo uv principal se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar 2,35 g (55 %) de un aceite de color pardo como el producto deseado. HPLC (método N) TR = 1,33 min. CLEM MH+ 202/204 (patrón de isótopo de bromuro observado).

15 Etapa 5



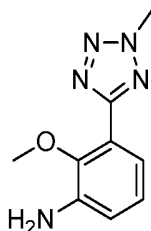
- 20 A un vial de reacción cargado con 3-bromo-2-metoxianilina de la Etapa 4 (0,30 g, 1,485 mmol) y 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de la Etapa 3 (0,435 g, 1,633 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió fosfato potásico acuoso (2,0 M) (1,485 ml, 2,97 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó burbujando argón a través de la mezcla durante ~5 min. Después, se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,033 g, 0,045 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h, después se enfrió a ta. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color negro como la mezcla del producto en bruto. Este material se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida usando mezclas de disolvente de hexanos/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían el componente activo uv principal se recogieron y se combinaron, después se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado, la Preparación 9 (355 mg, 1,358 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. HPLC (método N) TR = 1,58 min. CLEM (m+1) = 262,1.
- 25
- 30

Preparación 10

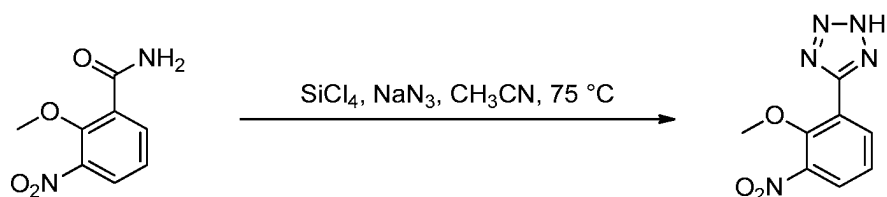


- 35 A un vial de reacción cargado con 3-bromo-2-metoxianilina (de la Etapa 4 de la Preparación 9, 1,12 g, 5,54 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,499 g, 7,21 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió fosfato potásico acuoso (2,0 M) (5,54 ml, 11,09 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó burbujando argón a través de la mezcla durante ~5 min. Después, se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,122 g, 0,166 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar aceite de color castaño como la mezcla del producto en bruto. Este material se purificó por gel de sílice cromatografía ultrarrápida usando mezclas de hexanos/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogieron, se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,87 g (77 %) del producto deseado (Preparación 10) en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. HPLC (método N) = 0,89 min. CLEM MH+ 204,1.
- 40

Preparación 11

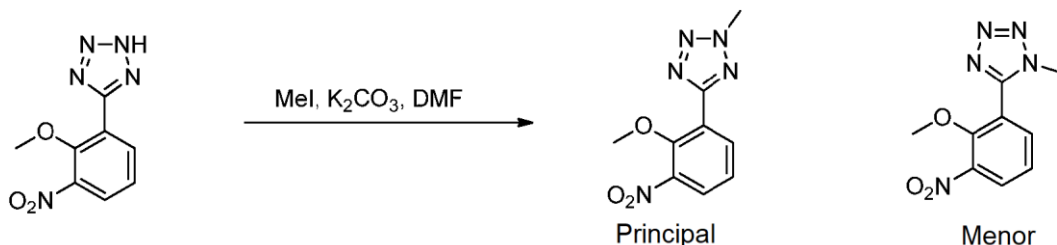


5 Etapa 1



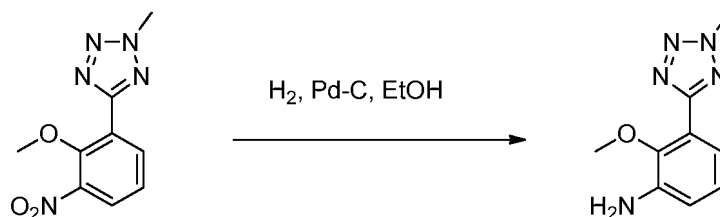
- Se suspendió azida sódica (1,193 g, 18,35 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) a ta y se añadió tetracloruro de silicio (0,772 ml, 6,73 mmol) causando que la mezcla de reacción se volviese de color blanco lechoso. En este momento, se añadió 2-metoxi-3-nitrobenzamida de la Etapa 1 de la Preparación 6 (1,20 g, 6,12 mmol) en forma de sólido y la mezcla se calentó a 75 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a ta, se añadió agua (50 ml) para dar una suspensión que se sonicó y el sólido resultante que se había formado se recogió por filtración al vacío, se enjuagó con agua y se secó en el filtró para proporcionar el producto, 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-2H-tetrazol (1,20 g, 5,43 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo. HPLC (método N) TR = 1,57 min. CLEM MH+ 222,1.

Etapa 2



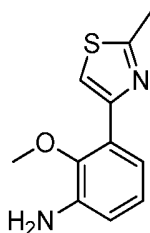
- A una solución de 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-2H-tetrazol de la Etapa 1 (1,20 g, 5,43 mmol) en DMF (6,0 ml) se le añadió yodometano (0,679 ml, 10,85 mmol) en 1 ml de DMF y la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con agua (~100 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con LiCl ac. al 10 % (2 x 40 ml), agua (40 ml) después con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidrido antes de concentrarse para proporcionar 1,30 g de un aceite de color amarillo como el producto en bruto como una mezcla de regioisómeros (~2:1) mediante análisis HPLC. Para resolver los isómeros, este material se purificó por cromatografía SFC usando las condiciones - Columna: Cell 45x25 cm, 5 µm; Temp. de columna 40 °C; Caudal: 200 ml/min; Fase móvil: CO2/MEOH=80/20; Programe de inyección: Apilado (2,5 min/ciclo), 3,5 ml/por inyección; Conc. muestra (mg/ml): 30 mg/ml; Longitud de onda del detector: 220 nm. Esto proporcionó 0,735 g (58 %) de un sólido de color castaño que se asignó como el isómero principal 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-2-metil-2H-tetrazol y 0,334 g (26 %) de un sólido de color castaño que se asignó como el isómero menor 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-1-metil-1H-tetrazol. Isómero principal: HPLC (método N) TR = 2,14 min. CLEM MH+ 236,1. Isómero menor: HPLC (método N) TR = 1,57 min. CLEM MH+ 236,1.

Etapa 3

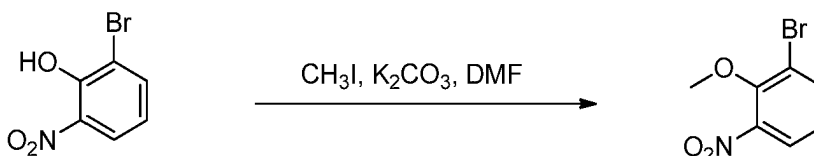


- 5 Una solución de 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-2-metil-2H-tetrazol de la Etapa 2 (0,73 g, 3,10 mmol) en EtOH (20 ml) se roció con nitrógeno durante unos pocos minutos antes de añadir Pd al 5 %-C (0,165 g, 0,155 mmol) seguido de rociado con hidrógeno de un globo durante unos minutos, después se dejó agitar la mezcla en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h a ta. El análisis CLEM en este momento indicó la conversión completa y limpia del material de partida para proporcionar un único producto más polar consistente con el producto de anilina esperado (observado MH+ 206). Después, la mezcla se roció con nitrógeno para desactivar el catalizador y la mezcla se filtró a través de filtro millipore de 45 μ que se lavó con cantidades adicionales de EtOH y el filtrado incoloro transparente resultante que contenía el producto se concentró al vacío para proporcionar un aceite incoloro. Este material se destiló azeotrópicamente con dos porciones de tolueno seco (~25 ml cada uno), después, se secó adicionalmente al vacío para proporcionar inicialmente aceite incoloro que eventualmente se solidificó para proporcionar un sólido de color blanco como el producto (Preparación 11), 2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)anilina (630 mg, 3,07 mmol, rendimiento del 99 %). HPLC (método N) TR = 0,74 min. CLEM (m+1) = 206,1.

Preparación 12

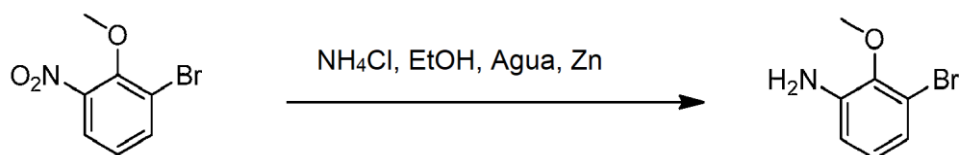


Etapa 1



- 25 A una solución de 2-bromo-6-nitrofenol (5 g, 22,94 mmol) en DMF (18 ml) se le añadió carbonato potásico (9,51 g, 68,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min, después se añadió yodometano (2,87 ml, 45,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. HPLC y CLEM indicaron la conversión completa al producto. Se añadió agua fría (75 ml), se agitó/sonicó, se recogió el sólido por filtración. Después, este material se disolvió en EtOAc (150 ml). Esta solución se lavó 1x con LiCl al 10 %, 1x con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró. Se cargó en un cartucho de sílice de 120 g, después se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo pálido como el producto 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno (4,997 g, 20,46 mmol, rendimiento del 89 %). CLEM dio MH+ muy débil.

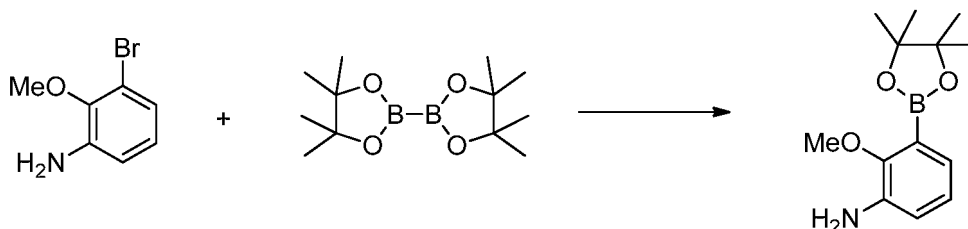
Etapa 2



- 40 Una mezcla de 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno de la Etapa 1 (3 g, 11,64 mmol), zinc metal (7,61 g, 116 mmol) y cloruro de amonio (6,22 g, 116 mmol) en EtOH (50 ml) y agua (7,14 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción después se diluyó con diclorometano (200 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (50 ml), se secó (sulfato sódico)

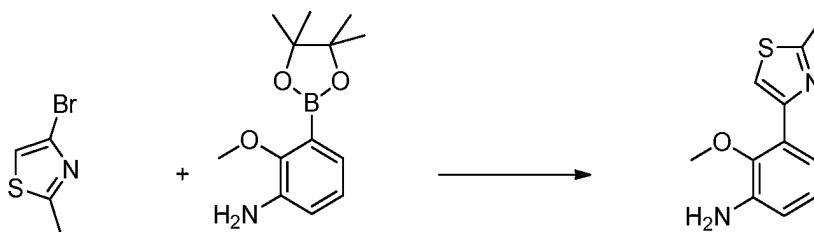
y se concentró. Este material se volvió a disolver en diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice de 80 g para la purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos. Se proporcionó 3-bromo-2-metoxianilina (2,11 g, 9,92 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite incoloro.

5 Etapa 3



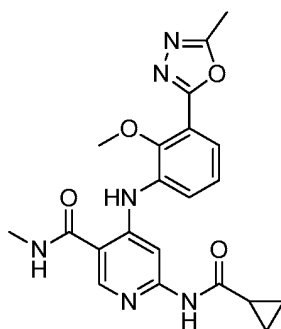
Una solución de 3-bromo-2-metoxianilina de la Etapa 2 (1,94 g, 9,60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,66 g, 14,40 mmol), complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,392 g, 0,480 mmol) y acetato potásico (2,83 g, 28,8 mmol) en dioxano (32 ml) en un matraz se calentó a reflujo (~100 °C) durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se concentró *al vacío* en CELITE®. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 120 g (cargando sólido) eluyendo con acetato de etilo al 0-50 %/hexanos. Las fracciones apropiadas (eluídas cerca de EtOAc al 25 %/hexanos) se recogieron y se concentraron *al vacío* para dar 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,47 g, 5,78 mmol, rendimiento del 60,2 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino. CLEM MH+ 250,1.

Etapa 4

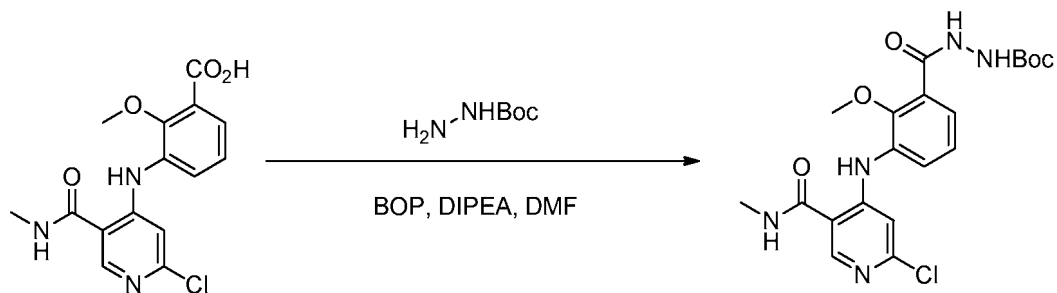


Una mezcla en agitación de 4-bromo-2-metiltiazol (128 mg, 0,719 mmol), 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina de la Etapa 3 (197 mg, 0,791 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (14,06 mg, 0,022 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadió rápidamente una solución ac. 2 M de fosfato potásico dibásico (1,078 ml, 2,157 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una hora. La CL-EM mostró la conversión completa a la masa de producto deseada. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc (75 ml). Esta solución después se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos. Se proporcionó 2-metoxi-3-(2-metiltiazol-4-il)anilina (Preparación 12, 122 mg, 0,543 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM MH+ 221,1.

Ejemplo 28

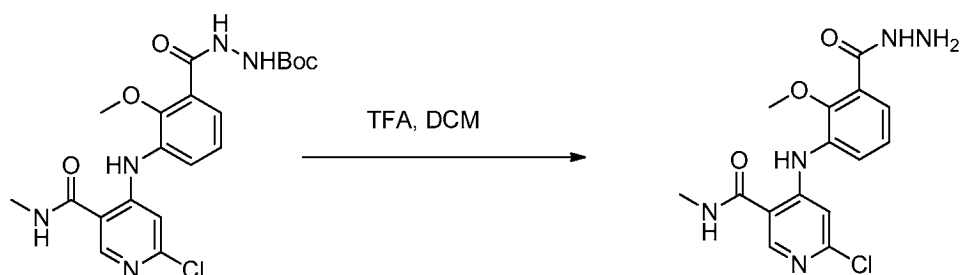


Etapa 1



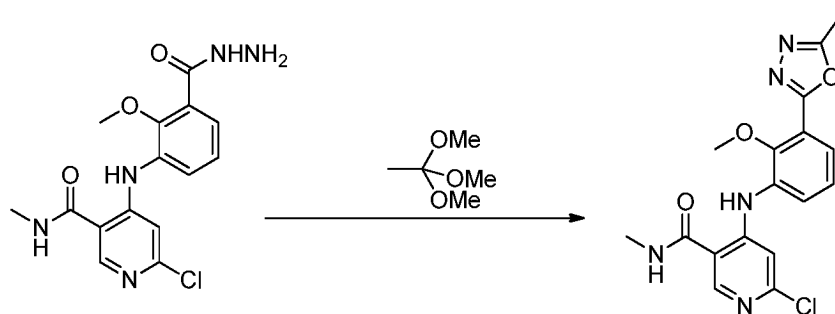
- 5 Se disolvió la Preparación 4 (300 mg, 0,894 mmol), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (142 mg, 1,072 mmol) y diisopropiletilamina (0,187 ml, 1,072 mmol) en DMF (3 ml) y se dejó agitar durante unos pocos minutos antes de añadir el reactivo BOP (435 mg, 0,983 mmol). Después de agitar a ta durante ~30 min, se añadió agua fría lo que causó que precipitará un sólido. La suspensión se soncó brevemente y el sólido se recogió por filtración y se secó sobre el filtro para proporcionar el producto, 2-((3-((2-cloro-5-(metilcarbamoyl)piridin-4-il)amino)-2-metoxibenzoil)hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (356 mg, 0,791 mmol, rendimiento del 89 %). HPLC (método N) TR = 2,81 min. CLEM (m+1) = 450/452.
- 10

Etapa 2



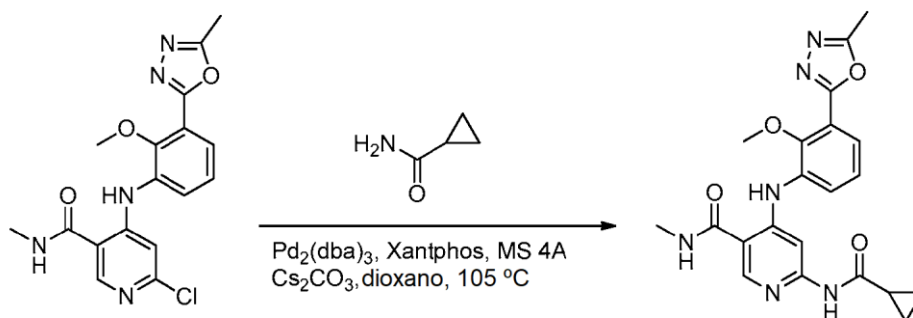
- 15 A la suspensión del producto de la Etapa 1 (356 mg, 0,791 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,610 ml, 7,91 mmol) para hacer una suspensión transparente seguido de agitación a ta durante 1 h. Después, la mezcla resultante se concentró para retirar el DCM y TFA, y se añadió DCM (10 ml) y la mezcla se concentró a sequedad de nuevo seguido de la repetición de este proceso una vez más. El aceite resultante de color amarillo pálido obtenido se trituró con éter (30 ml x2) para proporcionar un sólido de color casi blanco como la presunta sal TFA del producto final, 6-cloro-4-((3-(hidrazinacarbonil)-2-metoxifenil)amino)-N-metilnicotinamida (356 mg, 0,768 mmol, rendimiento del 97 %). HPLC (método N) TR = 1,81 min. CLEM (m+1) = 350.
- 20

Etapa 3



- 30 El producto de la Etapa 2 (356 mg, 0,768 mmol) en 1,1,1-trimetoxietano (1844 mg, 15,35 mmol) se calentó a 90 °C durante 4 h, después se enfrió y se concentró para retirar el exceso de 1,1,1-trimetoxietano. Después de enfriar el residuo en un baño de hielo, se añadió bicarbonato sódico ac. sat. (4 ml) y la mezcla se soncó para dar una suspensión y el sólido se recogió por filtración al vacío, se enjuagó con agua y se secó en el filtro para proporcionar el producto en forma de un sólido de color castaño (186 mg, 0,498 mmol, rendimiento del 64,8 %). HPLC (método N) TR = 2,81 min. CLEM (m+1) = 375.
- 35

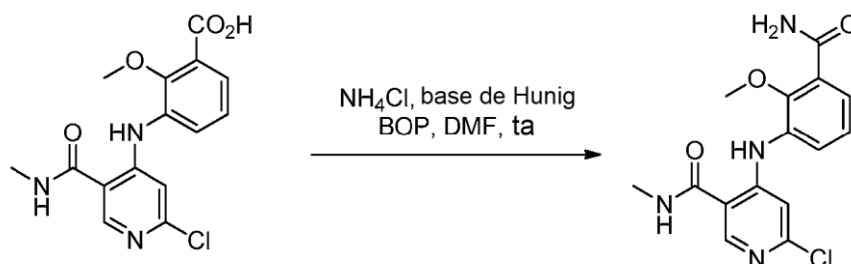
Etapa 4



- 5 Una mezcla del producto de la Etapa 3 (15 mg, 0,040 mmol), ciclopropanocarboxamida (6,83 mg, 0,080 mmol), Xantphos (4,64 mg, 8,03 μmol), tamices moleculares en polvo de 4 Å (20 mg) y carbonato de cesio (26,1 mg, 0,080 mmol) en dioxano (0,5 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min, después se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,35 mg, 8,03 μmol) y la reacción se puso en un bloque de calentamiento precalentado a 105 °C. Después de agitar a esta temp. durante 4 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por CLEM preparativa de fase
- 10 inversa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 0-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto (Ejemplo 28) fue 6,9 mg (41 %). HPLC (Método E) TR = 1,17 min.
- 15 HPLC (Método G) TR = 0,91 min. CLEM observada $\text{MH}^+ = 423,2$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,81 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,07 - 1,85 (m, 1H), 0,78 (d, J = 6,1 Hz, 4H).

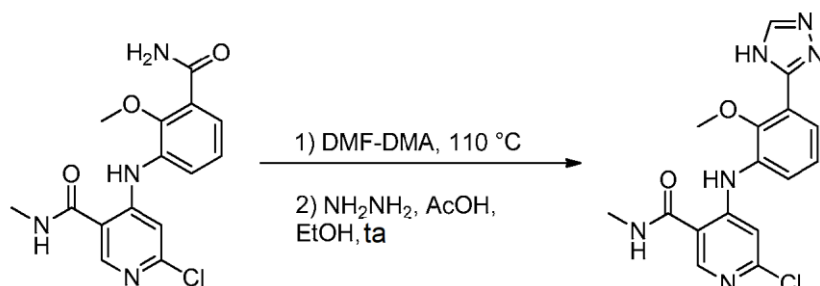
20 **Ejemplo 29**

Etapa 1



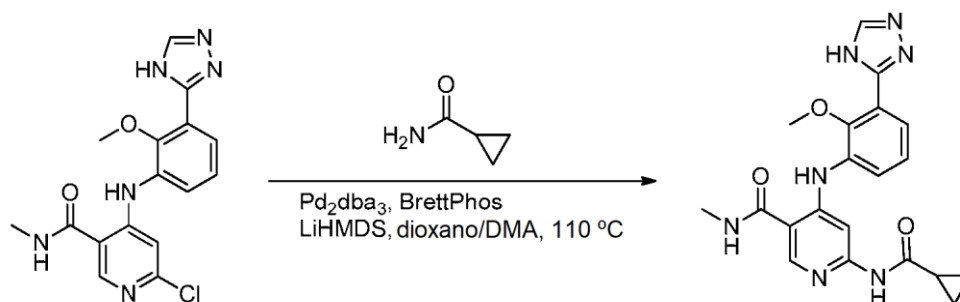
- 25 Se mezcló la Preparación 4 (1,09 g, 3,25 mmol), base de Hunig (1,701 ml, 9,74 mmol) y cloruro de amonio (0,347 g, 6,49 mmol) en DMF (4 ml) a ta durante unos pocos minutos, después se añadió BOP (1,867 g, 4,22 mmol) a la suspensión resultante. Se dejó agitar la suspensión a ta durante 1 h, después se añadió hielo picado a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se sonizó brevemente, después el sólido precipitado se recogió por filtración al
- 30 vacío y se secó al aire en un embudo para proporcionar el producto, 4-((3-carbamoyl-2-methoxyphenyl)amino)-6-chloro-N-methylnicotinamide (1,07 g, 3,20 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color castaño claro. HPLC (método N) TR = 2,24 min. CLEM ($m+1$) = 335.

Etapa 2

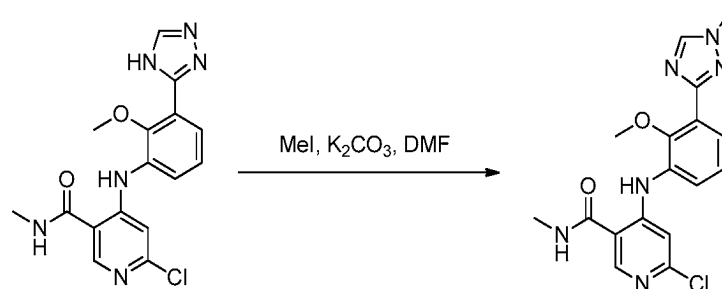


- 5 Una suspensión del producto de la Etapa 1 (300 mg, 0,896 mmol) en DMF-DMA (2,400 ml, 17,93 mmol) se calentó a 110 °C dando una suspensión transparente. Después de calentarse a esta temperatura durante 3 h, la reacción se enfrió y se concentró para retirar el DMF-DMA y el residuo semisólido resultante se disolvió en etanol (0,7 ml) y ácido acético (3,50 ml) para hacer una solución transparente que se enfrió inmediatamente a -10 °C en una lote de salmuera/hielo, después de lo cual se añadió lentamente gota a gota hidrato de hidrazina (0,281 ml, 8,96 mmol)
- 10 mediante una jeringa con buena agitación. Después de completar la adición, la suspensión resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró para retirar la mayoría del etanol y ácido acético y la suspensión acuosa resultante se diluyó con agua y los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se enjuagó con más agua y se secó en el filtro para proporcionar el producto, 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-N-metilnicotinamida (280 mg, 0,780 mmol, rendimiento del 87 %). HPLC (método N) TR = 2,51 min.
- 15 CLEM (m+1) = 359/361.

Etapa 3



- 20 A un vial de reacción se le añadió el producto de la Etapa 2 (20 mg, 0,056 mmol), ciclopropanocarboxamida (4,74 mg, 0,056 mmol) y BrettPhos (3,59 mg, 6,69 µmol) y los contenidos se purgaron con nitrógeno antes de añadir DMA (0,10 ml) y dioxano (0,20 ml). La suspensión resultante se roció con nitrógeno durante un minuto adicional, después, se añadió Pd₂(dba)₃ (5,10 mg, 5,57 µmol) seguido de LiHMDS (1 M en THF) (0,139 ml, 0,139 mmol) y el
- 25 vial de reacción se tapó en atmósfera de nitrógeno y se colocó en un bloque de calentamiento precalentado a 110 °C y la mezcla se dejó en agitación a esa temperatura durante 1,5 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se interrumpió con MeOH, se concentró para retirar los volátiles y se purificó por CLEM preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: B al 0-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto (Ejemplo 29) fue 15,4 mg (49 %). HPLC (Método E) TR = 0,98 min. HPLC (Método G) TR = 0,76 min. CLEM observada MH⁺ = 408,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,11 (s a, 1H), 10,82 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,27
- 30 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,91 (s a, 1H), 0,90 - 0,78 (m, 4H).
- 35

Ejemplo 30**Etapla 1**

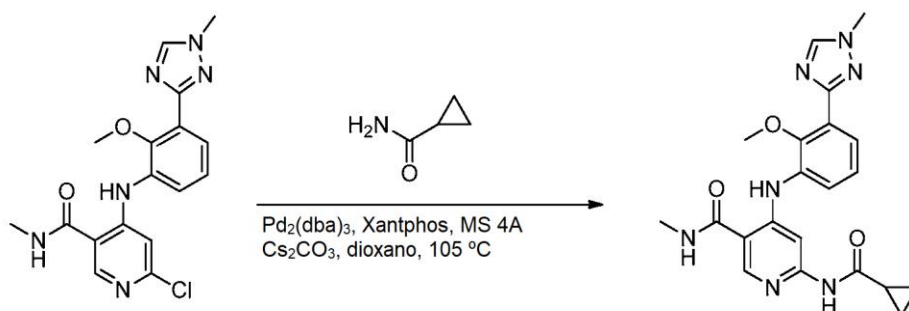
5

A la suspensión del producto de la Etapa 2 del Ejemplo SW50 (80 mg, 0,223 mmol) y carbonato potásico (61,6 mg, 0,446 mmol) en DMF (0,5 ml) a ta se le añadieron 0,3 ml de solución de yodometano (240 mg en 2 ml de acetonitrilo). La mezcla resultante se dejó en agitación a ta durante 30 min antes de inactivarse con agua fría. Una breve sonicación de la suspensión resultante y la filtración al vacío dieron un sólido que se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 39 mg (47 %) del producto en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC (método N) TR = 2,61 min. CLEM (m+1) = 373.

10

Etapla 2

15

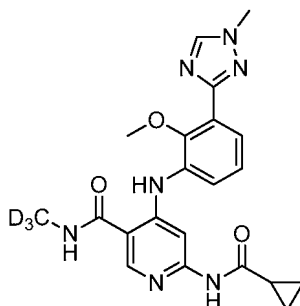


El Ejemplo 30 se preparó a partir del producto de la Etapa 1 usando las condiciones previamente descritas en la Etapa 4 del Ejemplo 28 para proporcionar el Ejemplo 30 (8 %) en forma de un sólido de color castaño. HPLC (método N) TR = 2,05 min. CLEM MH+ 422,2. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s a, 1H), 4,06 (d, J = 0,4 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,15 - 1,07 (m, 2H), 1,06 - 0,97 (m, 2H).

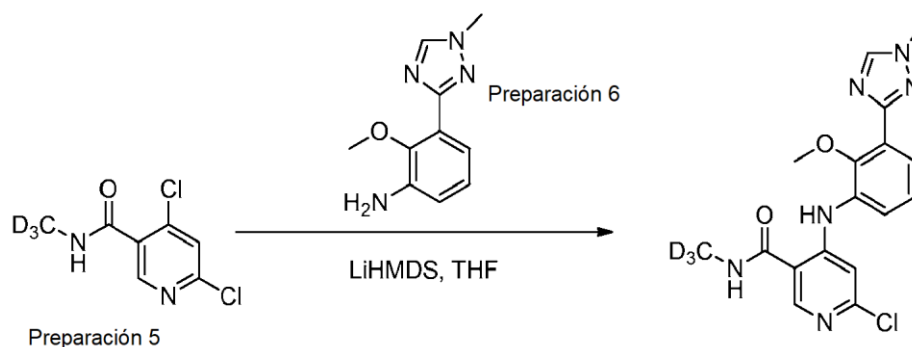
20

Ejemplo 31

25



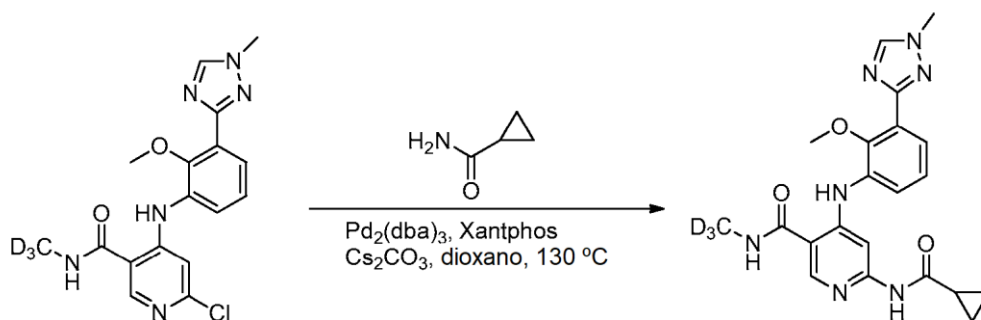
Etapa 1



- 5 A la solución transparente de la Preparación 5 (150 mg, 0,721 mmol) y la Preparación 6 (155 mg, 0,757 mmol) en THF (2,50 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (2,52 ml, 2,52 mmol) proporcionando una solución de color ámbar oscuro. Después de agitar a ta durante ~40 min, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N ac. (2,5 ml). Después, la mezcla se concentró para retirar la mayoría del THF, se diluyó con 15 ml de agua, se sonicó brevemente, después se agitó durante ~1 h
- 10 para proporcionar una suspensión finamente dispersada. El sólido se recogió por filtración al vacío, se enjuagó con agua y se secó para proporcionar 256 mg (94 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. HPLC (método N) TR = 2,65 min. CLEM (m+1) = 376,3.

Etapa 2

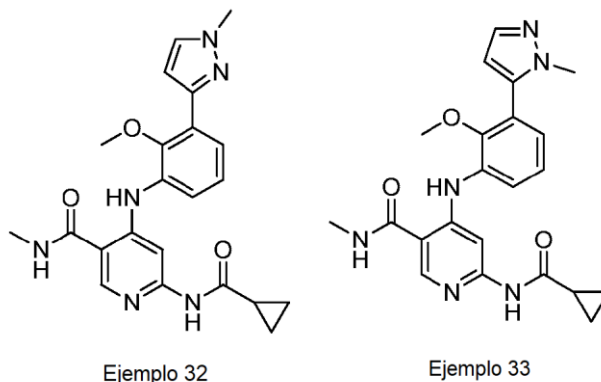
15



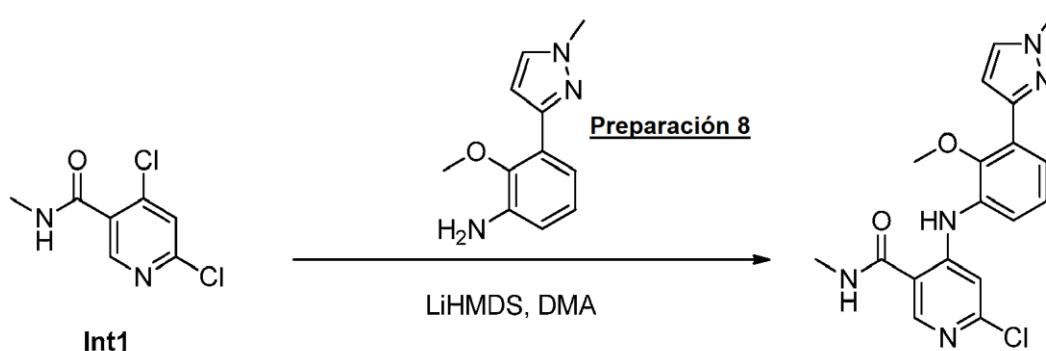
- Una mezcla del producto de la Etapa 1 (30 mg, 0,080 mmol), ciclopropanocarboxamida (13,59 mg, 0,160 mmol), Xantphos (9,24 mg, 0,016 mmol) y carbonato de cesio (78 mg, 0,239 mmol) en dioxano (0,8 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min, después se añadió Pd₂(dba)₃ (7,31 mg, 7,98 µmol) y la reacción se puso en un bloque de calentamiento precalentado a 130 °C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió y se diluyó con DMSO y se purificó por CLEM preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 0-100 % durante 20 minutos, después una parada de 0 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto fue 26,3 mg (69 %). HPLC (Método E) TR = 1,09 min. HPLC (Método G) TR = 0,89 min. CLEM observada MH⁺ = 425,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (s a, 1H), 10,61 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,93 (s a, 3H), 3,69 (s a, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 0,85 - 0,69 (m, J = 4,4 Hz, 4H).

30

Ejemplo 32 y Ejemplo 33

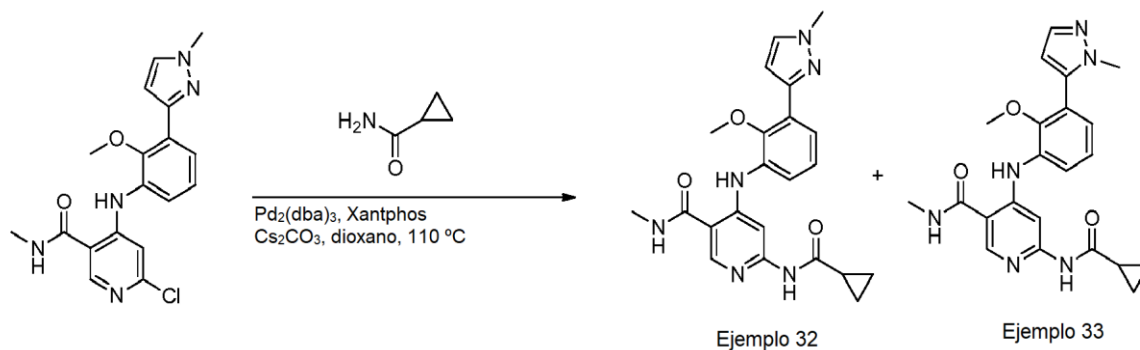


5 Etapa 1



Se disolvió 4,6-dicloro-N-metilnicotinamida (Int1, 110 mg, 0,536 mmol) y la Preparación 8 como una mezcla de regioisómeros (120 mg, 0,590 mmol) en DMA (1 ml) y se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF) (1,341 ml, 1,341 mmol) mediante una jeringa a ta durante ~5 min causando una ligera exotermia para formar una solución de color ámbar oscuro transparente. Se dejó agitar la reacción a ta durante 30 min, después se añadió LHMDS adicional (1 M en THF) (0,6 ml, 0,6 mmol). Después de 30 minutos de agitación adicionales a ta, la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua para formar una solución transparente. La solución se concentró al vacío para retirar los volátiles y la porción acuosa resultante se ajustó a un pH de ~4 añadiendo gota a gota HCl 1 N causando que precipitará un sólido. La suspensión resultante se diluyó con agua hasta un volumen de ~40 ml, se agitó durante 1 h y el sólido se recogió por filtración al vacío y se secó para proporcionar el producto deseado, 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-N-metilnicotinamida (155 mg, 0,417 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color castaño. El análisis HPLC (método N) indicó una mezcla de ~4-5:1 de regioisómeros (TR = 3,04, principal y 3,12 min, menor). CLEM MH+ = 372.

Etapa 2



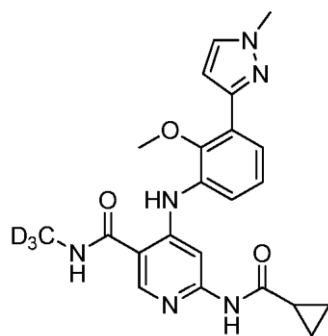
La mezcla del producto regioisomérico de la Etapa 1 (25 mg, 0,067 mmol), ciclopropanocarboxamida (11,44 mg, 0,134 mmol), Xantphos (7,78 mg, 0,013 mmol) y carbonato de cesio (43,8 mg, 0,134 mmol) en dioxano (0,5 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min, después, se añadió Pd₂(dba)₃ (12,31 mg, 0,013 mmol) y la reacción se puso en

un bloque de calentamiento precalentado a 110 °C. Después de agitar a esta temp. durante 1 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con DMSO y se sometió a purificación por CLEM preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 5-100 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min.

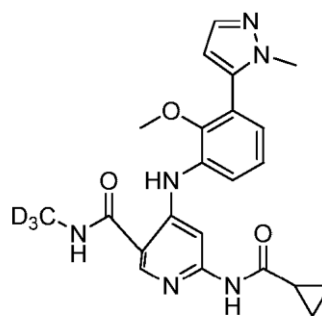
Las fracciones que contenían el producto principal se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para proporcionar 14,9 mg (51 %) del Ejemplo 32. HPLC (Método E) TR = 1,35 min. HPLC (Método G) TR = 1,12 min. CLEM observada MH⁺ = 421,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,09 - 1,83 (m, 1H), 0,87 - 0,67 (m, 4H).

Las fracciones que contenían el producto menos se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para proporcionar 5,3 mg (17 %) del Ejemplo 33. HPLC (Método E) TR = 1,35 min. HPLC (Método G) TR = 1,05 min. CLEM observada MH⁺ = 421,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,78 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,98 (quint., J = 6,1 Hz, 1H), 0,83 - 0,72 (m, 4H).

Ejemplo 34 y Ejemplo 35



Ejemplo 34

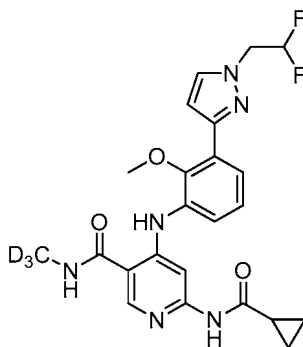


Ejemplo 35

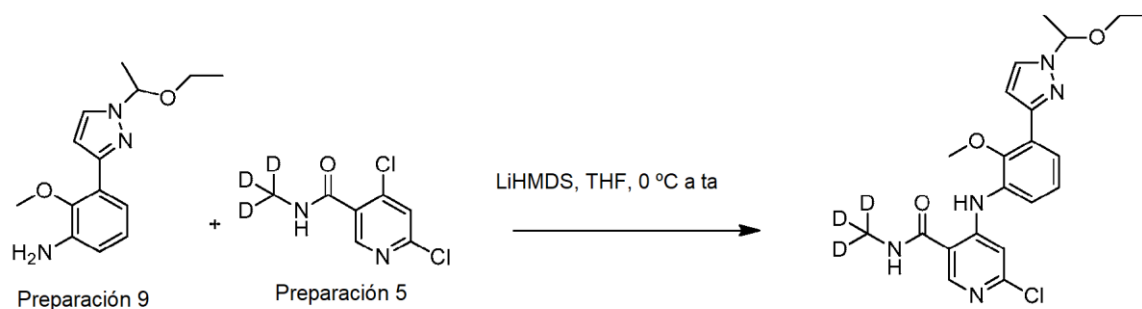
Se prepararon el Ejemplo 34 y el Ejemplo 35 usando los procedimientos descritos para la preparación del Ejemplo 32 y el Ejemplo 33 y reemplazando el Int1 con la Preparación 5 en la Etapa 1 de la preparación del Ejemplo 32 y el Ejemplo 33. Esto proporcionó 3,9 mg (11 %) del Ejemplo 33. HPLC (Método E) TR = 1,30 min. HPLC (Método G) TR = 1,07 min. CLEM observada MH⁺ = 424,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 0,77 (d, J = 6,1 Hz, 4H).

También proporcionó 10,8 mg (30 %) del Ejemplo 35. HPLC (Método E) TR = 1,35 min. HPLC (Método G) TR = 1,04 min. CLEM observada MH⁺ = 424,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 0,82 - 0,73 (m, 4H).

Ejemplo 36

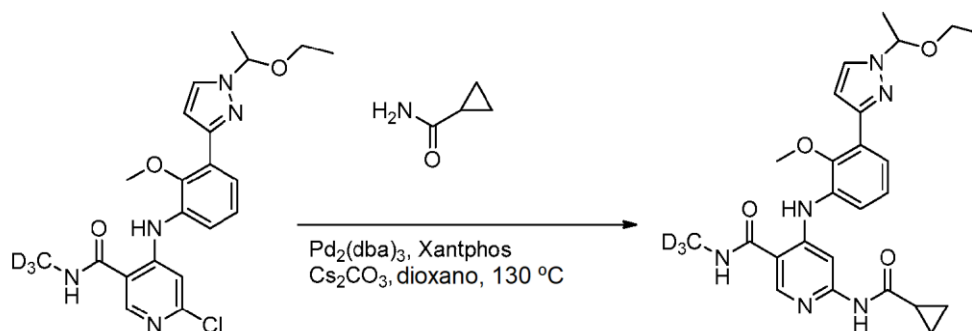


Etapa 1



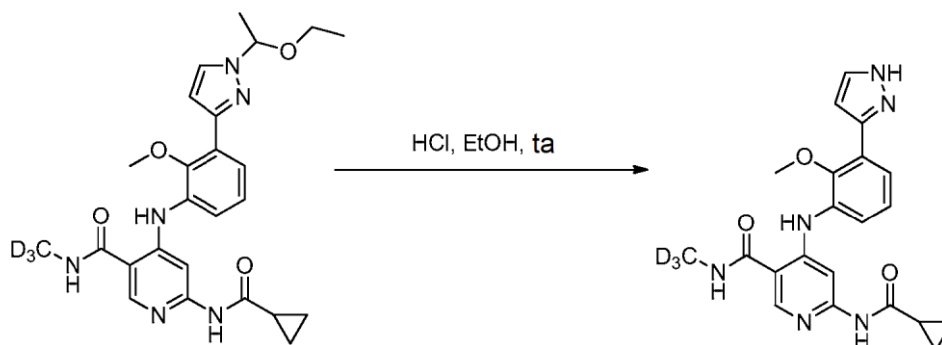
- 5 Se disolvieron 3-(1-(1-etoxiethyl)-1H-pirazol-3-il)-2-metoxianilina (Preparación 9, 500 mg, 1,913 mmol) y 4,6-dicloro- N-d₃-metilnicotinamida (Preparación 5, 379 mg, 1,822 mmol) en THF (10 ml) a ta y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo, después de lo cual se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 4,56 ml) mediante una jeringa durante ~1 min. En este momento, la reacción se interrumpió con unas gotas de MeOH y la reacción se concentró y el sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando mezclas de disolvente de hexanos/acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron *al vacío* para proporcionar 720 mg de un sólido de color pardo intermedio como el producto deseado. HPLC (método N) TR = 2,65 min. CLEM MH+ 433,3/435,3 (patrón de isótopo de cloruro observado).

15 Etapa 2



- 20 Usando el producto de la Etapa 1, la reacción anterior se realizó usando un procedimiento similar como se describe en la Etapa 2 del Ejemplo 31. Esto proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 86 % en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM MH+ 482,4.

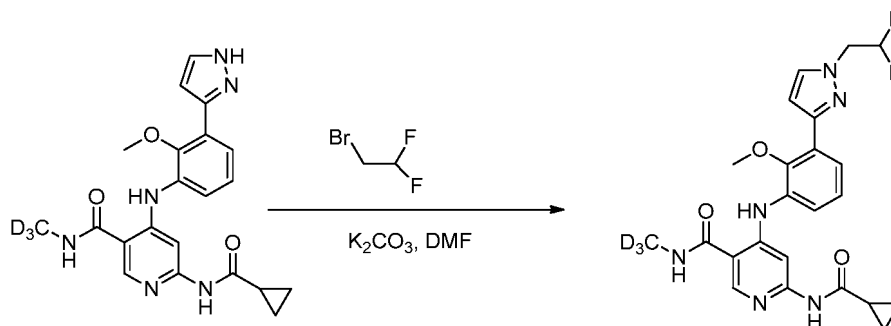
Etapa 3



- 25 Al producto de la Etapa 2 (335 mg, 0,696 mmol) se le añadió EtOH (5 ml) dando una suspensión fina. A esta mezcla a ta, se le añadió después HCl (2,5 M en EtOH) (2,78 ml, 6,96 mmol) dando una solución de color amarillo transparente. Después de agitar a ta durante ~3 h en total, el análisis CLEM mostró una conversión completa y limpia al producto más polar consistente con el producto deseado. La suspensión resultante se concentró al vacío
- 30

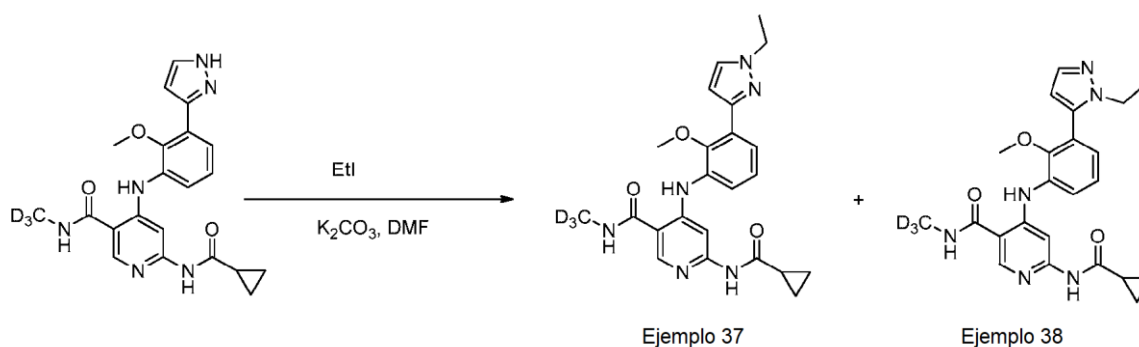
para retirar la mayoría del EtOH y se añadió agua (~10 ml) seguido de una adición lenta gota a gota de bicarbonato sódico ac. saturado con agitación hasta que se obtuvo un pH de ~7. La suspensión se agitó durante una noche, después el sólido se recogió por filtración al vacío, se enjuagó con más agua y se secó al aire en el embudo para obtener una torta de filtro ligeramente húmeda del sólido. Este sólido húmedo se transfirió a un matraz de fondo redondo y se suspendió en MeOH y se concentró y se secó al vacío para producir 251 mg (88 %) de un sólido blanquecino como producto deseado. HPLC (método N) TR = 2,23 min. CLEM MH+ 410,4.

Etapas 4



A una mezcla del producto de la Etapa 3 (25 mg, 0,061 mmol) y carbonato potásico (25,3 mg, 0,183 mmol) en DMF (0,3 ml) a ta se le añadió 2-bromo-1,1-difluoroetano (13,27 mg, 0,092 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche (~16 h). La CLEM mostró solamente ~30 % de conversión en este momento, por lo que se añadieron carbonato potásico adicional (25,3 mg, 0,183 mmol) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (13,27 mg, 0,092 mmol) y se permitió que la reacción continuara durante un adicional de 2 h. La CLEM en este momento indicó que la mayoría se convirtió al producto (CLEM observada MH+ 474). Se dejó enfriar, se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó usando CLEM preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 10-100 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado principal se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto (Ejemplo 36) fue 13,9 mg (48 %). HPLC (Método E) TR = 1,52 min. HPLC (Método G) TR = 1,27 min. CLEM observada MH+ = 474,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s a, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,55 - 6,26 (m, 1H), 4,76 - 4,60 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 0,77 (d, J = 6,1 Hz, 4H).

Ejemplo 37 y Ejemplo 38



Se prepararon el Ejemplo 37 y el Ejemplo 38 usando el producto de la Etapa 3 del Ejemplo 36, usando un procedimiento similar como se describe en la Etapa 4 del Ejemplo 36 y reemplazando 2-bromo-1,1-difluoroetano con yodoetano como el reactivo de alquilación. Esto proporcionó 13,5 mg (51 %) del Ejemplo 37 y 8,2 mg (31 %) del Ejemplo 38.

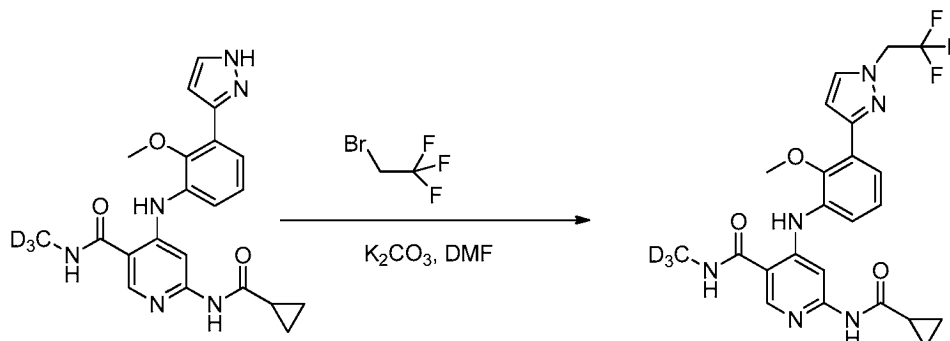
Ejemplo 37: HPLC (Método E) TR = 1,45 min. HPLC (Método G) TR = 1,20 min. CLEM observada MH+ = 438,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,65 - 11,27 (m, 1H), 11,08 - 10,78 (m, 1H), 9,08 - 8,75 (m, 1H), 8,63 - 8,23 (m, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,19 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,60 (s a, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,98 - 0,78 (m, 4H).

Ejemplo 38: HPLC (Método E) TR = 1,44 min. HPLC (Método G) TR = 1,13 min. CLEM observada MH+ = 438,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s a, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 7,30 (t,

J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,95 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,91 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,96 - 0,76 (m, 4H).

Ejemplo 39

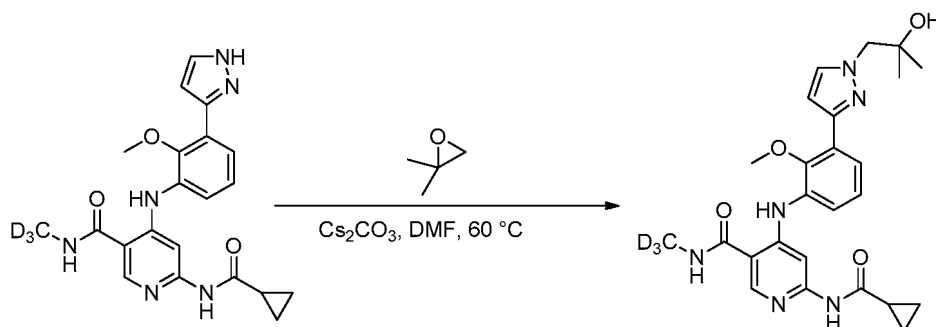
5



Usando el producto de la Etapa 3 del Ejemplo 36, Se preparó el Ejemplo 39 usando un procedimiento similar como se describe en la Etapa 4 del Ejemplo 36 y reemplazando 2-bromo-1,1-difluoroetano con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano como el reactivo de alquilación. Esto proporcionó 5,2 mg (17 %) del Ejemplo 39. HPLC (Método E) TR = 1,58 min. HPLC (Método G) TR = 1,38 min. CLEM observada MH+ = 492,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,20 (c, J = 9,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 0,88 - 0,69 (m, 4H).

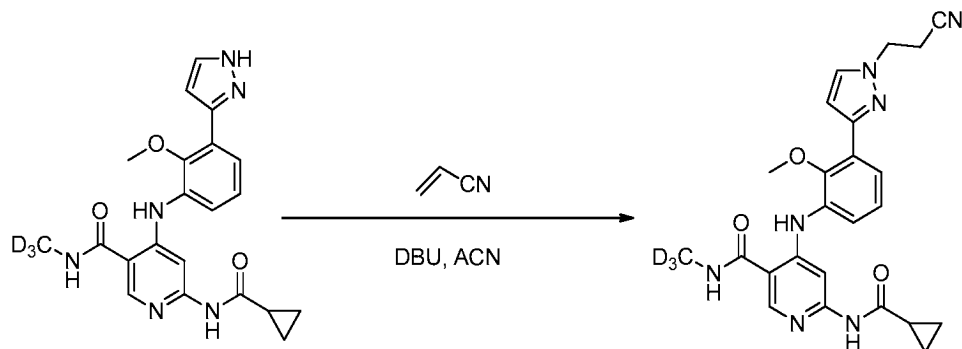
15

Ejemplo 40



El producto de la Etapa 4 del Ejemplo 36 (20 mg, 0,049 mmol) y carbonato de cesio (47,7 mg, 0,147 mmol) se mezcló en DMF (0,2 ml) y se añadió 2,2-dimetiloxirano (7,04 mg, 0,098 mmol) seguido del calentamiento de la mezcla resultante a 60 °C durante una noche (~16 h). La reacción se enfrió y se sometió directamente a purificación por CLEM preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 0-100 % durante 19 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto (Ejemplo 40) fue 13,3 mg (56 %). HPLC (Método E) TR = 1,32 min. HPLC (Método G) TR = 1,11 min. CLEM observada MH+ = 482,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s a, 1H), 10,63 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,81 (s a, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,04 - 1,84 (m, 1H), 1,09 (s, 6H), 0,77 (d, J = 6,1 Hz, 4H).

30

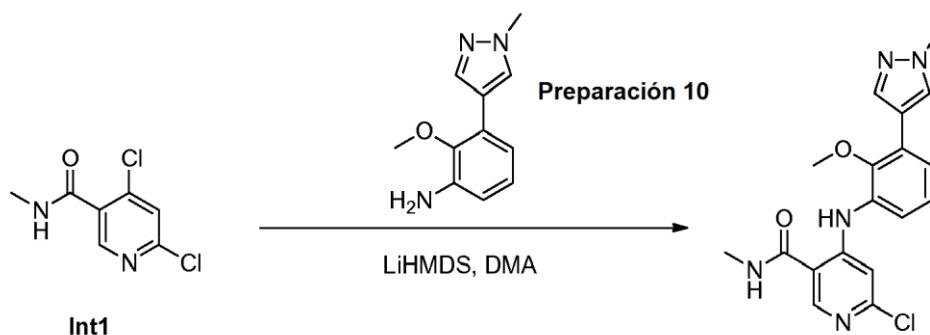
Ejemplo 41

- 5 El producto de la Etapa 4 del Ejemplo 36 (20 mg, 0,049 mmol) se mezcló en acetonitrilo (0,2 ml) para dar una suspensión y se añadió DBU (8,10 μ l, 0,054 mmol) seguido de acrilonitrilo (2,236 μ l, 0,059 mmol) y la suspensión resultante se agitó a ta durante ~1 h, después se calentó a 60 °C durante una noche (~15 h). La reacción se enfrió y se sometió directamente a purificación por CLEM preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones:
- 10 Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 0-100 % durante 19 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El rendimiento del producto (Ejemplo 40) fue 14,6 mg (65 %). HPLC (Método E) TR = 1,33 min. HPLC (Método G) TR = 1,11 min. CLEM observada MH+ = 463,2. RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 0,77 (d, J = 5,5 Hz, 4H).

Ejemplo 42

20

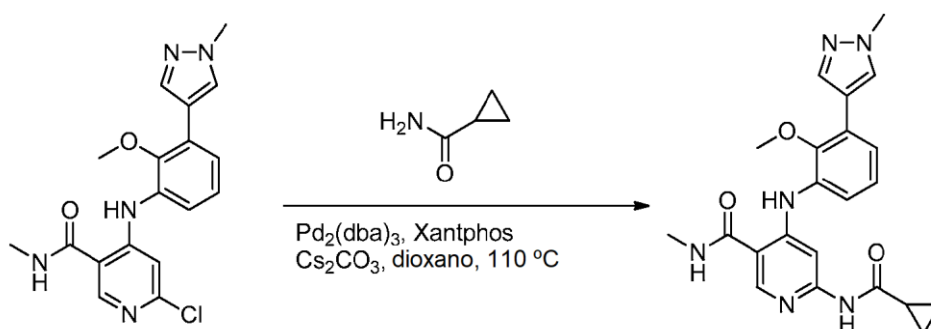
Etapa 1



- 25 La Etapa 1 se realizó usando el procedimiento como se describe en la Etapa 1 de la preparación del Ejemplo 32 y el Ejemplo 33 para proporcionar un rendimiento del 82 % del producto deseado en forma de un sólido de color castaño. HPLC (método N) TR = 3,04 min. CLEM MH+ 372.

Etapa 2

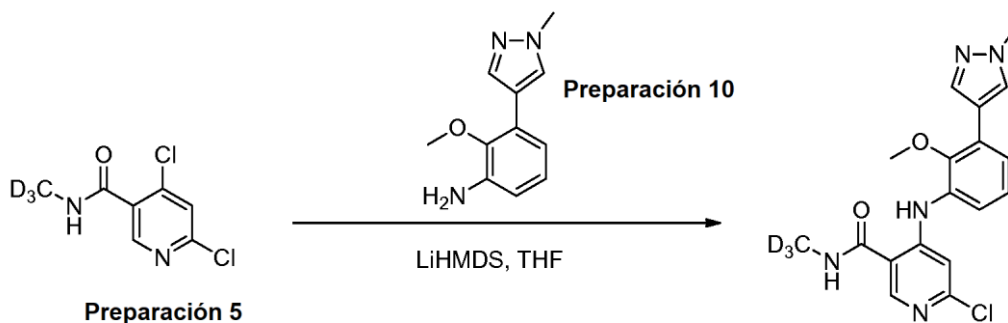
30



La Etapa 2 se realizó usando el procedimiento como se describe en la Etapa 2 de la preparación del Ejemplo 32 y el Ejemplo 33 para proporcionar un rendimiento del 79 % del producto deseado (Ejemplo 42). HPLC (Método E) TR = 1,33 min. HPLC (Método G) TR = 1,08 min. CLEM observada MH+ = 421,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,34 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,79 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 0,77 (d, J = 6,1 Hz, 4H).

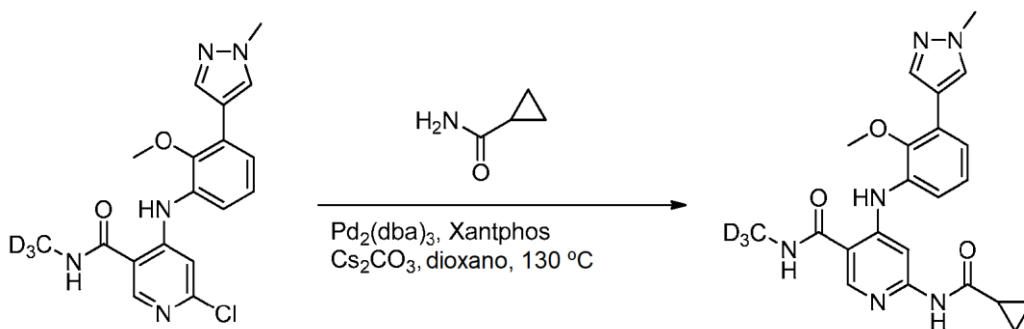
Ejemplo 43

10 Etapa 1



15 La Etapa 1 se realizó usando el procedimiento como se describe en la Etapa 1 de la preparación del Ejemplo 32 y el Ejemplo 33 para proporcionar un rendimiento del 81 % del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM MH+ 375.

Etapa 2

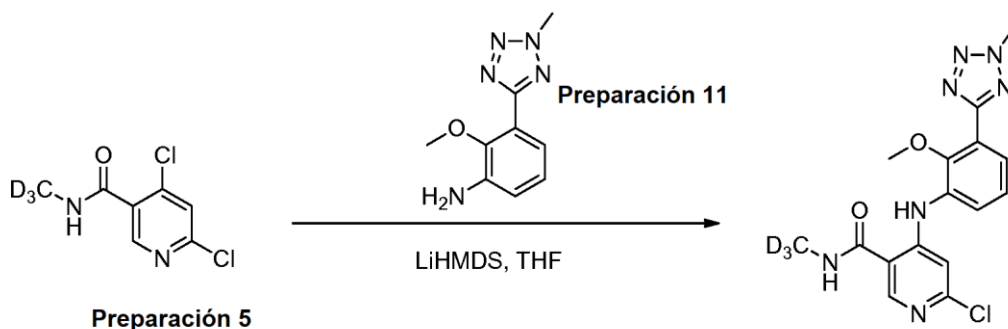


20

25 La Etapa 2 se realizó usando el procedimiento como se describe en la Etapa 2 de la preparación del Ejemplo 31 para proporcionar un rendimiento del 67 % del producto deseado (Ejemplo 43). HPLC (Método E) TR = 1,35 min. HPLC (Método G) TR = 1,03 min. CLEM observada MH+ = 424,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (s a, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 44

Etapa 1

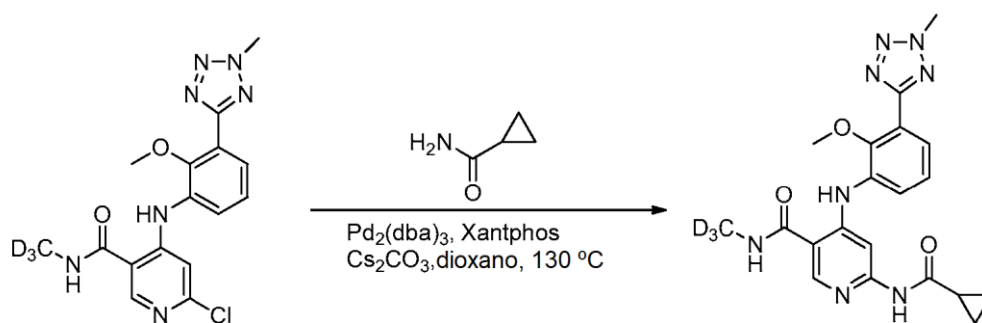


5

La Etapa 1 se realizó usando el procedimiento como se describe en la Etapa 1 de la preparación del Ejemplo 32 y el Ejemplo 33 para proporcionar un rendimiento del 84 % del producto deseado en forma de un sólido de color pardo intermedio. HPLC (método N) TR = 2,88 min. CLEM MH+ 377,3.

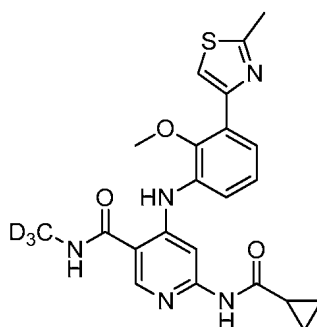
10

Etapa 2



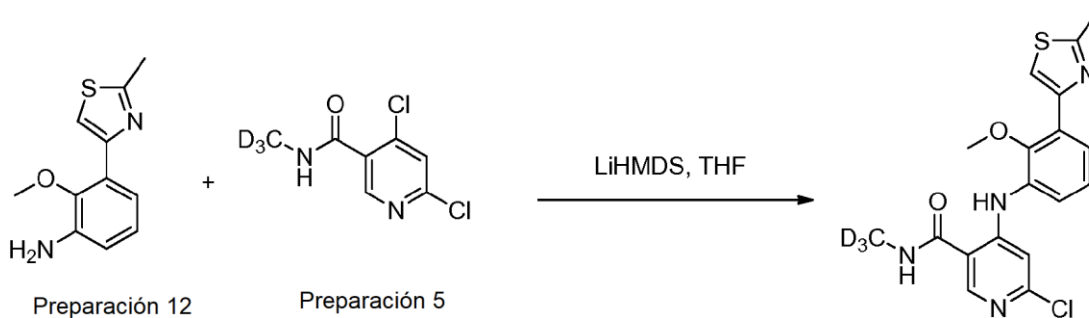
15 La Etapa 1 se realizó usando el procedimiento como se describe en la Etapa 2 de la preparación del Ejemplo 31 para proporcionar un rendimiento del 69 % del producto deseado (Ejemplo 44). HPLC (Método E) TR = 1,31 min. HPLC (Método G) TR = 1,16 min. CLEM observada MH+ = 426,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s a, 1H), 10,72 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,97 (s a, 1H), 0,77 (d, J=5,0 Hz, 4H).

20

Ejemplo 45

25

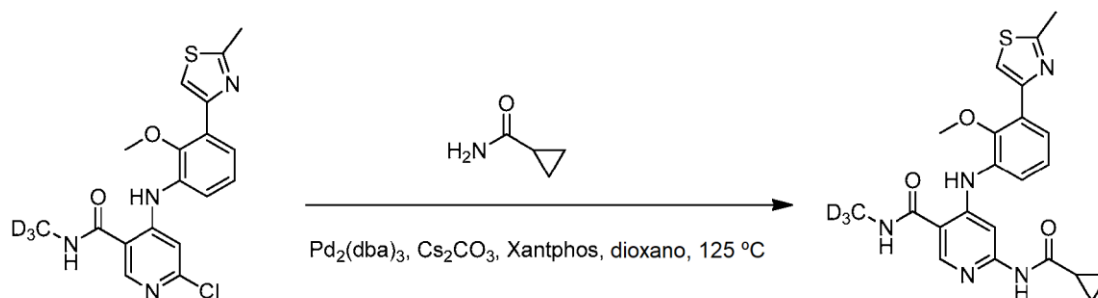
Etapa 1



- 5 La Etapa 1 se realizó usando el procedimiento como se describe en la Etapa 1 de la preparación del Ejemplo 32 y el Ejemplo 33 para proporcionar un rendimiento del 81 % del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM MH+ 392,1.

Etapa 2

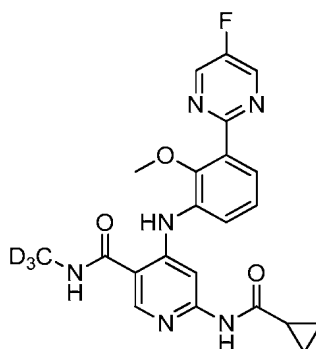
10



- 15 La Etapa 2 se realizó usando el procedimiento como se describe en la Etapa 2 de la preparación del Ejemplo 31 para proporcionar un rendimiento del 67 % del producto deseado (Ejemplo 45). HPLC (Método E) TR = 1,63 min. HPLC (Método G) TR = 1,27 min. CLEM observada MH+ = 441,3. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s a, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 0,80 (d, J = 5,7 Hz, 4H).

Ejemplo 46

20



- 25 El Ejemplo 46 se preparó utilizando el procedimiento de la Preparación 12 (usando 2-cloro-5-fluoropirimidina en lugar de 4-bromo-2-metiltiazol en la Etapa 4) y el procedimiento descrito en el Ejemplo 45. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s a, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,03 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 - 7,93 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,08 - 1,88 (m, 1H), 0,83 - 0,72 (m, 4H). Tiempo de retención de CL 0,68 min [J]. EM (E+) m/z: 440 (MH+).

ES 2 738 826 T3

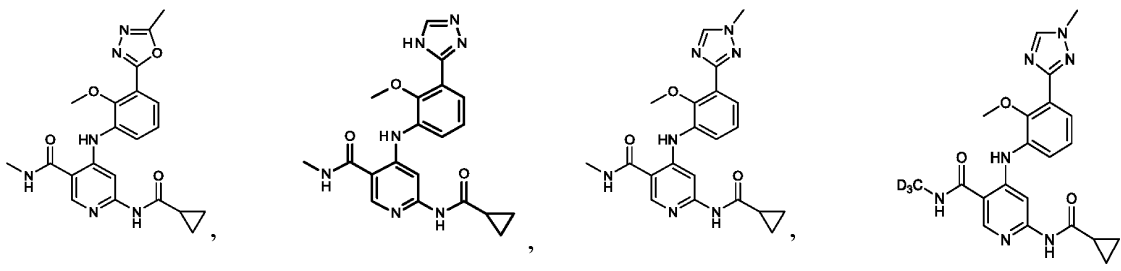
Compuesto	RMN ¹ H (metanol-d ₄ es igual a CDCl ₃ :MeOD ~ 1:1 a menos que se indique otra cosa)
2	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,84 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H)
3	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 3H)
4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,87 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,65 - 8,59 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 2H), 3,27 (td, J = 11,6, 2,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 2H)
5	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,86 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,44 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 13,1 Hz, 4H), 1,61 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,37 - 1,05 (m, 5H)
6	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,63 (c, J = 4,3 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,77 (d, J = 5,0 Hz, 3H)
7	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,86 (s a, 1H), 10,47 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,77 (s a, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 1,01 (dd, J = 6,7, 2,2 Hz, 6H)
8	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,84 (dd, J = 7,7, 5,7 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,94 - 0,88 (m, 1H), 0,76 (dd, J = 7,9, 4,0 Hz, 1H)
9	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 10,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,69 - 8,56 (m, 2H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,9, 3,5 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,33 (td, J = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 4H), 4,02 (s a, 1H), 3,14 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,78 (t, J = 4,0 Hz, 3H), 2,73 - 2,61 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 3H), 1,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H)
10	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 10,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 1H), 7,95 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 3,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 3,88 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,13 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,78 (t, J = 4,2 Hz, 3H)
11	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,92 (s a, 1H), 10,65 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,54 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,83 - 2,74 (m, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 1,60 - 1,42 (m, 2H), 0,85 (td, J = 7,4, 3,5 Hz, 3H)
12	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,85 (d, J=4,0 Hz, 1H), 10,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,62 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,36 (td, J = 7,4, 3,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 3,70 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,57 (d, J=4,0 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,77 (t, J = 4,5 Hz, 3H)
13	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,87 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,62 (c, J = 4,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,37 (ddd, J = 13,3, 7,6, 5,4 Hz, 2H), 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 6H)
14	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,85 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 10,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,9, 3,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,40 (td, J = 7,7, 3,5 Hz, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,15 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,77 (t, J = 3,7 Hz, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 1H)
15	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,88 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 - 7,55 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,77 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 0,83 - 0,69 (m, 4H)
16	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,53 (quint., J = 7,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,12 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 0,60 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 0,47 (s a, 1H)

(continuación)

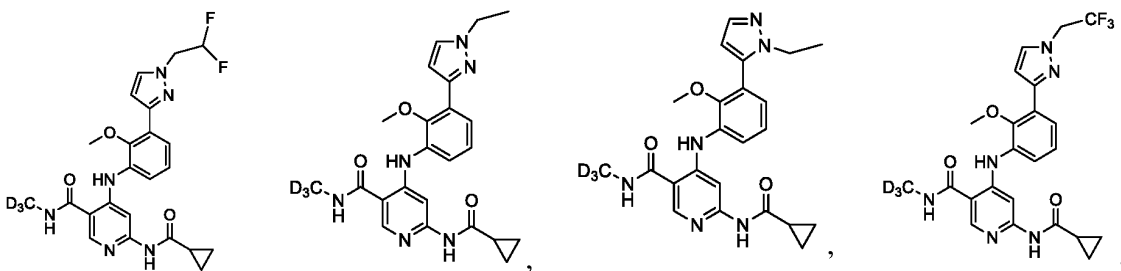
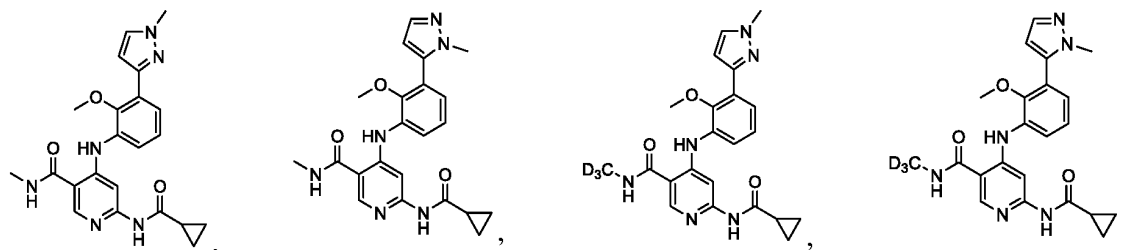
Compuesto	RMN ¹ H (metanol-d ₄ es igual a CDCl ₃ :MeOD ~ 1:1 a menos que se indique otra cosa)
17	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,38 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,34 (ddd, J = 8,2, 5,7, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,85 (s, 3H)
18	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,65 (td, J = 8,3, 6,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 10,7, 8,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,76 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 0,82 - 0,71 (m, 4H)
19	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 0,97 - 0,92 (m, 2H), 0,89 - 0,81 (m, 2H)
20	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,06 - 0,96 (m, 2H), 0,94 - 0,83 (m, 2H)
21	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,44 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,33 (ddd, J = 8,2, 5,9, 2,2 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H)
22	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,99 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,68 - 8,60 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,89 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,67 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,81 - 2,75 (m, 3H), 1,54 - 1,39 (m, 1H), 1,17 (dc, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H)
24	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,89 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H)
25	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,75 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,88 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,98 (m, 1H), 0,77 (m, 4H)
26	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,91 (s, 3H)

REIVINDICACIONES

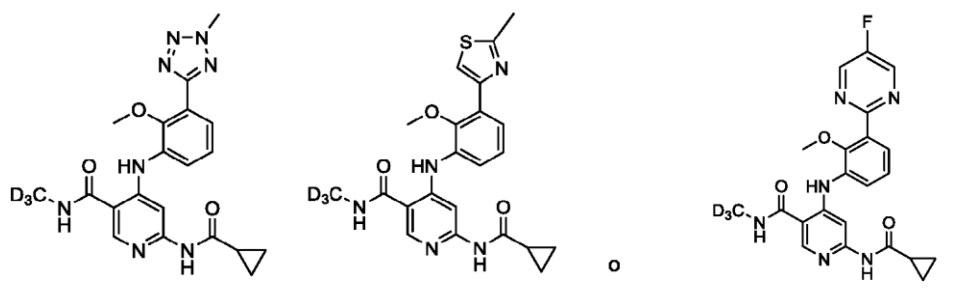
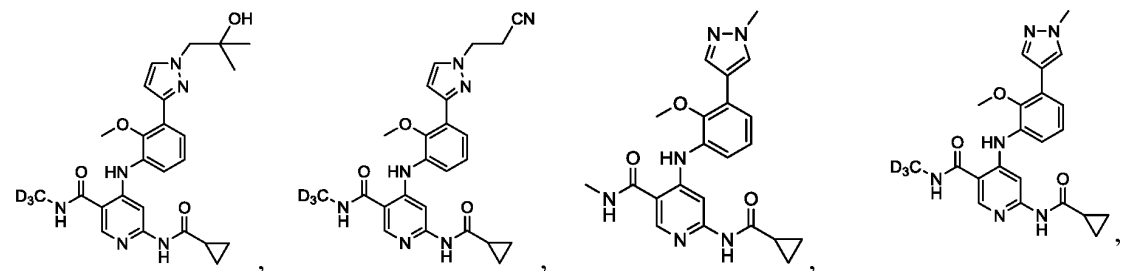
1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

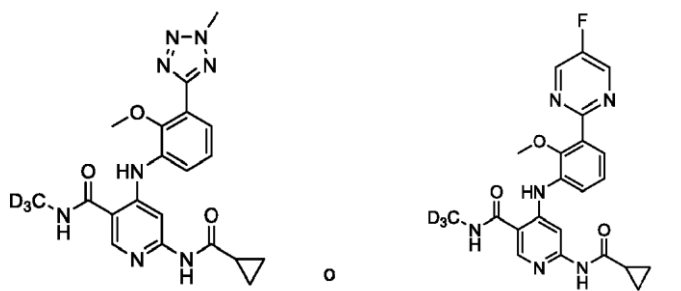


10



15 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 5 3. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 10 4. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.