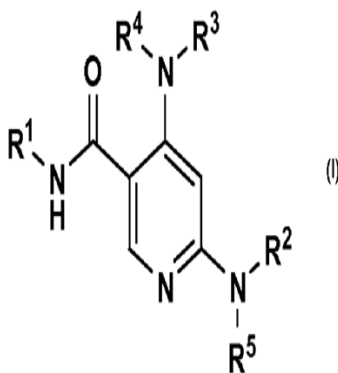


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS DE PIRIDILO SUSTITUIDOS CON ALQUILAMIDA ÚTILES COMO MODULADORES DE RESPUESTAS DE IL-12, IL-23 y/o IFNalfa			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:	Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW JERSEY - PRINCETON
Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número: 34889-

3	Solicitantes		
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY	EE	34889
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Ryan M MOSLIN	Dirección Electrónica: Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:		Route 206 Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543	Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW JERSEY - PRINCETON
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica	
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	MOSLIN Ryan M	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
2.	WEINSTEIN David S	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
3.	WROBLESKI Stephen T	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	

4.	ZHANG Yanlei	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
5.	TOKARSKI John S	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6.	MERTZMAN Michael E	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
7.	LIU Chunjian	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543

7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	Route 206 Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALVARO CORREA ORDOÑEZ	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:		Av. 82 # 10-62, P. 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79143366-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/011769	Fecha Solicitud:	16/01/2014
Número Publicacion:		WO 2015/069310	Fecha Publicacion:	14/05/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ARGENTINA	Codigo del país AR	(31) No. Solicitud P130104090	(32) Fecha _ 07/11/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		8	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos
-----------	--------------------------

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☐ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias

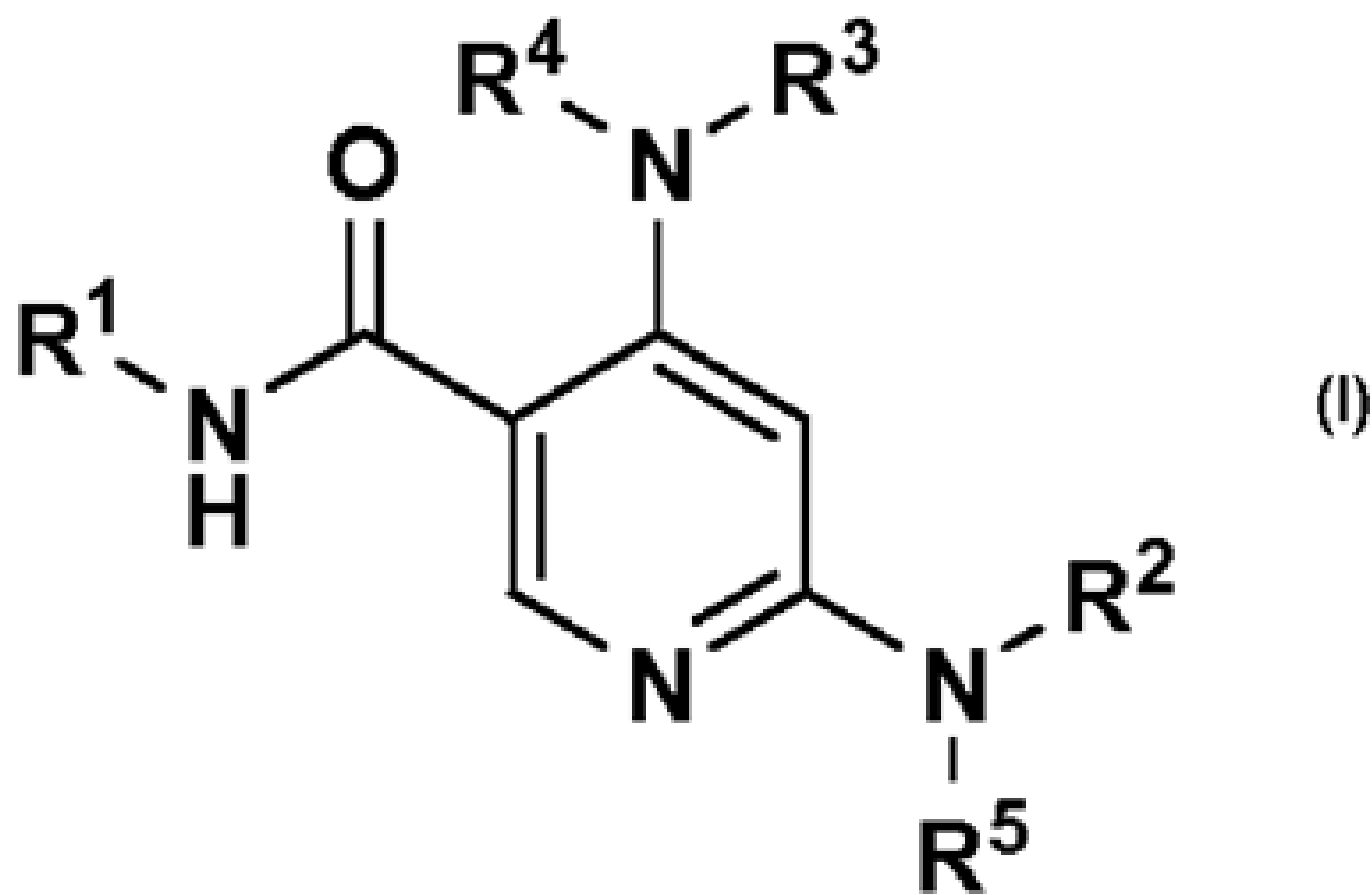
☒ Artes finales 12 x 12 cm

☒ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

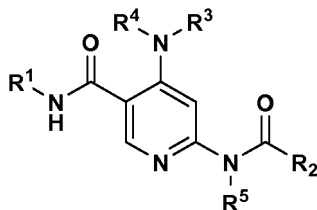
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos



REIVINDICACIONES

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



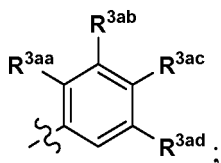
I

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es alquilo de C₁₋₃ sustituido por 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 de R^{2a};

R^{2a} cada que se presenta 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 de C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^a, haloalquilo de 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 de N, O y S(O)_p sustituido con 0-2 R^a;



R^3 tiene la fórmula,

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

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

R^{a2} cada que se presenta es independientemente halo, OH o alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{f2} ;

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

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

R^{d2} es independientemente cada que se presenta F u OH;

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

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno;

R^{11} cada que se presenta es hidrógeno;

R^a cada que se presenta es hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_r OR^b$, $-(CH_2)_r SR^b$, $-(CH_2)_r C(O)R^b$, $-(CH_2)_r C(O)OR^b$, $-(CH_2)_r OC(O)R^b$, $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$, $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$, $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$, $-NR^b S(O)_p R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2 R^c$, alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f , haloalquilo de C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^f ;

R^b cada que se presenta es hidrógeno, alquilo de C_{1-6}

sustituido con 0-3 R^d , haloalquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^f , o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d ;

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

R^d cada que se presenta es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^c$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(O)OR^c$, alquilo de C_{1-6} o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

R^e cada que se presenta es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} y $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

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

p es 0, 1 o 2; y

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

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^1 es CH_3 , C_2H_5 , CD_3 o CD_2CD_3 .

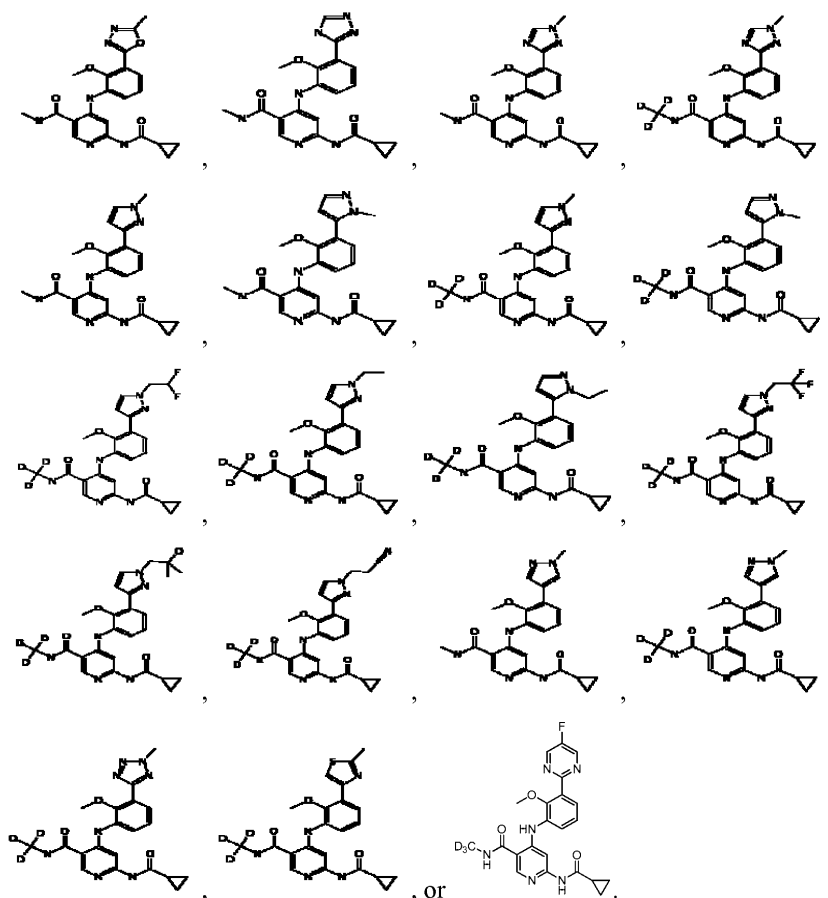
3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-2, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^2 es ciclopropilo sustituido por 0-4 grupos seleccionados de R^{2a} .

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^{3aa} es $S(O)_2CH_3$ o OCH_3 .

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque tanto R^4 y R^5 son hidrógeno.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque tiene la fórmula:



7. Una composición, o acética caracterizada porque tiene uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

8. Un método para tratar una enfermedad, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o auto inmune. .

ASGR

DUNCAN, L.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

FEBRUARY 12, 2014

PTAS

LAURELEE A. DUNCAN
ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD
PATENT DEPARTMENT
PRINCETON, NJ 08543

502674817

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 02/11/2014

REEL/FRAME: 032189/0830
NUMBER OF PAGES: 6

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 12282WOPCT

ASSIGNOR:
MOSLIN, RYAN M.

DOC DATE: 01/29/2014

ASSIGNOR:
WEINSTEIN, DAVID S.

DOC DATE: 01/30/2014

ASSIGNOR:
WROBLESKI, STEPHEN T.

DOC DATE: 02/04/2014

ASSIGNOR:
ZHANG, YANLEI

DOC DATE: 02/04/2014

ASSIGNOR:
TOKARSKI, JOHN S.

DOC DATE: 01/29/2014

ASSIGNEE:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD
PATENT DEPARTMENT
PRINCETON, NEW JERSEY 08543

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US1411769
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT COVER SHEET

Electronic Version v1.1
 Stylesheet Version v1.2

EPAS ID: PAT2721424

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT												
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT												
CONVEYING PARTY DATA													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Name</th> <th>Execution Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RYAN M. MOSLIN</td> <td>01/29/2014</td> </tr> <tr> <td>DAVID S. WEINSTEIN</td> <td>01/30/2014</td> </tr> <tr> <td>STEPHEN T. WROBLESKI</td> <td>02/04/2014</td> </tr> <tr> <td>YANLEI ZHANG</td> <td>02/04/2014</td> </tr> <tr> <td>JOHN S. TOKARSKI</td> <td>01/29/2014</td> </tr> </tbody> </table>		Name	Execution Date	RYAN M. MOSLIN	01/29/2014	DAVID S. WEINSTEIN	01/30/2014	STEPHEN T. WROBLESKI	02/04/2014	YANLEI ZHANG	02/04/2014	JOHN S. TOKARSKI	01/29/2014
Name	Execution Date												
RYAN M. MOSLIN	01/29/2014												
DAVID S. WEINSTEIN	01/30/2014												
STEPHEN T. WROBLESKI	02/04/2014												
YANLEI ZHANG	02/04/2014												
JOHN S. TOKARSKI	01/29/2014												
RECEIVING PARTY DATA													
Name:	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY												
Street Address:	ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD												
Internal Address:	PATENT DEPARTMENT												
City:	PRINCETON												
State/Country:	NEW JERSEY												
Postal Code:	08543												
PROPERTY NUMBERS Total: 1													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Property Type</th> <th>Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PCT Number:</td> <td>US1411769</td> </tr> </tbody> </table>		Property Type	Number	PCT Number:	US1411769								
Property Type	Number												
PCT Number:	US1411769												
CORRESPONDENCE DATA													
Fax Number:	(609)252-4526												
Phone:	6092525323												
Email:	patents@bms.com												
<i>Correspondence will be sent via US Mail when the email attempt is unsuccessful.</i>													
Correspondent Name:	LAURELEE A. DUNCAN												
Address Line 1:	ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD												
Address Line 2:	PATENT DEPARTMENT												
Address Line 4:	PRINCETON, NEW JERSEY 08543												
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	12282WOPCT												

ASSIGNMENT

I (We),

Ryan M. Moslin, David S. Weinstein, Stephen T. Wroblewski, Yanlei Zhang and John S. Tokarski,

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

ALKYL-AMIDE-SUBSTITUTED PYRIDYL COMPOUNDS USEFUL AS MODULATORS OF IL-12, IL-23 AND/OR IFN α RESPONSES

invented by me/us and described in PCT International Patent Application

PCT/US2014/011769 filed January 16, 2014

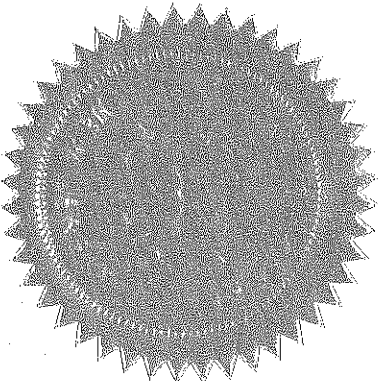
Including said PCT International Patent Application and any application claiming priority from said PCT International Patent Application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

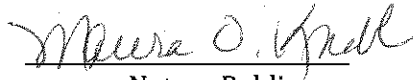
And I/we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to me/us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 29 day of Jan, 2014 by 
Ryan M. Moslin

STATE OF NEW JERSEY)
)
 COUNTY OF MERCER)

On the 29 day of January, 2014, before me came **Ryan M. Moslin**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.




 Notary Public

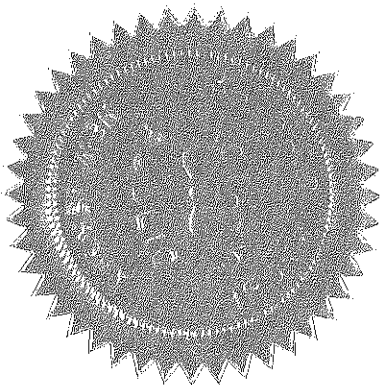
MAURA O. KNOBL
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Aug. 7, 2018

Signed this 30th day of July, 2014 by David S. Weinstein
 David S. Weinstein

STATE OF NEW JERSEY)

COUNTY OF MERCER)

On the 30 day of January, 2013, before me David Weinstein, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.



Maura O. Kobl

Notary Public

MAURA O. KNOBL

Notary Public of New Jersey

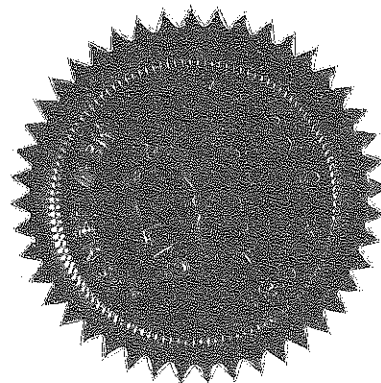
My Commission Expires Aug. 7, 2018

Signed this 4th day of February, 2014 by Stephen T. Wroblewski
 Stephen T. Wroblewski

STATE OF NEW JERSEY)

COUNTY OF MERCER)

On the 4th day of February, 2013, before me Stephen T. Wroblewski, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.



Maura O. Kobl

Notary Public

MAURA O. KNOBL

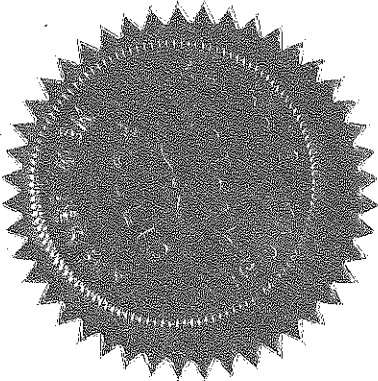
Notary Public of New Jersey

My Commission Expires Aug. 7, 2018

Signed this 4 day of Feb, 2014 by Yanlei Zhang
Yanlei Zhang

STATE OF NEW JERSEY)
)
 COUNTY OF MERCER)

On the 4 day of February, 2013, before me Yanlei Zhang, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

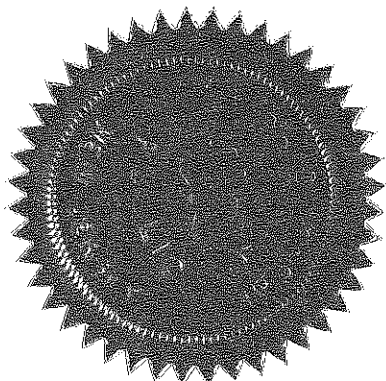


Maura O. Knobl
 Notary Public
MAURA O. KNOBL
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Aug. 7, 2018

Signed this 29 day of January, 2014 by John S. Tokarski
John S. Tokarski

STATE OF NEW JERSEY)
)
 COUNTY OF MERCER)

On the 29 day of January, 2013, before me John S. Tokarski, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.



Maura O. Knobl
 Notary Public
MAURA O. KNOBL
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Aug. 7, 2018



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JULY 30, 2014

PTAS

ELLIOTT KORSEN
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PATENT DEPARTMENT
PRINCETON, NJ 08543

502911013

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 07/29/2014

REEL/FRAME: 033407/0304
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 12282WOPCT

ASSIGNOR:
MERTZMAN, MICHAEL E.

DOC DATE: 07/28/2014

ASSIGNOR:
LIU, CHUNJIAN

DOC DATE: 07/28/2014

ASSIGNEE:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PATENT DEPARTMENT
PRINCETON, NEW JERSEY 08543

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US1411769
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT COVER SHEET

Electronic Version v1.1
 Stylesheet Version v1.2

EPAS ID: PAT2957611

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT	
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT	
CONVEYING PARTY DATA		
	Name	Execution Date
	MICHAEL E. MERTZMAN	07/28/2014
	CHUNJIAN LIU	07/28/2014
RECEIVING PARTY DATA		
Name:	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
Street Address:	ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD	
Internal Address:	PATENT DEPARTMENT	
City:	PRINCETON	
State/Country:	NEW JERSEY	
Postal Code:	08543	
PROPERTY NUMBERS Total: 1		
	Property Type	Number
	PCT Number:	US1411769
CORRESPONDENCE DATA		
Fax Number:	(609)252-4526	
<i>Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent using a fax number, if provided; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.</i>		
Phone:	6092524741	
Email:	patents@bms.com	
Correspondent Name:	ELLIOTT KORSEN	
Address Line 1:	ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD	
Address Line 2:	PATENT DEPARTMENT	
Address Line 4:	PRINCETON, NEW JERSEY 08543	
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	12282WOPCT	
NAME OF SUBMITTER:	ELLIOTT KORSEN	
SIGNATURE:	/elliott korsen/	
DATE SIGNED:	07/29/2014	
Total Attachments: 3		
source=20140729_ASG_2_12282WOPCT#page1.tif		
source=20140729_ASG_2_12282WOPCT#page2.tif		
source=20140729_ASG_2_12282WOPCT#page3.tif		

ASSIGNMENT

I (We),

Michael E. Mertzman and Chunjian Liu

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

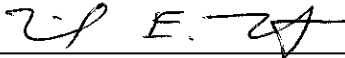
ALKYL-AMIDE-SUBSTITUTED PYRIDYL COMPOUNDS USEFUL AS MODULATORS OF IL-12, IL-23 AND/OR IFN α RESPONSES

invented by me/us and described in PCT International Patent Application

PCT/US2014/011769 filed January 16, 2014

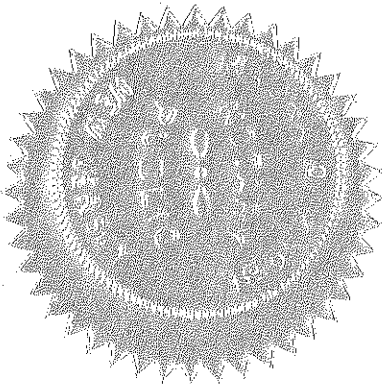
Including said PCT International Patent Application and any application claiming priority from said PCT International Patent Application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And I/we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to me/us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 28th day of July, 2014 by 
Michael E. Mertzman

STATE OF NEW JERSEY)
)
 COUNTY OF MERCER)

On the 28 day of July, 2014, before me came **Michael E. Mertzman**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.



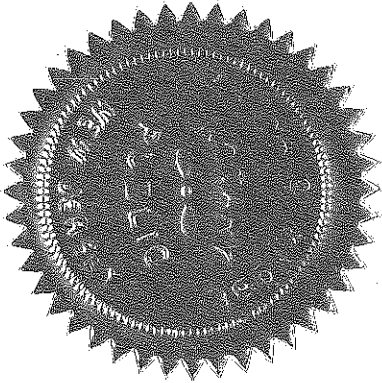

 Notary Public
MAURA O. KNOBL
 Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires Aug. 7, 2018

Signed this 28th day of July, 2014 by 
Chunjian Liu

STATE OF NEW JERSEY)

COUNTY OF MERCER)

On the 28 day of July, 2014, before me Chunjian Liu, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.




Notary Public

MAURA O. KNOBL
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Aug. 7, 2018

Recibido – BMS IP Dept.

Acción efectuada: ASGR

Fecha de firma:

Abogado/Agente: DUNCAN, L

Por D. Bragg el 14 de Feb. de 2014

(Sello)

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Bajo la Secretaría de Comercio para la Propiedad Intelectual

Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

FEBRERO 12, 2014

LAURELEE A. DUNCAN

ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD

502674817

PRINCETON, NJ 08543

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

AVISO DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA MICROFILMADA ESTÁ DISPONIBLE EN EL SALÓN DE BÚSQUEDAS DE CESIONES EN EL NÚMERO DE ROLLO Y ESTANTE INDICADOS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIONES DE MARCAS Y PATENTES. SI USTED ENCUENTRA CUALQUIER ERROR O TIENE

PREGUNTAS RESPECTO A ESTE AVISO, POR FAVOR CONTACTE AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTE AVISO AL TELÉFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE UNA SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS, CORREO: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE INSCRIPCIÓN: 02/11/2014 ROLLO/ESTANTE: 032189/0830

NÚMERO DE PÁGINAS: 6

RESUMEN: CESIÓN DE LOS INTERESES DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA LOS DETALLES).

NUMERO DE DOCUMENTO: 12282 WO PCT

CEDENTE:

MOSLIN, RYAN M.

FECHA DOC: 01/29/2014

CEDENTE:

WEINSTEIN, DAVID S.

FECHA DOC: 01/30/2014

CEDENTE:

WROBLESKI, STEPHEN T.

FECHA DOC: 02/04/2014

CEDENTE:

ZHANG, YANLEI

FECHA DOC: 02/04/2014

CEDENTE:

TOKARSKI, JOHN S.

FECHA DOC: 01/29/2014

CESIONARIO:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD

PATENT DEPARTMENT

PRINCETON, NJ 08543

SOLICITUD No.:

FECHA DE PRESENTACIÓN:

NÚMERO DE PATENTE:

FECHA DE EMISIÓN:

NÚMERO PCT: US1411769

TÍTULO:

GERENCIA DE SERVICIOS DE CESIONES

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

502674817 02/11/2014

CESIÓN DE PATENTES

Versión electrónica v1.1

Versión del formato v1.2

EPAS ID: PAT2721424

TIPO DE PRESENTACIÓN	NUEVA CESIÓN	
NATURALEZA DEL TRASPASO	CESIÓN	
DATOS DE LOS CEDENTES		
Nombre		Fecha de ejecución
Ryan M. Moslin		01/29/2014
David S. Weinstein		01/30/2014
Stephen T. Wroblewski		02/04/2014
Yanlei Zhang		02/04/2014
John S. Tokarski		01/29/2014
Datos del Receptor		
Nombre:	Bristol-Myers Squibb Company	
Dirección domicilio:	Route 206 & Province Line Road	

Dirección Interna:	Departamento de patentes
Ciudad:	Princeton
Estado/País:	New Jersey
Código Postal	08543
NÚMERO DE PROPIEDADES Total: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número PCT:	US1411769
DATOS PARA CORRESPONDENCIA	
Número de fax:	(609)252-4526
Teléfono:	6092525323
Correo Electrónico:	patents@bms.com
<i>La correspondencia será enviada mediante el correo de los Estados Unidos cuando el intento por correo electrónico falle.</i>	
Nombre corresponsal:	Laurelee A. Duncan
Dirección Línea 1:	Route 206 & Province Line Road
Dirección Línea 2:	Patent Department
Dirección Línea 4:	Princeton, NEW JERSEY 08543
Numero Documento Abogado	12282 WO PCT

CESIÓN

Nosotros,

Ryan M. Moslin, David, S. Weinstein, Stephen T. Wroblewski, Yanlei Zhang y John S. Tokarski,

De acuerdo con las obligaciones contractuales asumidas aquí por nosotros y/o por una contraprestación buena y valiosa, cuya recepción y suficiencia reconocemos aquí, vendemos y cedemos a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, con oficinas en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, asignados y representantes legales todo nuestro derecho, título e interés, lo que incluye el derecho a y completo beneficio de cualesquier prioridades que puedan ahora o posteriormente ser otorgadas a nosotros por leyes locales o por tratados, incluyendo cualquier convenio internacional para la protección de la propiedad industrial, en y para todos los países del mundo, incluyendo los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y para la invención titulada:

COMPUESTOS DE PIRIDILO SUSTITUIDOS CON ALQUIL-AMIDAS ÚTILES COMO MODULADORES DE IL-12, IL-23 Y/O RESPUESTAS IFN- α

Inventada por nosotros y descrita en la Solicitud de Patente Internacional PCT

PCT/US2014/011769 presentada el 16 de enero de 2014

Que incluye dicha Solicitud de Patente Internacional PCT y cualquier solicitud que reclame prioridad de dicha Solicitud provisional, que se haya presentado en cualquier país, y cualesquier patentes que se otorguen y/o emitan sobre estas, y todas las divisionales, continuaciones, re-emisiones, certificados de re-examen y extensiones de las mismas en todos los países, el dicho interés es la propiedad completa de dicha invención y todas las dichas solicitudes, patentes (incluyendo re-emisiones de patentes), extensiones y certificados de reexamen para ser

poseídos y disfrutados por la dicha Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores y asignados hasta el final completo de los términos de vigencia otorgados a dichas patentes (incluyendo re-emisiones de patentes), extensiones y certificados de reexamen que puedan ser otorgados y/o emitidos, tan completamente y enteramente como si la misma hubiera sido poseída y disfrutada por nosotros en el caso de que esta venta, cesión y transferencia no se hubiera efectuado;

Y acordamos aquí comunicar a dicho cesionario o sus representantes de cualesquier hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha invención, para testificar en cualesquier procesos legales, firmar todas las solicitudes, documentos ó instrumentos necesarios, legales o apropiados en y/o para la presentación y procedimiento de todas las solicitudes, incluyendo divisionales, continuaciones y solicitudes de re-emisión, extensiones y certificados de reexamen y/o el otorgamiento y/o emisión de las mismas y/o para asegurar de otra manera el título a dicha invención y a todas las dichas solicitudes, patentes (incluyendo re-emisiones de patentes, extensiones y certificados de reexamen para el dicho cesionario, y en general hacer todo lo posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y asignados para obtener y defender la protección adecuada para dicha invención en todos los países).

Firmado este día 29 de Ene. de 2014 por (Firmado)

Ryan M. Moslin

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Mercer)

En este día ____29____ de ____enero____, 2014, se presentó ante mi Ryan M. Moslin, conocido por mi como la persona con ese nombre, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció que la firmó.

[SELLO] _____ (Firmado)

Notario Público

(sello) MAURA O. KNOBL

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira 7 de agosto de 2018

Firmado este día 30 de Ene. de 2014 por _____ (Firmado)

David S. Weinstein

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Mercer)

En este día ____30____ de ____enero____, 2013, se presentó ante mi David S. Weinstein, conocido por mi como la persona con ese nombre, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció que la firmó.

[SELLO] _____ (Firmado)

Notario Público

(sello)

MAURA O. KNOBL

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira 7 de agosto de 2018

Firmado este día 4 de febrero de 2014 por (Firmado)

Stephen T. Wrobleski

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Mercer)

En este día ____4____ de ____febrero_____, 2013, se presentó ante mi
Stephen T. Wrobleski, conocido por mi como la persona con ese nombre, y quien
firmó la Cesión anterior y reconoció que la firmó.

[SELLO]

_____(Firmado)_____

Notario Público

(sello)

MAURA O. KNOBL

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira 7 de agosto de 2018

Firmado este día 4 de febrero de 2014 por (Firmado)

Yanlei Zhang

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Mercer)

En este día ____4____ de ____febrero____, 2013, se presentó ante mi Yanlei Zhang, conocido por mi como la persona con ese nombre, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció que la firmó.

[SELLO]

_____(Firmado)_____

Notario Público

(sello)

MAURA O. KNOBL

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira 7 de agosto de 2018

Firmado este día 29 de enero de 2014 por (Firmado)

John S. Tokarski

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Mercer)

En este día 29 de enero, 2013, se presentó ante mí John S. Tokarski, conocido por mí como la persona con ese nombre, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció que la firmó.

[SELLO]

(Firmado)

Notario Público

(sello)

MAURA O. KNOBL

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira 7 de agosto de 2018

Recibido – BMS IP Dept.

Acción efectuada:

Fecha de firma:

Abogado/Agente:

Por D. Bragg el 31 de Jul. de 2014

(Sello)

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Bajo la Secretaría de Comercio para la Propiedad Intelectual

Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

JULIO 30, 2014

ELLIOTT KORSEN

ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD

502911013

PATENT DEPARTMENT

PRINCETON, NJ 08543

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

AVISO DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA MICROFILMADA ESTÁ DISPONIBLE EN EL SALÓN DE BÚSQUEDAS DE CESIONES EN EL NÚMERO DE ROLLO Y ESTANTE INDICADOS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO DE INSCRIPCIÓN REFLEJA

LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIONES DE MARCAS Y PATENTES. SI USTED ENCUENTRA CUALQUIER ERROR O TIENE PREGUNTAS RESPECTO A ESTE AVISO, POR FAVOR CONTACTE AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTE AVISO AL TELÉFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE UNA SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS, CORREO: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE INSCRIPCIÓN: 07/29/2014 ROLLO/ESTANTE: 033407/0304

NÚMERO DE PÁGINAS: 4

RESUMEN: CESIÓN DE LOS INTERESES DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA LOS DETALLES).

NUMERO DE DOCUMENTO: 12282 WO PCT

CEDENTE:

MERTZMAN, MICHAEL E.

FECHA DOC: 07/28/2014

CEDENTE:

LIU, CHUNJIAN

FECHA DOC: 07/28/2014

CESIONARIO:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

ROUTE 206 & PROVINCE LINE ROAD

PATENT DEPARTMENT

PRINCETON, NJ 08543

SOLICITUD No.:

FECHA DE PRESENTACIÓN:

NÚMERO DE PATENTE:

FECHA DE EMISIÓN:

NÚMERO PCT: US1411769

TÍTULO:

GERENCIA DE SERVICIOS DE CESIONES

DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

502911013 07/29/2014

CESIÓN DE PATENTES

Versión electrónica v1.1

EPAS ID: PAT2957611

Versión del formato v1.2

TIPO DE PRESENTACIÓN	NUEVA CESIÓN	
NATURALEZA DEL TRASPASO	CESIÓN	
DATOS DE LOS CEDENTES		
Nombre		Fecha de ejecución
MICHAEL E. MERTZMAN		07/28/2014
CHUNJIAN LIU		07/28/2014
Datos del Receptor		
Nombre:	Bristol-Myers Squibb Company	
Dirección domicilio:	Route 206 & Province Line Road	
Dirección Interna:	Departamento de patentes	
Ciudad:	Princeton	
Estado/País:	New Jersey	
Código Postal	08543	
NÚMERO DE PROPIEDADES Total: 1		
Tipo de Propiedad	Número	
Número PCT:	US1411769	

DATOS PARA CORRESPONDENCIA

Número de fax: (609)252-4526

La correspondencia será enviada primero a la dirección del correo electrónico; si no hay éxito, se enviará al fax, si se suministró; si esto falla también, se enviará mediante el correo de los Estados Unidos.

Teléfono: 6092524741

Correo Electrónico: patents@bms.com

Nombre corresponsal: Elliott Korsen

Dirección Línea 1: Route 206 & Province Line Road

Dirección Línea 2: Patent Department

Dirección Línea 4: Princeton, NEW JERSEY 08543

Numero Documento Abogado:	12282 WO PCT
---------------------------	--------------

Nombre del que envía:	ELLIOTT KORSEN
-----------------------	----------------

Firma:	/elliott korsen/
--------	------------------

Fecha de la firma:	07/29/2014
--------------------	------------

Total de Anexos: 3

source=20140729_ASG_2_12282WOPCT#page1.tif

source=20140729_ASG_2_12282WOPCT#page2.tif

source=20140729_ASG_2_12282WOPCT#page3.tif

CESIÓN

Nosotros,

Michael E. Mertzman y Chunjian Liu,

De acuerdo con las obligaciones contractuales asumidas aquí por nosotros y/o por una contraprestación buena y valiosa, cuya recepción y suficiencia reconocemos aquí, vendemos y cedemos a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, con oficinas en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, asignados y representantes legales todo nuestro derecho, título e interés, lo que incluye el derecho a y completo beneficio de cualesquier prioridades que puedan ahora o posteriormente ser otorgadas a nosotros por leyes locales o por tratados, incluyendo cualquier convenio internacional para la protección de la propiedad industrial, en y para todos los países del mundo, incluyendo los Estado Unidos y sus territorios y posesiones, en y para la invención titulada:

COMPUESTOS DE PIRIDILO SUSTITUIDOS CON ALQUIL-AMIDAS ÚTILES COMO MODULADORES DE IL-12, IL-23 Y/O RESPUESTAS IFN- α

Inventada por nosotros y descrita en la Solicitud de Patente Internacional PCT

PCT/US2014/011769 presentada el 16 de enero de 2014

Que incluye dicha Solicitud de Patente Internacional PCT y cualquier solicitud que reclame prioridad de dicha Solicitud provisional, que se haya presentado en cualquier país, y cualesquier patentes que se otorguen y/o emitan sobre estas, y todas las divisionales, continuaciones, re-emisiones, certificados de re-examen y extensiones de las mismas en todos los países, el dicho interés es la propiedad completa de dicha invención y todas las dichas solicitudes, patentes (incluyendo re-emisiones de patentes), extensiones y certificados de reexamen para ser poseídos y disfrutados por la dicha Bristol-Myers Squibb Company y sus

sucesores y asignados hasta el final completo de los términos de vigencia otorgados a dichas patentes (incluyendo re-emisiones de patentes), extensiones y certificados de reexamen que puedan ser otorgados y/o emitidos, tan completamente y enteramente como si la misma hubiera sido poseída y disfrutada por nosotros en el caso de que esta venta, cesión y transferencia no se hubiera efectuado;

Y acordamos aquí comunicar a dicho cesionario o sus representantes de cualesquier hechos conocidos por nosotros relacionados con dicha invención, para testificar en cualesquier procesos legales, firmar todas las solicitudes, documentos ó instrumentos necesarios, legales o apropiados en y/o para la presentación y procedimiento de todas las solicitudes, incluyendo divisionales, continuaciones y solicitudes de re-emisión, extensiones y certificados de reexamen y/o el otorgamiento y/o emisión de las mismas y/o para asegurar de otra manera el título a dicha invención y a todas las dichas solicitudes, patentes (incluyendo re-emisiones de patentes, extensiones y certificados de reexamen para el dicho cesionario, y en general hacer todo lo posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y asignados para obtener y defender la protección adecuada para dicha invención en todos los países).

Firmado este día 28 de julio de 2014 por (Firmado)

Michael E. Mertzman

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Mercer)

En este día ____28____ de ____julio_____, 2014, se presentó ante mi Michael E. Mertzman, conocido por mi como la persona con ese nombre, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció que la firmó.

[SELLO] _____ (Firmado)

Notario Público

(sello) MAURA O. KNOBL

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira 7 de agosto de 2018

Firmado este día 28 de julio de 2014 por (Firmado)

Chunjian Liu

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Mercer)

En este día ____28____ de ____julio_____, 2014, se presentó ante mi Chunjian Liu, conocido por mi como la persona con ese nombre, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció que la firmó.

[SELLO] _____ (Firmado)

Notario Público

(sello)

MAURA O. KNOBL

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión expira 7 de agosto de 2018

(43) International Publication Date
14 May 2015 (14.05.2015)(10) International Publication Number
WO 2015/069310 A1

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/US2014/011769

(22) International Filing Date:

16 January 2014 (16.01.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

P130104090 7 November 2013 (07.11.2013) AR
 102140574 7 November 2013 (07.11.2013) TW
 2013/1400 11 November 2013 (11.11.2013) VE

(71) Applicant: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
 [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line
 Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(72) Inventors: **MOSLIN, Ryan M.**; c/o Bristol-Myers Squibb
 Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton,
 New Jersey 08543 (US). **WEINSTEIN, David S.**; c/o
 Bristol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province
 Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **WROB-
 LESKI, Stephen T.**; c/o Bristol-Myers Squibb Company,
 Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey
 08543 (US). **ZHANG, Yanlei**; c/o Bristol-Myers Squibb
 Company, Route 206 & Province Line Road, Princeton,

New Jersey 08543 (US). **TOKARSKI, John S.**; c/o Bris-
 tol-Myers Squibb Company, Route 206 & Province Line
 Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **MERTZMAN,
 Michael E.**; c/o Bristol-Myers Squibb Company, Route
 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543
 (US). **LIU, Chunjian**; c/o Bristol-Myers Squibb Company,
 Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey
 08543 (US).

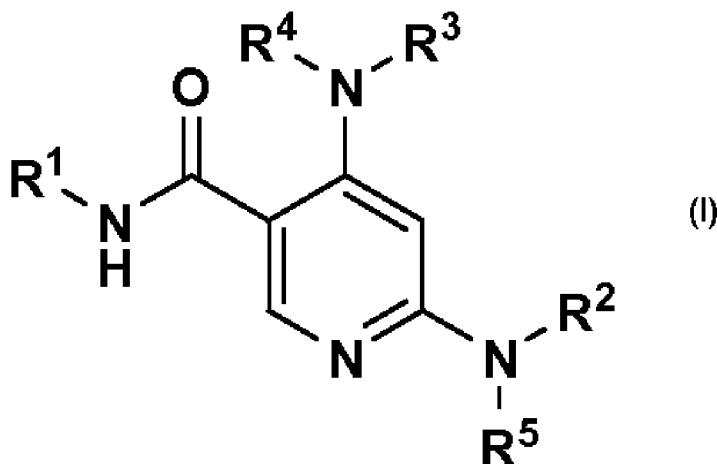
(74) Agents: **DUNCAN, Laurelee A.** et al.; Bristol-Myers
 Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey
 08543-4000 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
 kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
 AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
 BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
 DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
 HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
 KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
 MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
 OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
 SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
 TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
 ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
 kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
 GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
 UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
 TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
 EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
 MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
 TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
 KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: ALKYL-AMIDE-SUBSTITUTED PYRIDYL COMPOUNDS USEFUL AS MODULATORS OF IL-12, IL-23 AND/OR IFN α RESPONSES



(57) Abstract: Compounds having the following formula (I): or a stereoisomer or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, and R⁵ are as defined herein, are useful in the modulation of IL-12, IL-23 and/or IFN α by acting on Tyk-2 to cause signal transduction inhibition.



Declarations under Rule 4.17:

Published:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))* — *with international search report (Art. 21(3))*

ALKYL-AMIDE-SUBSTITUTED PYRIDYL COMPOUNDS USEFUL AS
MODULATORS OF IL-12, IL-23 AND/OR IFN α RESPONSES

FIELD OF THE INVENTION

5 **[0001]** This invention relates to compounds useful in the modulation of IL-12, IL-23 and/or IFN α by acting on Tyk-2 to cause signal transduction inhibition. Provided herein are alkyl-amide-substituted pyridyl compounds, compositions comprising such compounds, and methods of their use. The invention further pertains to pharmaceutical compositions containing at least one compound according to the invention that are useful
10 for the treatment of conditions related to the modulation of IL-12, IL-23 and/or IFN α in a mammal.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] The heterodimeric cytokines interleukin (IL)-12 and IL-23, which share a
15 common p40 subunit, are produced by activated antigen-presenting cells and are critical in the differentiation and proliferation of Th1 and Th17 cells, two effector T cell lineages which play key roles in autoimmunity. IL-23 is composed of the p40 subunit along with a unique p19 subunit. IL-23, acting through a heterodimeric receptor composed of IL-23R and IL-12R β 1, is essential for the survival and expansion of Th17 cells which
20 produce pro-inflammatory cytokines such as IL-17A, IL-17F, IL-6 and TNF- α (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007)). These cytokines are critical in mediating the pathobiology of a number of autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, and lupus. IL-12, in addition to
25 the p40 subunit in common with IL-23, contains a p35 subunit and acts through a heterodimeric receptor composed of IL-12R β 1 and IL-12R β 2. IL-12 is essential for Th1 cell development and secretion of IFN γ , a cytokine which plays a critical role in immunity by stimulating MHC expression, class switching of B cells to IgG subclasses, and the activation of macrophages (Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-
30 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)).

[0003] The importance of the p40-containing cytokines in autoimmunity is demonstrated by the discovery that mice deficient in either p40, p19, or IL-23R are protected from disease in models of multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, lupus and psoriasis, among others (Kytтарis, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)).

[0004] In human disease, high expression of p40 and p19 has been measured in psoriatic lesions, and Th17 cells have been identified in active lesions in the brain from MS patients and in the gut mucosa of patients with active Crohn's disease (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)). The mRNA levels of p19, p40, and p35 in active SLE patients were also shown to be significantly higher compared with those in inactive SLE patients (Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)), and T cells from lupus patients have a predominant Th1 phenotype (Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

[0005] Moreover, genome-wide association studies have identified a number of loci associated with chronic inflammatory and autoimmune diseases that encode factors that function in the IL-23 and IL-12 pathways. These genes include IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3, and 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)).

[0006] Indeed, anti-p40 treatment, which inhibits both IL-12 and IL-23, as well as IL-23-specific anti-p19 therapies have been shown to be efficacious in the treatment of autoimmunity in diseases including psoriasis, Crohn's Disease and psoriatic arthritis (Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)). Therefore, agents which inhibit the action of IL-12 and IL-23 may be expected to have therapeutic benefit in human autoimmune disorders.

[0007] The Type I group of interferons (IFNs), which include the IFN α members as well as IFN β , IFN ϵ , IFN κ and IFN ω , act through a heterodimer IFN α/β receptor (IFNAR). Type I IFNs have multiple effects in both the innate and adaptive immune systems including activation of both the cellular and humoral immune responses as well as enhancing the expression and release of autoantigens (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)).

[0008] In patients with systemic lupus erythematosus (SLE), a potentially fatal autoimmune disease, increased serum levels of interferon (IFN) α (a type I interferon) or increased expression of type I IFN-regulated genes (a so-called IFN α signature) in peripheral blood mononuclear cells and in affected organs has been demonstrated in a majority of patients (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)), and several studies have shown that serum IFN α levels correlate with both disease activity and severity (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)). A direct role for IFN α in the pathobiology of lupus is evidenced by the observation that the administration of IFN α to patients with malignant or viral diseases can induce a lupus-like syndrome. Moreover, the deletion of the IFNAR in lupus-prone mice provides high protection from autoimmunity, disease severity and mortality (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)), and genome-wide association studies have identified loci associated with lupus that encode factors that function in the type I interferon pathway, including IRF5, IKBKE, TYK2, and 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)). In addition to lupus, there is evidence that aberrant activation of type I interferon-mediated pathways are important in the pathobiology of other autoimmune diseases such as Sjögren's syndrome and scleroderma (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)). Therefore, agents which inhibit the action of type I interferon responses may be expected to have therapeutic benefit in human autoimmune disorders.

[0009] Tyrosine kinase 2 (Tyk2) is a member of the Janus kinase (JAK) family of nonreceptor tyrosine kinases and has been shown to be critical in regulating the signal transduction cascade downstream of receptors for IL-12, IL-23 and type I interferons in both mice (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)) and humans (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)). Tyk2 mediates the receptor-induced phosphorylation of members of the STAT family of transcription factors, an essential signal that leads to the dimerization of STAT proteins and the transcription of STAT-dependent pro-inflammatory genes. Tyk2-deficient mice are resistant to experimental models of colitis, psoriasis and multiple sclerosis, demonstrating the importance of Tyk2-mediated signaling in autoimmunity and related disorders (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)).

[0010] In humans, individuals expressing an inactive variant of Tyk2 are protected from multiple sclerosis and possibly other autoimmune disorders (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain* 134:693-703 (2011)). Genome-wide association studies have shown other variants of Tyk2 to be associated with autoimmune disorders such as Crohn's Disease, psoriasis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis, further demonstrating the importance of Tyk2 in autoimmunity (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)).

[0011] In view of the conditions that may benefit by treatment involving the modulation of cytokines and/or interferons, new compounds capable of modulating cytokines and/or interferons, such as IL-12, IL-23 and/or IFN α , and methods of using these compounds may provide substantial therapeutic benefits to a wide variety of patients in need thereof.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0012] The invention is directed to compounds of Formula I, *infra*, that which are useful as modulators of IL-12, IL-23 and/or IFN α by inhibiting Tyk2-mediated signal transduction.

5 [0013] The present invention also provides processes and intermediates for making the compounds of the present invention.

[0014] The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier and at least one of the compounds of the present invention.

10 [0015] The present invention also provides a method for the modulation of IL-12, IL-23 and/or IFN α by inhibiting Tyk-2-mediated signal transduction comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention.

[0016] The present invention also provides a method for treating proliferative, metabolic, allergic, autoimmune and inflammatory diseases, comprising administering to 15 a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention.

[0017] A preferred embodiment is a method for treating inflammatory and autoimmune diseases or disorders. For the purposes of this invention, an inflammatory and autoimmune disease or disorder includes any disease having an inflammatory or 20 autoimmune component.

[0018] An alternate preferred embodiment is a method for treating metabolic diseases, including type 2 diabetes and atherosclerosis.

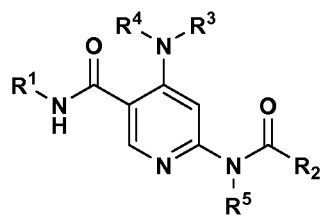
[0019] The present invention also provides the use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of cancers.

25 [0020] The present invention also provides the compounds of the present invention for use in therapy.

[0021] These and other features of the invention will be set forth in the expanded form as the disclosure continues.

30 DETAILED DESCRIPTION OF THE EMBODIMENTS OF THE INVENTION

[0022] Provided herein is at least one chemical entity chosen from compounds of formula I:



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

R^1 is C_{1-3} alkyl optionally substituted by 0-7 R^{1a} ;

5 R^{1a} at each occurrence is independently hydrogen, deuterium, F, Cl, Br, CF_3 or CN;

R^2 is C_{1-6} alkyl substituted with 0-4 R^{2a} , C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-4 R^{2a} , C_{6-10} aryl substituted with 0-4 R^{2a} , a 5-14 membered heterocycle containing 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S, substituted with 0-4 R^{2a} , NR^6R^6 or OR^b ;

10 R^{2a} at each occurrence is independently hydrogen, =O, halo, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^a , C_{1-6} haloalkyl, $-(CH_2)_r$ -3-14 membered carbocycle substituted with 0-1 R^a or
15 a $-(CH_2)_r$ -5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms or 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O) $_p$ substituted with 0-2 R^a ;

or one R^{2a} and another R^{2a} , together with the atoms to which they are attached, combine to form a fused 5-6 membered ring wherein said fused ring may be substituted with 0-2 R^a ;

20 R^3 is $-(CH_2)_r$ -3-14 membered carbocycle substituted 0-5 R^{3a} ;

R^{3a} at each occurrence is independently hydrogen, =O, halo (F), OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$,

25 C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^a , C_{1-6} haloalkyl, $-(CH_2)_r$ -3-14 membered carbocycle substituted with 0-3 R^a or a $-(CH_2)_r$ -5-10 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O) $_p$ substituted with 0-3 R^a ;

or two R^{3a} , together with the atoms to which they are attached, combine to form a fused ring wherein said ring is selected from phenyl and a 5-7 membered heterocycle

comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, S or O, said fused ring may be further substituted by R^a;

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, C₁₋₄ alkyl substituted with 0-1 R^f, (CH₂)_r-phenyl substituted with 0-3 R^d, or a -(CH₂)_r-5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O)_p;

R⁶ and R¹¹ at each occurrence are independently hydrogen, C₁₋₄ alkyl substituted with 0-3 R^f, CF₃, C₃₋₁₀ cycloalkyl substituted with 0-1 R^f, (CH)_r-phenyl substituted with 0-3 R^d, or -(CH₂)_r-5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O)_p substituted with 0-3 R^d;

R^a at each occurrence is hydrogen, 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, C₁₋₆alkyl substituted with 0-3 R^f, C₁₋₆haloalkyl, -(CH₂)_r-3-14 membered carbocycle, or -(CH₂)_r-5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O)_p substituted with 0-3 R^f;

R^b at each occurrence is hydrogen, C₁₋₆ alkyl substituted with 0-3 R^d, C₁₋₆ haloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl substituted with 0-2 R^d, or -(CH₂)_r-5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O)_p substituted with 0-3 R^f, or (CH₂)_r-phenyl substituted with 0-3 R^d;

R^c is C₁₋₆ alkyl substituted with 0-3 R^f, (CH₂)_r-C₃₋₆ cycloalkyl substituted with 0-3 R^f or (CH₂)_r-phenyl substituted with 0-3 R^f;

R^d at each occurrence is independently hydrogen, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^e, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^c, C₁₋₆ alkyl or (CH₂)_r-phenyl substituted with 0-3 R^f;

R^e at each occurrence is independently selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl and (CH₂)_r-phenyl substituted with 0-3 R^f;

R^f independently at each occurrence is hydrogen, halo, CN, NH₂, OH, C₃₋₆ cycloalkyl, CF₃, O(C₁₋₆alkyl) or a -(CH₂)_r-5-7 membered heteroaryl comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O)_p;

p is 0, 1, or 2; and

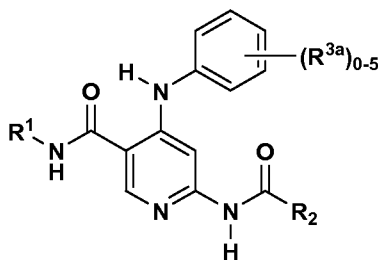
r is 0, 1, 2, 3, or 4.

[0023] In another embodiment are provided compounds of formula I, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein R^2 is methyl, ethyl, propyl, furyl, pyranyl, cyclopropyl, cyclobutyl or cyclohexyl, cyclopentyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolinyl or pyrrolopyridinyl, each group substituted as valence allows by 0-4 groups selected from R^{2a} ; or R^2 is NR^6R^6 or OR^b .

[0024] In another embodiment are provided compounds of formula I, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein R^3 is C_{3-6} cycloalkyl or C_{6-10} aryl, each group substituted with 0-5 R^{3a} . In a more preferred embodiment, R^3 is preferably phenyl substituted with 0-5 R^{3a} .

[0025] In another embodiment, there is provided a compound of formula I, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein both R^4 and R^5 are hydrogen.

[0026] In another embodiment, there is provided a compound of formula I, wherein



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

- R^1 is C_{1-3} alkyl substituted by 0-7 deuterium atoms;
- R^2 is methyl, ethyl, propyl, furyl, pyranyl, cyclopropyl, cyclobutyl or cyclohexyl, cyclopentyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolinyl or pyrrolopyridinyl, each group substituted as valence allows by 0-4 groups selected from R^{2a} ;
- or R^2 is NR^6R^6 or OR^b ;
- R^{2a} at each occurrence is independently hydrogen, $-(CH_2)_rOR^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, C_{1-6} haloalkyl (CF_3), $-(CH_2)_r$ -3-14 membered carbocycle substituted with 0-1 R^a (phenyl), $-(CH_2)_r$ -5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms or 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$ substituted with 0-2 R^a (pyridyl);

or one R^{2a} and another R^{2a} , together with the atoms to which they are attached, combine to form a fused 5-6 membered ring (phenyl) wherein said fused ring may be substituted with 0-2 R^a ;

R^3 is C_{3-6} cycloalkyl or C_{6-10} aryl, each group substituted with 0-5 R^{3a} (R^3 is preferably phenyl substituted with 0-5 R^{3a});

R^{3a} at each occurrence is independently hydrogen, halo (F), $-(CH_2)_rOR^b$ or $-S(O)_pR^c$;

R^6 at each occurrence is independently hydrogen or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^f (methyl);

R^{11} at each occurrence is hydrogen;

R^a is independently at each occurrence hydrogen, $-(CH_2)_rOR^b$ or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^f (methyl);

R^b is independently at each occurrence hydrogen or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^d (preferably R^b is methyl);

R^c is C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^f (preferably R^c is methyl);

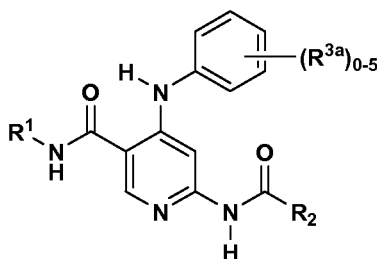
R^d at each occurrence is independently hydrogen, halo (preferably halo is F) or $-OH$;

R^f at each occurrence is independently hydrogen, halo, CN, OH or $O(C_{1-6}alkyl)$;

p is 0, 1 or 2; and

r is 0, 1 or 2.

[0027] In another, preferred embodiment, there is provided a compound of formula I, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

R^1 is $C_{1-3}alkyl$ substituted by 0-7 deuterium atoms;

R^2 is methyl, ethyl, propyl, furyl, pyranlyl, cyclopropyl, cyclobutyl or cyclohexyl, cyclopentyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolinyl or pyrrolopyridinyl, each group substituted as valence allows by 0-4 groups selected from R^{2a} ;

or R^2 is NR^6R^6 or OR^b ;

- 5 R^{2a} at each occurrence is independently hydrogen, $-(CH_2)_rOR^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, C_{1-6} haloalkyl (CF_3), $-(CH_2)_r$ -3-14 membered carbocycle substituted with 0-1 R^a , $-(CH_2)_r$ -5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms or 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$ substituted with 0-2 R^a ;

- or one R^{2a} and another R^{2a} , together with the atoms to which they are attached,
10 combine to form a fused 5-6 membered ring wherein said fused ring may be substituted with 0-2 R^a ;

R^{3a} at each occurrence is independently hydrogen, halo (F), $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_r$ -5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$ substituted with 0-3 R^a or $-S(O)_pR^c$;

- 15 R^6 at each occurrence is independently hydrogen, phenyl or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^f ;

R^{11} is at each occurrence independently hydrogen, cyclopropyl or C_{1-4} alkyl substituted with 0-1 R^f ;

- R^a at each occurrence is hydrogen, halo, $-(CH_2)_rOR^b$ or C_{1-6} alkyl substituted with
20 0-3 R^f ;

R^b at each occurrence is hydrogen or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^d ;

R^c is C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^f (methyl);

R^d at each occurrence is independently hydrogen, halo or -OH;

R^f at each occurrence is independently hydrogen, halo, CN, OH or $O(C_{1-6}alkyl)$;

- 25 p is 0, 1 or 2; and

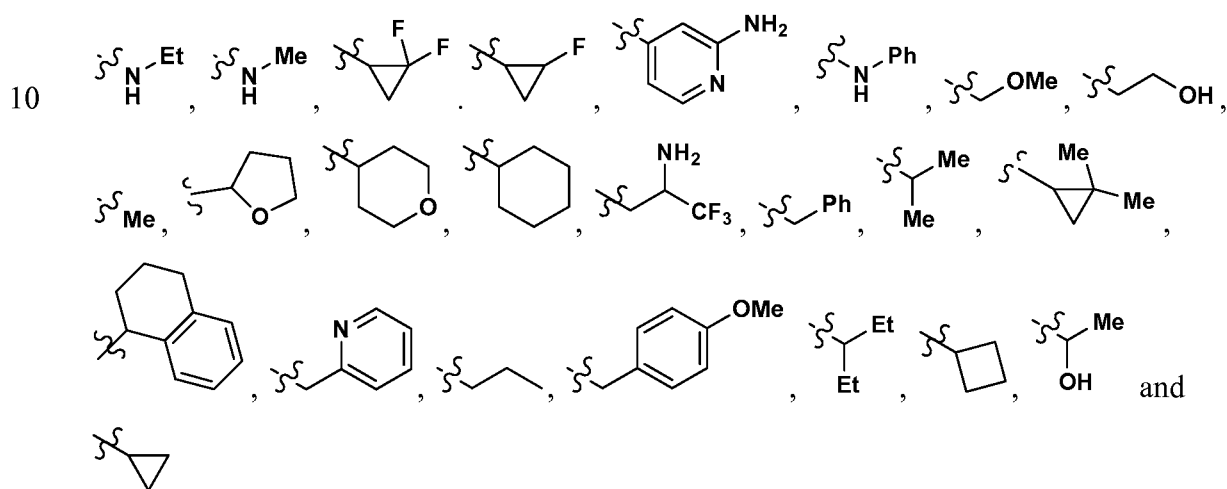
r is 0, 1 or 2.

- [0028] In an alternate embodiment, there is provided a compound of formula I, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof,
30 wherein R^2 is methyl, ethyl, propyl (*n* and *i*), furyl, pyranlyl, cyclopropyl, pyridyl, cyclobutyl or cyclohexyl, each group substituted by 0-4 groups selected from R^{2a} . In a preferred embodiment, R^2 is cyclopropyl substituted by 0-4 groups selected from R^{2a} .

[0029] In another embodiment, there is provided a compound, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein R^2 is NR^6R^6 .

[0030] In another embodiment, there is provided a compound, or stereoisomers, 5 tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein R^2 is OR^b .

[0031] In a more preferred embodiment, compounds of formula (I), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, are provided wherein R^2 is selected from:



[0032] In another, more preferred embodiment, there is provided a compound of 15 formula (I), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein:

R^{3a} at each occurrence independently is hydrogen, Ph, CN, NH_2 , OCF_3 , OR^b , halo, cycloalkyl, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2NR^{11}R^{11}$, $C(O)R^b$, SO_pR^c , $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, haloalkyl (CF_3), CN, a 5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-3 20 heteroatoms selected from N, S or O substituted with 0-3 R^a and C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^a ; or one R^{3a} and a second R^{3a} together with the atoms to which they are attached combine to form a fused ring wherein the ring is phenyl or a 5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, S or O;

R^{11} is hydrogen, cyclopropyl or C_{1-4} alkyl substituted with 0-1 R^f ;

25 R^a is at each occurrence independently halo or OR^b ;

R^b is at each occurrence independently hydrogen, a 5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, S or O substituted with 0-3 R^f or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^d ;

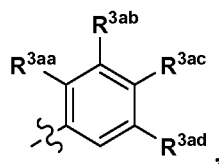
R^d is at each occurrence independently halo (preferably F) or OH;

5 R^c is at each occurrence independently C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^f ;

R^f is at each occurrence independently hydrogen, halo or OH; and

p is 2.

[0033] In another, more preferred embodiment, there is provided a compound of formula (I), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein R^3 has acceptable salt thereof, wherein R^3 has the formula,



where:

R^{3aa} is C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^{a2} , $S(O)_pR^{c2}$ or OR^{b2} ;

15 R^{3ab} , R^{3ac} , or R^{3ad} are independently hydrogen, Cl, F, or Br;

or R^{3ab} , R^{3ac} , or R^{3ad} are independently pyrazolyl, thiazolyl or oxadiazolyl, each group substituted with 0-3 R^{a2} ;

R^{11} at each occurrence independently is hydrogen;

20 R^{a2} is at each occurrence independently halo, OH or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^{f2} ;

R^{b2} is hydrogen or C_{1-6} alkyl substituted with 0-2 R^{d2} ;

R^{c2} is C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^{f2} ;

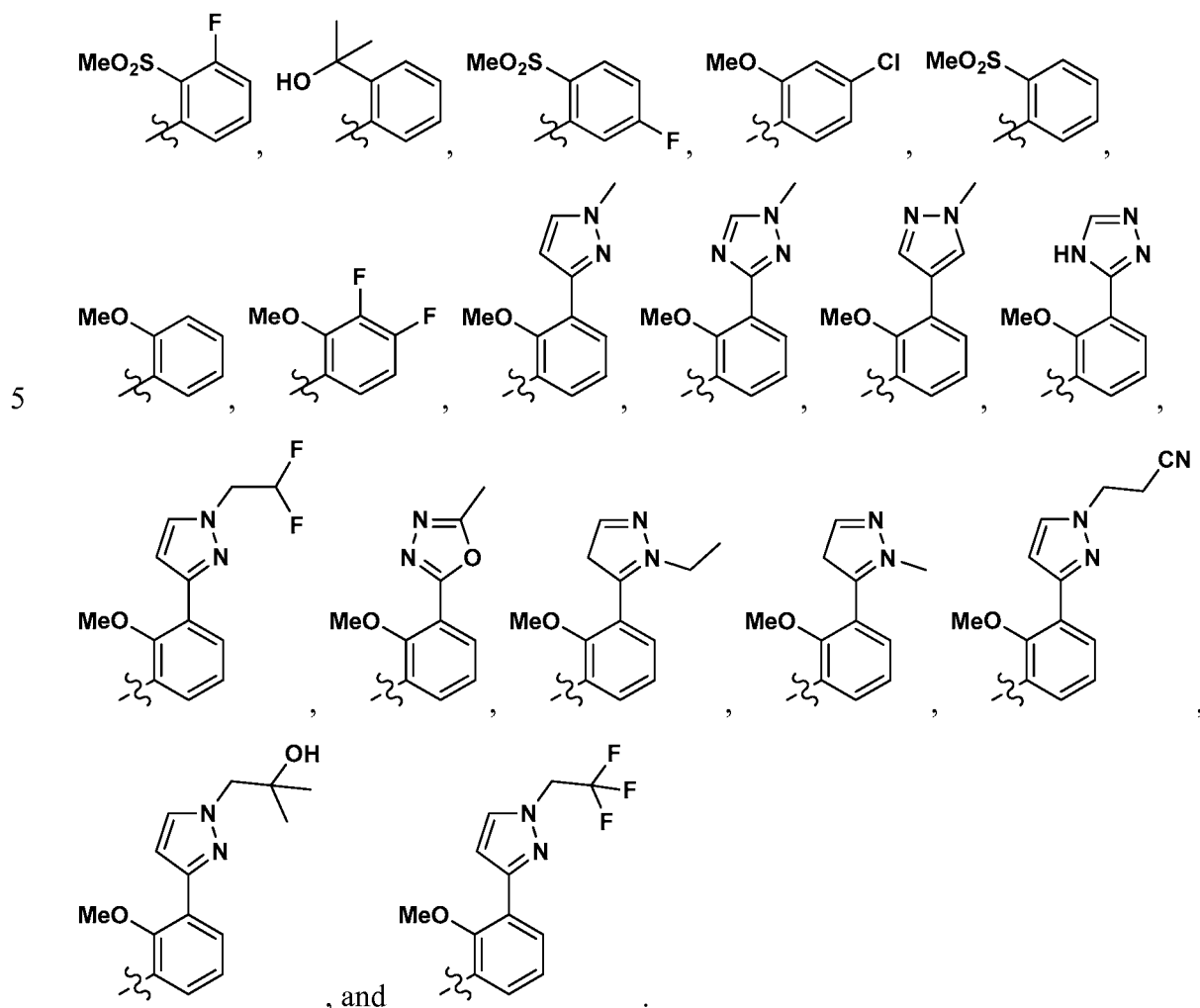
R^{d2} independently at each occurrence is F or OH;

R^{f2} is halo, CN or OH; and

25 p is 0-2.

[0034] In a further embodiment, there is provided a compound of formula I, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein R^{3aa} is $S(O)_pCH_3$ or OCH_3 . Preferably p is 1 or 2, more preferably 2.

[0035] In a more preferred embodiment, there is provided a compound of formula I, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein R^3 is selected from



[0036] In a more preferred embodiment, there is provided a compound of formula I, or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically-acceptable salts, solvates, or prodrugs thereof, wherein R^1 is CH_3 , C_2H_5 , CD_3 , or CD_2CD_3 (preferably CH_3 or CD_3).

[0037] In another embodiment, there is provided a pharmaceutical composition comprising one or more compounds of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

[0038] The present invention is also directed to pharmaceutical compositions useful in treating diseases associated with the modulation of IL-12, IL-23 and/or $\text{IFN}\alpha$, comprising compounds of formula I, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, and pharmaceutically-acceptable carriers or diluents.

[0039] The invention further relates to methods of treating diseases associated with the modulation of IL-12, IL-23 and/or IFN α , comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound according to formula I.

5 [0040] The present invention also provides processes and intermediates for making the compounds of the present invention.

[0041] The present invention also provides a method for treating proliferative, metabolic, allergic, autoimmune and inflammatory diseases (or use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of these
10 diseases), comprising administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention.

[0042] The present invention also provides a method of treating an inflammatory or autoimmune disease (or use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of these diseases) comprising
15 administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound of Formula I.

[0043] The present invention also provides a method for treating a disease (or use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of these diseases), comprising administering to a patient in need of such
20 treatment a therapeutically-effective amount of a compound of Formula I, wherein the disease is rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), lupus nephritis, cutaneous lupus, inflammatory bowel disease, psoriasis, Crohn's Disease, psoriatic arthritis, Sjögren's syndrome, systemic scleroderma, ulcerative colitis, Graves' disease, discoid lupus erythematosus, adult onset Stills, systemic onset juvenile idiopathic
25 arthritis, gout, gouty arthritis, type 1 diabetes, insulin dependent diabetes mellitus, sepsis, septic shock, Shigellosis, pancreatitis (acute or chronic), glomerulonephritis, autoimmune gastritis, diabetes, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, atopic dermatitis, myasthenia gravis, pancreatitis (acute or chronic), ankylosing spondylitis, pemphigus vulgaris, Goodpasture's disease, antiphospholipid
30 syndrome, idiopathic thrombocytopenia, ANCA-associated vasculitis, pemphigus, Kawasaki disease, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP), dermatomyositis, polymyositis, uveitis, Guillain-Barre syndrome, autoimmune pulmonary

inflammation, autoimmune thyroiditis, autoimmune inflammatory eye disease, and chronic demyelinating polyneuropathy.

[0044] The present invention also provides a method of treating an inflammatory or autoimmune disease (or use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of these diseases), comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound of Formula I, wherein the disease is selected from systemic lupus erythematosus (SLE), lupus nephritis, cutaneous lupus, Crohn's Disease, ulcerative colitis, type 1 diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, and multiple sclerosis.

[0045] The present invention also provides a method for treating a rheumatoid arthritis (or use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of rheumatoid arthritis, comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound of Formula I.

[0046] In addition, the present invention also provides a method of treating a condition (or use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of these conditions) comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound of Formula I, wherein the condition is selected from acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, metastatic melanoma, Kaposi's sarcoma, multiple myeloma, solid tumors, ocular neovascularization, and infantile haemangiomas, B cell lymphoma, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, multiple vasculitides, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), myasthenia gravis, allergic rhinitis, multiple sclerosis (MS), transplant rejection, Type I diabetes, membranous nephritis, inflammatory bowel disease, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune thyroiditis, cold and warm agglutinin diseases, Evans syndrome, hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura (HUS/TTP), sarcoidosis, Sjögren's syndrome, peripheral neuropathies, pemphigus vulgaris and asthma.

[0047] The present invention also provides a method of treating a IL-12, IL-23 and/or IFN α mediated disease (or use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of these diseases), comprising

administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound of formula I.

5 [0048] The present invention also provides a method of treating a IL-12, IL-23 and/or IFN α mediated disease (or use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of these diseases), comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound of formula I, wherein the IL-12, IL-23 and/or IFN α mediated disease is a disease modulated by IL-12, IL-23 and/or IFN α .

10 [0049] The present invention also provides a method of treating diseases, comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound of formula I, or pharmaceutically-acceptable salt thereof, in combination with other therapeutic agents.

[0050] The present invention also provides the compounds of the present invention for use in therapy.

15 [0051] In another embodiment, compounds of formula I are selected from exemplified compounds or combinations of exemplified compounds or other embodiments herein.

[0052] In another embodiment are compounds having an IC₅₀ < 1000 nM in at least one of the assays described below.

20 [0053] The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. This invention encompasses all combinations of preferred aspects and/or embodiments of the invention noted herein. It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment or embodiments to describe additional more preferred embodiments. It is also
25 to be understood that each individual element of the preferred embodiments is its own independent preferred embodiment. Furthermore, any element of an embodiment is meant to be combined with any and all other elements from any embodiment to describe an additional embodiment.

30 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0054] The following are definitions of terms used in this specification and appended claims. The initial definition provided for a group or term herein applies to that group or

term throughout the specification and claims, individually or as part of another group, unless otherwise indicated.

[0055] Compounds of this invention may have one or more asymmetric centers. Unless otherwise indicated, all chiral (enantiomeric and diastereomeric) and racemic forms of compounds of the present invention are included in the present invention. Many geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. *Cis*- and *trans*-geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. The present compounds can be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. All chiral, (enantiomeric and diastereomeric) and racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomer form is specifically indicated.

[0056] When any variable (*e.g.*, R³) occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0-2 R³, then said group may optionally be substituted with up to two R³ groups and R³ at each occurrence is selected independently from the definition of R³. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

[0057] When a bond to a substituent is shown to cross a bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound of a given formula, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

[0058] In cases wherein there are nitrogen atoms (*e.g.*, amines) on compounds of the present invention, these can be converted to N-oxides by treatment with an oxidizing agent (*e.g.*, MCPBA and/or hydrogen peroxides) to afford other compounds of this invention. Thus, all shown and claimed nitrogen atoms are considered to cover both the shown nitrogen and its N-oxide (N→O) derivative.

[0059] In accordance with a convention used in the art,  is used in structural formulas herein to depict the bond that is the point of attachment of the moiety or substituent to the core or backbone structure.

[0060] A dash "-" that is not between two letters or symbols is used to indicate a point of attachment for a substituent. For example, -CONH₂ is attached through the carbon atom.

[0061] The term "optionally substituted" in reference to a particular moiety of the compound of Formula I (*e.g.*, an optionally substituted heteroaryl group) refers to a moiety having 0, 1, 2, or more substituents. For example, "optionally substituted alkyl" encompasses both "alkyl" and "substituted alkyl" as defined below. It will be understood by those skilled in the art, with respect to any group containing one or more substituents, that such groups are not intended to introduce any substitution or substitution patterns that are sterically impractical, synthetically non-feasible and/or inherently unstable.

[0062] As used herein, the term "at least one chemical entity" is interchangeable with the term "a compound".

[0063] As used herein, the term "alkyl" or "alkylene" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. For example, "C₁₋₁₀ alkyl" (or alkylene), is intended to include C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, and C₁₀ alkyl groups. Additionally, for example, "C₁₋₆ alkyl" denotes alkyl having 1 to 6 carbon atoms. Alkyl groups can be unsubstituted or substituted so that one or more of its hydrogens are replaced by another chemical group. Example alkyl groups include, but are not limited to, methyl (Me), ethyl (Et), propyl (*e.g.*, *n*-propyl and isopropyl), butyl (*e.g.*, *n*-butyl, isobutyl, *t*-butyl), pentyl (*e.g.*, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl), and the like.

[0064] "Alkenyl" or "alkenylene" is intended to include hydrocarbon chains of either straight or branched configuration and having one or more double carbon-carbon bonds that may occur in any stable point along the chain. For example, "C₂₋₆ alkenyl" (or alkenylene), is intended to include C₂, C₃, C₄, C₅, and C₆ alkenyl groups. Examples of alkenyl include, but are not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-methyl-2-propenyl, 4-methyl-3-pentenyl, and the like.

[0065] "Alkynyl" or "alkynylene" is intended to include hydrocarbon chains of either straight or branched configuration and having one or more triple carbon-carbon bonds that may occur in any stable point along the chain. For example, "C₂₋₆ alkynyl" (or alkynylene), is intended to include C₂, C₃, C₄, C₅, and C₆ alkynyl groups; such as ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl and the like.

[0066] One skilled in the field will understand that, when the designation "CO₂" is used herein, this is intended to refer to the group $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$.

[0067] When the term "alkyl" is used together with another group, such as in "arylalkyl", this conjunction defines with more specificity at least one of the substituents that the substituted alkyl will contain. For example, "arylalkyl" refers to a substituted alkyl group as defined above where at least one of the substituents is an aryl, such as benzyl. Thus, the term aryl(C₀₋₄)alkyl includes a substituted lower alkyl having at least one aryl substituent and also includes an aryl directly bonded to another group, *i.e.*, aryl(C₀)alkyl. The term "heteroarylalkyl" refers to a substituted alkyl group as defined above where at least one of the substituents is a heteroaryl.

[0068] When reference is made to a substituted alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, or alkynylene group, these groups are substituted with one to three substituents as defined above for substituted alkyl groups.

[0069] The term "alkoxy" refers to an oxygen atom substituted by alkyl or substituted alkyl, as defined herein. For example, the term "alkoxy" includes the group -O-C₁₋₆alkyl such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, *tert*-butoxy, pentoxy, 2-pentyloxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, 3-methylpentoxy, and the like. "Lower alkoxy" refers to alkoxy groups having one to four carbons.

[0070] It should be understood that the selections for all groups, including for example, alkoxy, thioalkyl, and aminoalkyl, will be made by one skilled in the field to provide stable compounds.

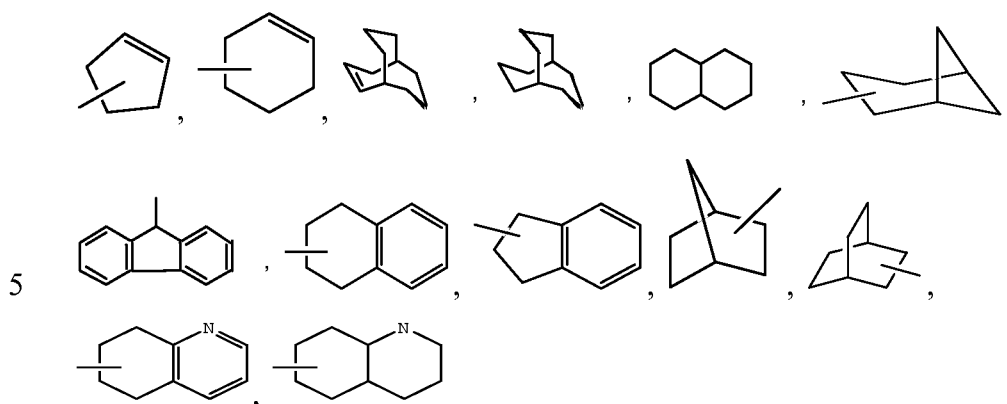
[0071] The term "substituted", as used herein, means that any one or more hydrogens on the designated atom or group is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valence is not exceeded. When a substituent is oxo, or keto, (*i.e.*, =O) then 2 hydrogens on the atom are replaced. Keto substituents are not present on aromatic moieties. Unless otherwise specified, substituents are named into

the core structure. For example, it is to be understood that when (cycloalkyl)alkyl is listed as a possible substituent, the point of attachment of this substituent to the core structure is in the alkyl portion. Ring double bonds, as used herein, are double bonds that are formed between two adjacent ring atoms (*e.g.*, C=C, C=N, or N=N).

- 5 **[0072]** Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds or useful synthetic intermediates. A stable compound or stable structure is meant to imply a compound that is sufficiently robust to survive isolation from a reaction mixture to a useful degree of purity, and subsequent formulation into an efficacious therapeutic agent. It is preferred that the presently recited compounds do not contain a N-halo, S(O)₂H, or S(O)H group.

- 10 **[0073]** The term "cycloalkyl" refers to cyclized alkyl groups, including mono-, bi- or poly-cyclic ring systems. C₃₋₇ cycloalkyl is intended to include C₃, C₄, C₅, C₆, and C₇ cycloalkyl groups. Example cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, norbornyl, and the like. As used herein, "carbocycle" or
- 15 "carbocyclic residue" is intended to mean any stable 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic or bicyclic or 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, or 13-membered bicyclic or tricyclic ring, any of which may be saturated, partially unsaturated, unsaturated or aromatic. Examples of such carbocycles include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cycloheptenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl,
- 20 adamantyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl, [3.3.0]bicyclooctane, [4.3.0]bicyclononane, [4.4.0]bicyclodecane, [2.2.2]bicyclooctane, fluorenyl, phenyl, naphthyl, indanyl, adamantyl, anthracenyl, and tetrahydronaphthyl (tetralin). As shown above, bridged rings are also included in the definition of carbocycle (*e.g.*,
- 25 [2.2.2]bicyclooctane). Preferred carbocycles, unless otherwise specified, are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and phenyl. When the term "carbocycle" is used, it is intended to include "aryl". A bridged ring occurs when one or more carbon atoms link two non-adjacent carbon atoms. Preferred bridges are one or two carbon atoms. It is noted that a bridge always converts a monocyclic ring into a bicyclic ring. When a ring is bridged, the substituents recited for the ring may also be present on the bridge.
- 30 **[0074]** The term "aryl" refers to monocyclic or bicyclic aromatic hydrocarbon groups having 6 to 12 carbon atoms in the ring portion, such as phenyl, and naphthyl groups, each of which may be substituted.

[0075] Accordingly, in compounds of formula I, the term "cycloalkyl" includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, bicyclooctyl, etc., as well as the following ring systems:



and the like, which optionally may be substituted at any available atoms of the ring(s).

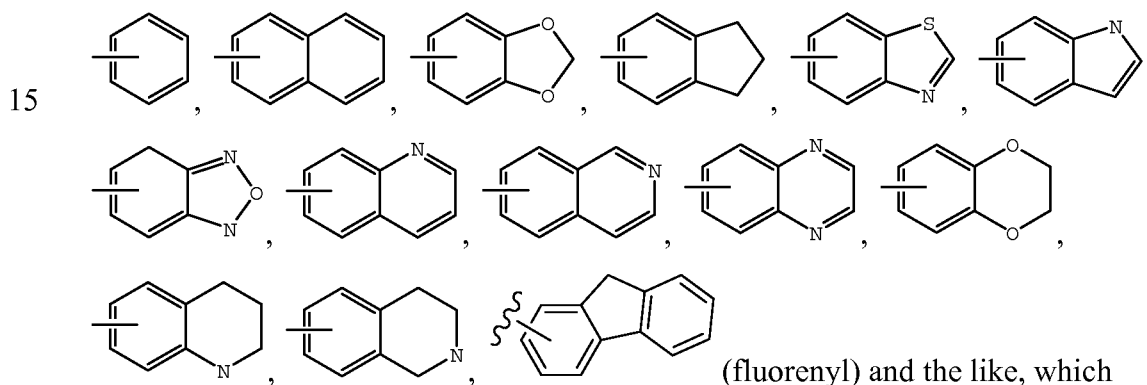
Preferred cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and .

[0076] The term "halo" or "halogen" refers to chloro, bromo, fluoro and iodo.

10 [0077] The term "haloalkyl" means a substituted alkyl having one or more halo substituents. For example, "haloalkyl" includes mono, bi, and trifluoromethyl.

[0078] The term "haloalkoxy" means an alkoxy group having one or more halo substituents. For example, "haloalkoxy" includes OCF_3 .

[0079] Thus, examples of aryl groups include:

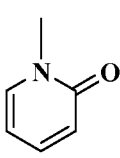
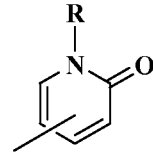
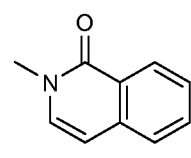


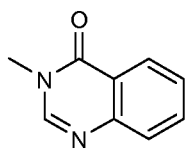
optionally may be substituted at any available carbon or nitrogen atom. A preferred aryl group is optionally-substituted phenyl.

20 [0080] The terms "heterocycle", "heterocycloalkyl", "heterocyclo", "heterocyclic", or "heterocyclyl" may be used interchangeably and refer to substituted and unsubstituted 3- to 7-membered monocyclic groups, 7- to 11-membered bicyclic groups, and 10- to 15-

membered tricyclic groups, in which at least one of the rings has at least one heteroatom (O, S or N), said heteroatom containing ring preferably having 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, and N. Each ring of such a group containing a heteroatom can contain one or two oxygen or sulfur atoms and/or from one to four nitrogen atoms provided that the total number of heteroatoms in each ring is four or less, and further provided that the ring contains at least one carbon atom. The nitrogen and sulfur atoms may optionally be oxidized and the nitrogen atoms may optionally be quaternized. The fused rings completing the bicyclic and tricyclic groups may contain only carbon atoms and may be saturated, partially saturated, or fully unsaturated. The heterocyclo group may be attached at any available nitrogen or carbon atom. As used herein the terms "heterocycle", "heterocycloalkyl", "heterocyclo", "heterocyclic", and "heterocyclyl" include "heteroaryl" groups, as defined below.

[0081] In addition to the heteroaryl groups described below, exemplary monocyclic heterocyclyl groups include azetidiny, pyrrolidinyl, oxetanyl, imidazolinyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidyl, 2-oxopyrrolodinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 1-pyridonyl, 4-piperidonyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, 1,3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothienyl and the like. Exemplary bicyclic heterocyclo groups include quinuclidinyl. Additional

monocyclic heterocyclyl groups include , , , and



[0082] The term "heteroaryl" refers to substituted and unsubstituted aromatic 5- or 6-membered monocyclic groups, 9- or 10-membered bicyclic groups, and 11- to 14-membered tricyclic groups which have at least one heteroatom (O, S or N) in at least one of the rings, said heteroatom-containing ring preferably having 1, 2, or 3 heteroatoms selected from O, S, and N. Each ring of the heteroaryl group containing a heteroatom can contain one or two oxygen or sulfur atoms and/or from one to four nitrogen atoms provided that the total number of heteroatoms in each ring is four or less and each ring

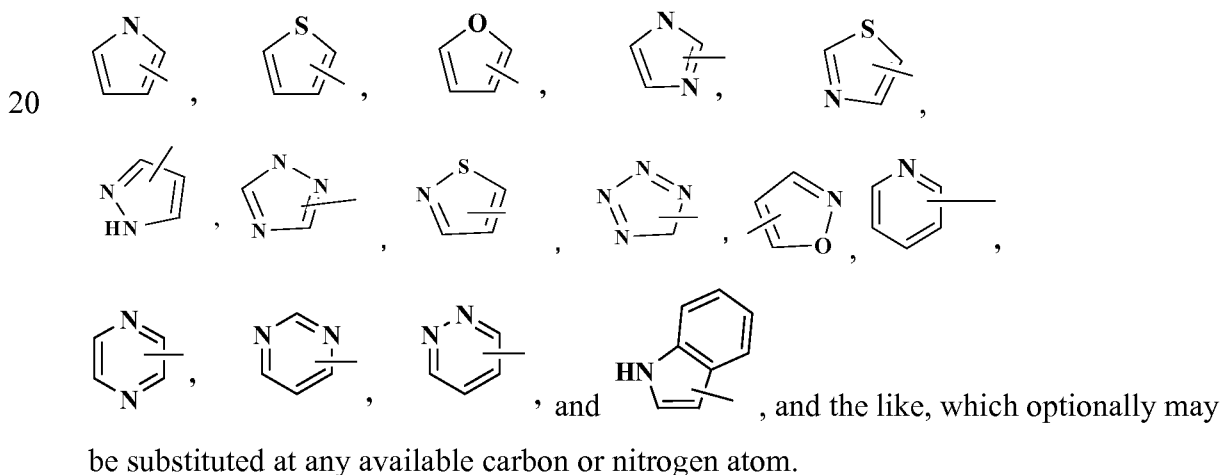
has at least one carbon atom. The fused rings completing the bicyclic and tricyclic groups may contain only carbon atoms and may be saturated, partially saturated, or unsaturated. The nitrogen and sulfur atoms may optionally be oxidized and the nitrogen atoms may optionally be quaternized. Heteroaryl groups which are bicyclic or tricyclic must include
 5 at least one fully aromatic ring but the other fused ring or rings may be aromatic or non-aromatic. The heteroaryl group may be attached at any available nitrogen or carbon atom of any ring. As valence allows, if said further ring is cycloalkyl or heterocyclo it is additionally optionally substituted with =O (oxo).

[0083] Exemplary monocyclic heteroaryl groups include pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl and the like.

[0084] Exemplary bicyclic heteroaryl groups include indolyl, benzothiazolyl, benzodioxolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, quinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indoliziny, benzofuranyl, chromonyl,
 15 coumarinyl, benzopyranyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, dihydroisoindolyl, tetrahydroquinolinyl and the like.

[0085] Exemplary tricyclic heteroaryl groups include carbazolyl, benzindolyl, phenanthrollinyl, acridinyl, phenanthridinyl, xanthenyl and the like.

[0086] In compounds of formula I, preferred heteroaryl groups include



[0087] Unless otherwise indicated, when reference is made to a specifically-named
 25 aryl (*e.g.*, phenyl), cycloalkyl (*e.g.*, cyclohexyl), heterocyclo (*e.g.*, pyrrolidinyl, piperidinyl, and morpholinyl) or heteroaryl (*e.g.*, tetrazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiazolyl, and furyl) the reference is intended to include rings having 0 to 3,

preferably 0 to 2, substituents selected from those recited above for the aryl, cycloalkyl, heterocyclo and/or heteroaryl groups, as appropriate.

[0088] The term "carbocyclyl" or "carbocyclic" refers to a saturated or unsaturated monocyclic or bicyclic ring in which all atoms of all rings are carbon. Thus, the term includes cycloalkyl and aryl rings. Monocyclic carbocycles have 3 to 6 ring atoms, still more typically 5 or 6 ring atoms. Bicyclic carbocycles have 7 to 12 ring atoms, *e.g.*, arranged as a bicyclo [4,5], [5,5], [5,6] or [6,6] system, or 9 or 10 ring atoms arranged as a bicyclo [5,6] or [6,6] system. Examples of mono- and bicyclic carbocycles include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, 1-cyclopent-1-enyl, 1-cyclopent-2-enyl, 1-cyclopent-3-enyl, cyclohexyl, 1-cyclohex-1-enyl, 1-cyclohex-2-enyl, 1-cyclohex-3-enyl, phenyl and naphthyl. The carbocyclic ring may be substituted in which case the substituents are selected from those recited above for cycloalkyl and aryl groups.

[0089] The term "heteroatoms" shall include oxygen, sulfur and nitrogen.

[0090] When the term "unsaturated" is used herein to refer to a ring or group, the ring or group may be fully unsaturated or partially unsaturated.

[0091] Throughout the specification, groups and substituents thereof may be chosen by one skilled in the field to provide stable moieties and compounds and compounds useful as pharmaceutically-acceptable compounds and/or intermediate compounds useful in making pharmaceutically-acceptable compounds.

[0092] The compounds of formula I may exist in a free form (with no ionization) or can form salts which are also within the scope of this invention. Unless otherwise indicated, reference to an inventive compound is understood to include reference to the free form and to salts thereof. The term "salt(s)" denotes acidic and/or basic salts formed with inorganic and/or organic acids and bases. In addition, the term "salt(s)" may include zwitterions (inner salts), *e.g.*, when a compound of formula I, contains both a basic moiety, such as an amine or a pyridine or imidazole ring, and an acidic moiety, such as a carboxylic acid. Pharmaceutically acceptable (*i.e.*, non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, such as, for example, acceptable metal and amine salts in which the cation does not contribute significantly to the toxicity or biological activity of the salt. However, other salts may be useful, *e.g.*, in isolation or purification steps which may be employed during preparation, and thus, are contemplated within the scope of the invention. Salts of the compounds of the formula I may be formed, for example, by

reacting a compound of the formula I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

[0093] Exemplary acid addition salts include acetates (such as those formed with acetic acid or trihaloacetic acid, for example, trifluoroacetic acid), adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides (formed with hydrochloric acid), hydrobromides (formed with hydrogen bromide), hydroiodides, 2-hydroxyethanesulfonates, lactates, maleates (formed with maleic acid), methanesulfonates (formed with methanesulfonic acid), 2-naphthalenesulfonates, nicotines, nitrates, oxalates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates (such as those formed with sulfuric acid), sulfonates (such as those mentioned herein), tartrates, thiocyanates, toluenesulfonates such as tosylates, undecanoates, and the like.

[0094] Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts; alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts; barium, zinc, and aluminum salts; salts with organic bases (for example, organic amines) such as trialkylamines such as triethylamine, procaine, dibenzylamine, N-benzyl- β -phenethylamine, 1-phenamine, *N,N'*-dibenzylethylene-diamine, dehydroabietylamine, N-ethylpiperidine, benzylamine, dicyclohexylamine or similar pharmaceutically acceptable amines and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quaternized with agents such as lower alkyl halides (*e.g.*, methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (*e.g.*, dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (*e.g.*, decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (*e.g.*, benzyl and phenethyl bromides), and others. Preferred salts include monohydrochloride, hydrogensulfate, methanesulfonate, phosphate or nitrate salts.

[0095] The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and

animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

[0096] As used herein, "pharmaceutically-acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically-acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic groups such as amines; and alkali or organic salts of acidic groups such as carboxylic acids. The pharmaceutically-acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, and nitric; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, and isethionic, and the like.

[0097] The pharmaceutically-acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

[0098] All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. Stereoisomers may include compounds which are optical isomers through possession of one or more chiral atoms, as well as compounds which are optical isomers by virtue of limited rotation about one or more bonds (atropisomers). The definition of compounds according to the invention embraces all the possible stereoisomers and their mixtures. It very particularly embraces the racemic forms and the isolated optical isomers having the specified activity. The racemic forms can be resolved by physical methods, such as, for example, fractional crystallization, separation

or crystallization of diastereomeric derivatives or separation by chiral column chromatography. The individual optical isomers can be obtained from the racemates from the conventional methods, such as, for example, salt formation with an optically active acid followed by crystallization.

5 [0099] The present invention is intended to include all isotopes of atoms occurring in the present compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. By way of general example and without limitation, isotopes of hydrogen include deuterium and tritium. Isotopes of carbon include ^{13}C and ^{14}C .

Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by
10 conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed.

[00100] Prodrugs and solvates of the inventive compounds are also contemplated. The term "prodrug" denotes a compound which, upon administration to a subject, undergoes
15 chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of the formula I, and/or a salt and/or solvate thereof. Any compound that will be converted *in vivo* to provide the bioactive agent (*i.e.*, the compound for formula I) is a prodrug within the scope and spirit of the invention. For example, compounds containing a carboxy group can form physiologically hydrolyzable esters which serve as prodrugs by being
20 hydrolyzed in the body to yield formula I compounds *per se*. Such prodrugs are preferably administered orally since hydrolysis in many instances occurs principally under the influence of the digestive enzymes. Parenteral administration may be used where the ester *per se* is active, or in those instances where hydrolysis occurs in the blood. Examples of physiologically hydrolyzable esters of compounds of formula I
25 include C_{1-6} alkylbenzyl, 4-methoxybenzyl, indanyl, phthalyl, methoxymethyl, C_{1-6} alkanoyloxy- C_{1-6} alkyl, *e.g.*, acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl or propionyloxymethyl, C_{1-6} alkoxycarbonyloxy- C_{1-6} alkyl, *e.g.*, methoxycarbonyl-oxymethyl or ethoxycarbonyloxymethyl, glycyloxymethyl, phenylglycyloxymethyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl and other well known physiologically hydrolyzable esters
30 used, for example, in the penicillin and cephalosporin arts. Such esters may be prepared by conventional techniques known in the art.

[00101] Various forms of prodrugs are well known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

5 b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991); and

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992),

each of which is incorporated herein by reference.

10

[00102] Compounds of the formula I and salts thereof may exist in their tautomeric form, in which hydrogen atoms are transposed to other parts of the molecules and the chemical bonds between the atoms of the molecules are consequently rearranged. It should be understood that the all tautomeric forms, insofar as they may exist, are included within the invention. Additionally, inventive compounds may have *trans* and *cis* isomers.

15

[00103] It should further be understood that solvates (*e.g.*, hydrates) of the compounds of Formula I are also with the scope of the present invention. Methods of solvation are generally known in the art.

20

UTILITY

[00104] The compounds of the invention modulate IL-23-stimulated and IFN α -stimulated cellular functions, including gene transcription. Other types of cellular functions that may be modulated by the compounds of the instant invention include, but are not limited to, IL-12-stimulated responses.

25

[00105] Accordingly, compounds of formula I have utility in treating conditions associated with the modulation of the function of IL-23 or IFN α , and particularly the selective inhibition of function of IL-23, IL-12 or IFN α , by acting on Tyk2 to mediate signal transduction. Such conditions include IL-23-, IL-12-, or IFN α -associated diseases in which pathogenic mechanisms are mediated by these cytokines.

30

[00106] As used herein, the terms "treating" or "treatment" encompass the treatment of a disease state in a mammal, particularly in a human, and include: (a) preventing or delaying the occurrence of the disease state in a mammal, in particular, when such

mammal is predisposed to the disease state but has not yet been diagnosed as having it; (b) inhibiting the disease state, *i.e.*, arresting its development; and/or (c) achieving a full or partial reduction of the symptoms or disease state, and/or alleviating, ameliorating, lessening, or curing the disease or disorder and/or its symptoms.

5 [00107] In view of their activity as modulators of IL-23-, IL-12 and IFN α -stimulated cellular responses, compounds of Formula I are useful in treating IL-23-, IL-12- or IFN α -associated diseases including, but not limited to, inflammatory diseases such as Crohn's disease, ulcerative colitis, asthma, graft versus host disease, allograft rejection, chronic obstructive pulmonary disease; autoimmune diseases such as Graves' disease, rheumatoid
10 arthritis, systemic lupus erythematosus, cutaneous lupus, lupus nephritis, discoid lupus erythematosus, psoriasis; auto-inflammatory diseases including CAPS, TRAPS, FMF, adult onset stills, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, gout, gouty arthritis; metabolic diseases including type 2 diabetes, atherosclerosis, myocardial infarction; destructive bone disorders such as bone resorption disease, osteoarthritis, osteoporosis,
15 multiple myeloma-related bone disorder; proliferative disorders such as acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia; angiogenic disorders such as angiogenic disorders including solid tumors, ocular neovascularization, and infantile haemangiomas; infectious diseases such as sepsis, septic shock, and Shigellosis; neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral
20 ischemias or neurodegenerative disease caused by traumatic injury, oncologic and viral diseases such as metastatic melanoma, Kaposi's sarcoma, multiple myeloma, and HIV infection and CMV retinitis, AIDS, respectively.

[00108] More particularly, the specific conditions or diseases that may be treated with the inventive compounds include, without limitation, pancreatitis (acute or chronic),
25 asthma, allergies, adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, cutaneous lupus, lupus nephritis, discoid lupus erythematosus, scleroderma, chronic thyroiditis, Graves' disease, autoimmune gastritis, diabetes, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, atopic dermatitis, chronic active
30 hepatitis, myasthenia gravis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, psoriasis, graft vs. host disease, inflammatory reaction induced by endotoxin, tuberculosis, atherosclerosis, muscle degeneration, cachexia, psoriatic arthritis,

Reiter's syndrome, gout, traumatic arthritis, rubella arthritis, acute synovitis, pancreatic β -cell disease; diseases characterized by massive neutrophil infiltration; rheumatoid spondylitis, gouty arthritis and other arthritic conditions, cerebral malaria, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcoidosis, bone resorption disease, allograft rejections, fever and myalgias due to infection, cachexia secondary to infection, keloid formation, scar tissue formation, ulcerative colitis, pyresis, influenza, osteoporosis, osteoarthritis, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, metastatic melanoma, Kaposi's sarcoma, multiple myeloma, sepsis, septic shock, and Shigellosis; Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral ischemias or neurodegenerative disease caused by traumatic injury; angiogenic disorders including solid tumors, ocular neovascularization, and infantile haemangiomas; viral diseases including acute hepatitis infection (including hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C), HIV infection and CMV retinitis, AIDS, ARC or malignancy, and herpes; stroke, myocardial ischemia, ischemia in stroke heart attacks, organ hyposia [should this be hypoxia], vascular hyperplasia, cardiac and renal reperfusion injury, thrombosis, cardiac hypertrophy, thrombin-induced platelet aggregation, endotoxemia and/or toxic shock syndrome, conditions associated with prostaglandin endoperoxidase synthase-2, and pemphigus vulgaris. Preferred methods of treatment are those wherein the condition is selected from Crohn's disease, ulcerative colitis, allograft rejection, rheumatoid arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and pemphigus vulgaris.

Alternatively preferred methods of treatment are those wherein the condition is selected from ischemia reperfusion injury, including cerebral ischemia reperfusion injury arising from stroke and cardiac ischemia reperfusion injury arising from myocardial infarction. Another preferred method of treatment is one in which the condition is multiple myeloma.

[00109] When the terms "IL-23-, IL-12- or IFN α -associated condition" or "IL-23-, IL-12- or IFN α -associated disease or disorder" are used herein, each is intended to encompass all of the conditions identified above as if repeated at length, as well as any other condition that is affected by IL-23, IL-12 or IFN α .

[00110] The present invention thus provides methods for treating such conditions, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically-effective amount of at least one compound of Formula I or a salt thereof. "Therapeutically effective amount" is intended to include an amount of a compound of the present invention that is

effective when administered alone or in combination to inhibit IL-23, IL-12 or IFN α function and/or treat diseases.

[00111] The methods of treating IL-23-, IL-12- or IFN α -associated conditions may comprise administering compounds of Formula I alone or in combination with each other
5 and/or other suitable therapeutic agents useful in treating such conditions. Accordingly, "therapeutically effective amount" is also intended to include an amount of the combination of compounds claimed that is effective to inhibit IL-23, IL-12 or IFN α function and/or treat diseases associated with IL-23, IL-12 or IFN α .

[00112] Exemplary of such other therapeutic agents include corticosteroids, rolipram,
10 calphostin, cytokine-suppressive anti-inflammatory drugs (CSAIDs), Interleukin-10, glucocorticoids, salicylates, nitric oxide, and other immunosuppressants; nuclear translocation inhibitors, such as deoxyspergualin (DSG); non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as ibuprofen, celecoxib and rofecoxib; steroids such as prednisone or dexamethasone; antiviral agents such as abacavir; antiproliferative agents such as
15 methotrexate, leflunomide, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); anti-malarials such as hydroxychloroquine; cytotoxic drugs such as azathioprine and cyclophosphamide; TNF- α inhibitors such as tenidap, anti-TNF antibodies or soluble TNF receptor, and rapamycin (sirolimus or RAPAMUNE®) or derivatives thereof.

[00113] The above other therapeutic agents, when employed in combination with the
20 compounds of the present invention, may be used, for example, in those amounts indicated in the *Physicians' Desk Reference* (PDR) or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art. In the methods of the present invention, such other therapeutic agent(s) may be administered prior to, simultaneously with, or following the administration of the inventive compounds. The present invention also provides
25 pharmaceutical compositions capable of treating IL-23-, IL-12- or IFN α -associated conditions by inhibiting Tyk2-mediated signal transduction, including IL-23-, IL-12- or IFN α -mediated diseases, as described above.

[00114] The inventive compositions may contain other therapeutic agents as described above and may be formulated, for example, by employing conventional solid or liquid
30 vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (*e.g.*, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.)

according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulation.

[00115] Accordingly, the present invention further includes compositions comprising one or more compounds of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 5 [00116] A "pharmaceutically acceptable carrier" refers to media generally accepted in the art for the delivery of biologically active agents to animals, in particular, mammals. Pharmaceutically acceptable carriers are formulated according to a number of factors well within the purview of those of ordinary skill in the art. These include without limitation the type and nature of the active agent being formulated; the subject to which the agent-
- 10 containing composition is to be administered; the intended route of administration of the composition; and, the therapeutic indication being targeted. Pharmaceutically acceptable carriers include both aqueous and non-aqueous liquid media, as well as a variety of solid and semi-solid dosage forms. Such carriers can include a number of different ingredients and additives in addition to the active agent, such additional ingredients being included in
- 15 the formulation for a variety of reasons, *e.g.*, stabilization of the active agent, binders, etc., well known to those of ordinary skill in the art. Descriptions of suitable pharmaceutically acceptable carriers, and factors involved in their selection, are found in a variety of readily available sources such as, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition (1985), which is incorporated herein by reference in its entirety.
- 20 [00117] The compounds of Formula I may be administered by any means suitable for the condition to be treated, which may depend on the need for site-specific treatment or quantity of drug to be delivered. Topical administration is generally preferred for skin-related diseases, and systematic treatment preferred for cancerous or pre-cancerous conditions, although other modes of delivery are contemplated. For example, the
- 25 compounds may be delivered orally, such as in the form of tablets, capsules, granules, powders, or liquid formulations including syrups; topically, such as in the form of solutions, suspensions, gels or ointments; sublingually; buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular or intrasternal injection or infusion techniques (*e.g.*, as sterile injectable aq. or non-aq. solutions or suspensions); nasally such as by
- 30 inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; rectally such as in the form of suppositories; or liposomally. Dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents may be administered. The compounds

may be administered in a form suitable for immediate release or extended release.

Immediate release or extended release may be achieved with suitable pharmaceutical compositions or, particularly in the case of extended release, with devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps.

5 [00118] Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier such as PLASTIBASE® (mineral oil gelled with polyethylene).

[00119] Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and
10 sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and immediate release tablets which may contain, for example, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The inventive compounds may also be orally delivered by sublingual and/or buccal administration, *e.g.*,
15 with molded, compressed, or freeze-dried tablets. Exemplary compositions may include fast-dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose, and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (AVICEL®) or polyethylene glycols (PEG); an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), sodium
20 carboxymethyl cellulose (SCMC), and/or maleic anhydride copolymer (*e.g.*, GANTREZ®); and agents to control release such as polyacrylic copolymer (*e.g.*, CARBOPOL 934®). Lubricants, glidants, flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.

[00120] Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include
25 solutions which may contain, for example, benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance absorption and/or bioavailability, and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art.

[00121] Exemplary compositions for parenteral administration include injectable solutions or suspensions which may contain, for example, suitable non-toxic, parenterally
30 acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and

suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

[00122] Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which may contain, for example, suitable non-irritating excipients, such as cocoa butter,

5 synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures but liquefy and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

[00123] The therapeutically-effective amount of a compound of the present invention may be determined by one of ordinary skill in the art, and includes exemplary dosage amounts for a mammal of from about 0.05 to 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-

10 250 mg/kg; 250-1000 mg/kg of body weight of active compound per day, which may be administered in a single dose or in the form of individual divided doses, such as from 1 to 4 times per day. It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject may be varied and will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and
15 length of action of that compound, the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, and severity of the particular condition. Preferred subjects for treatment include animals, most preferably mammalian species such as humans, and domestic animals such as dogs, cats, horses, and the like. Thus, when the term "patient" is used
20 herein, this term is intended to include all subjects, most preferably mammalian species that are affected by modulation of IL-23, IL-12 and/or IFN α -mediated functions.

BIOLOGICAL ASSAYS

Probe Displacement Assay

25 [00124] The probe displacement assay is conducted as follows: In a 385 well plate, test compounds along with recombinantly expressed His-tagged protein corresponding to amino acids 575-869 of human Tyk2 (sequence shown below) at 2.5 nM, 40 nM ((*R*)-*N*-(1-(3-(8-methyl-5-(methylamino)-8*H*-imidazo[4,5-d]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)phenyl)ethyl)-2-([³H]methylsulfonyl)benzamide) (preparation described below) and 80
30 μ g/mL Copper His-Tag scintillation proximity assay beads (Perkin Elmer, Catalog #RPNQ0095) in 50 mM HEPES, pH 7.5, containing 100 μ g/mL bovine serum albumin and 5% DMSO were incubated for 30 minutes at room temperature. The amount of

radiolabeled probe (preparation described below) bound to Tyk2 was then quantified by scintillation counting, and the inhibition by the test compound calculated by comparison to wells either with no inhibitor (0% inhibition) or without Tyk2 (100% inhibition). The IC₅₀ value is defined as the concentration of test compound required to inhibit

5 radiolabeled probe binding by 50%.

[00125] Protein Sequence of recombinant Hig-tagged Tyk2 (575-869):

MGSSHHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN
VYEGRLRVEG SGDPEEGKMDDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHHDIA

LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEHGPLDVWLRRE

10 RGHVPMWKM VVAQQLASAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS
PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWLAPE CLPGGANSLS TAMDKWGFGA
TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHFYQRQHRLEPSCPQLA TLTSQCLTYE
PTQRPSFRTI LRDTRL.

15 [00126] The preparation of radiolabeled probe, (*R*)-*N*-(1-(3-(8-methyl-5-(methylamino)-8*H*-imidazo[4,5-*d*]thiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-yl)phenyl)ethyl)-2-([³H]methylsulfonyl)benzamide, was performed as described below:

[00127] 2-([³H]Methylsulfonyl)benzoic acid: 2-Mercaptobenzoic acid (2.3 mg, 0.015 mmol) and cesium carbonate (2 mg, 0.006 mmol) were added to a 5 mL round-bottomed
20 flask. The flask was attached to a ported glass vacuum line and anhydrous DMF (0.5 mL) was introduced with magnetic stirring. An ampoule of tritiated methyl iodide (200 mCi, Perkin-Elmer lot 3643419) was added to the reaction flask and stirring was maintained at rt for 3h. In-process HPLC analysis with radiometric detection indicated 80% conversion to the desired product by comparison with authentic standard. Without purification, the
25 crude product was reacted with mCPBA (10 mg, 0.058 mmol) pre-dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) at room temperature with stirring. The reaction was stirred for 7h and additional mCPBA (10 mg, 0.058 mmol) was added. The reaction was stirred for approximately 24h and HPLC analysis indicated 35-40% conversion to the desired sulfonate product. The crude product was purified by semi-preparative HPLC (Luna 5μm C18 (10x250 cm);
30 A: MeOH/H₂O=15/85(0.1%TFA); B: MeOH; 270nm; 0-8min 0%B 1ml/min; 8-10min 0%B 1-3ml/min; 10-55min 0%B 3ml/min; 55-65min 0-10%B 3ml/min; 65-75min 10-50%B 3ml/min; 75-80min 50-100%B 3ml/min) to give 81 mCi (40% radiochemical

yield) of 2-([³H]methylsulfonyl)benzoic acid product identified by its HPLC co-elution with an authentic standard. The radiochemical purity was measured by HPLC to be 99% (Luna 5μ C18 (4.6x150 cm); A: H₂O(0.1%TFA); B: MeOH; 1.2ml/min; 270nm; 0-10min 20%B; 10-15min 20-100%B; 15-25min 100%B. The product was dissolved in anhydrous acetonitrile to give a final solution activity of 5.8 mCi/mL.

[00128] (R)-N-(1-(3-(8-Methyl-5-(methylamino)-8*H*-imidazo[4,5-d]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)phenyl)ethyl)-2-([³H]methylsulfonyl)benzamide: A solution of 2-([³H]methylsulfonyl)benzoic acid (23.2 mCi) in acetonitrile was added to a 5 mL round-bottomed flask which was then attached to a vacuum line and carefully evaporated to dryness. (R)-2-(3-(1-Aminoethyl)phenyl)-*N*,8-dimethyl-8*H*-imidazo[4,5-d]thiazolo[5,4-b]pyridin-5-amine (prepared as described in WO 2004/106293 and Dyckman et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 383-386 (2011)) (1.1 mg, 0.0033 mmol) and PyBOP (2 mg, 0.0053 mmol) dissolved in anhydrous DMF (1.5 mL) were added to the flask followed by *N,N*-diisopropylethylamine (0.010 mL). The resulting clear solution was stirred at room temperature for 18h. HPLC analysis (Luna 5μ C18 (4.6x150 cm); A: H₂O(0.1%TFA); B: MeOH; 1.2ml/min; 335nm; 0-20min 50% B; 20-25min 50-100% B; 25-30min 100%B) indicated approximately a 20% conversion to the desired product by retention time comparison to a sample of non-radiolabeled (R)-N-(1-(3-(8-methyl-5-(methylamino)-8*H*-imidazo[4,5-d]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)phenyl)ethyl)-2-(methylsulfonyl)benzamide. The crude reaction mixture was purified by semi-preparative HPLC (Luna 5μ C18 (10x250 cm); A: MeOH/H₂O=50/50(0.1%TFA); B: MeOH; 335nm; 0-40min 0%B 3ml/min; 40-45min 0-100%B 3ml/min). The purification routine was performed a second time to yield a total of 1.7 mCi (7% radiochemical yield) of the desired product in 99.9% radiochemical purity. Mass spectral analysis of the tritiated product (*m/z* M+H 527.33) was used to establish the specific activity at 80.6 Ci/mmol.

Kit225 T Cell Assay

[00129] Kit225 T cells with a stably-integrated STAT-dependent luciferase reporter were plated in RPMI (Gibco) containing 10% heat-inactivated FBS (Gibco) and 100 U/mL PenStrep (Gibco). The cells were then stimulated with either 20 ng/mL human recombinant IL-23 or 200 U/mL human recombinant IFNα (PBL InterferonSource) for 5-6 hours. Luciferase expression was measured using the STEADY-GLO® Luciferase

Assay System (Promega) according to the manufacturer's instructions. Inhibition data were calculated by comparison to no inhibitor control wells for 0% inhibition and non-stimulated control wells for 100% inhibition. Dose response curves were generated to determine the concentration required to inhibit 50% of cellular response (IC_{50}) as derived

5 by non-linear regression analysis.

Assay Data

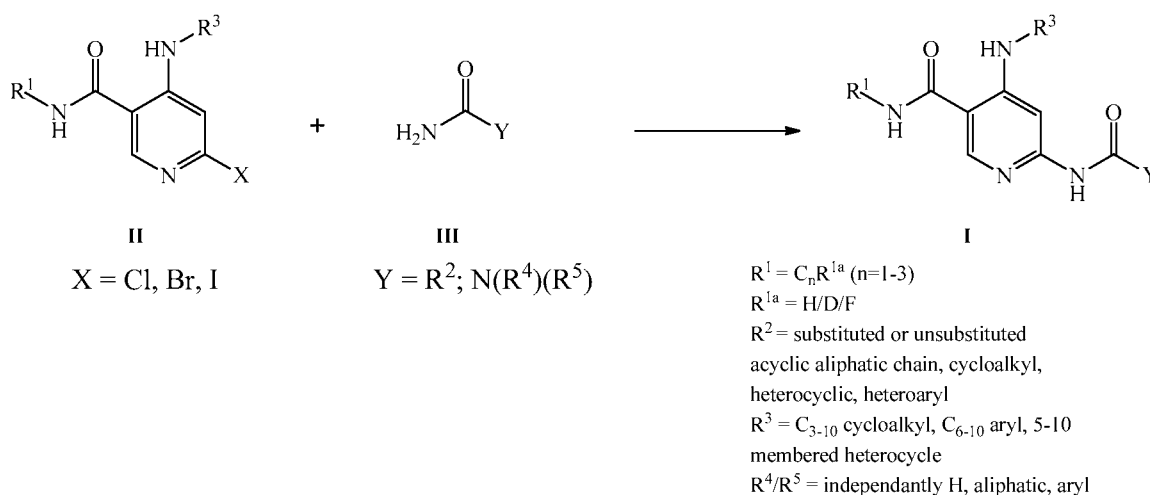
Example	Probe Displacement Data (EC_{50} , μM)	IL-23 Kit225 Reporter, LE (IC_{50} , μM)	IFNa Kit225 Reporter, LE (IC_{50} , μM)
1	0.02	0.30	0.24
2	0.43	7.06	12.50
3	0.83	6.52	12.50
4	0.76	2.09	12.50
5	0.80	1.88	8.93
6	0.12	1.16	1.11
7	0.46	0.40	4.21
8	0.25	4.68	1.00
9	0.94	13.28	2.56
10	0.38	4.55	6.03
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

Example	Probe Displacement Data (EC ₅₀ , μM)	IL-23 Kit225 Reporter, LE (IC ₅₀ , μM)	IFNα Kit225 Reporter, LE (IC ₅₀ , μM)
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

METHODS OF PREPARATION

[00130] The compounds of the present invention may be synthesized by many methods available to those skilled in the art of organic chemistry. General synthetic schemes for preparing compounds of the present invention are described below. These schemes are illustrative and are not meant to limit the possible techniques one skilled in the art may

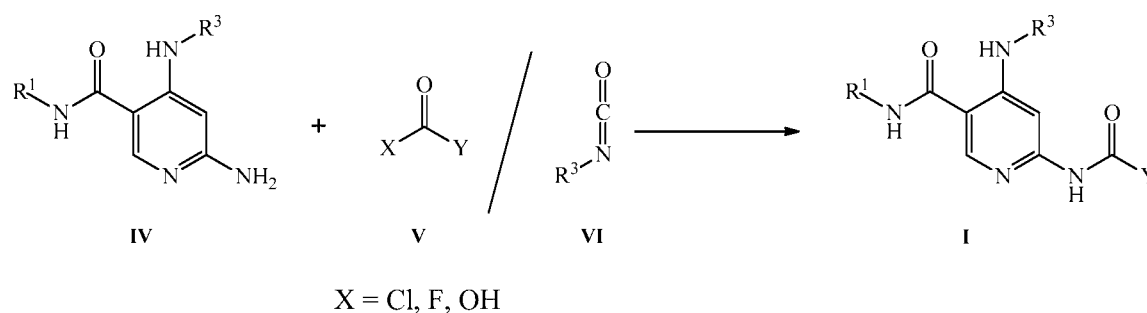
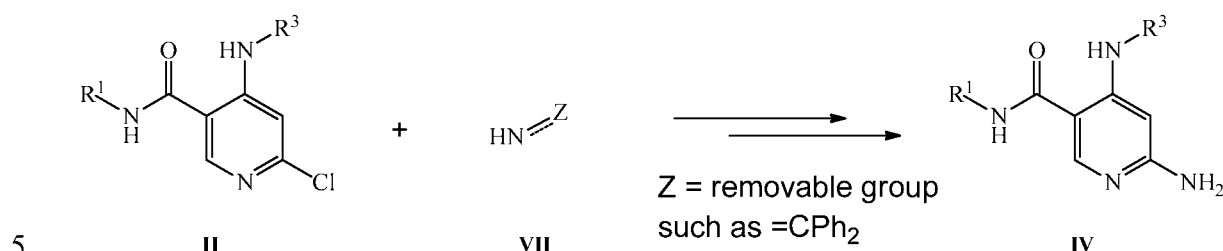
use to prepare the compounds disclosed herein. Different methods to prepare the compounds of the present invention will be evident to those skilled in the art. Additionally, the various steps in the synthesis may be performed in an alternate sequence in order to give the desired compound or compounds. Examples of compounds of the present invention prepared by methods described in the general schemes are given in the preparations and examples section set out hereinafter. Several of the compounds described were chiral, some were prepared as racemic mixtures, while others were prepared as a single enantiomer. In each case the preparation of the homochiral examples, or the preparation of the opposite enantiomer, may be carried out by techniques known to one skilled in the art. For example, homochiral compounds may be prepared by separation of racemic products by chiral phase preparative HPLC. Alternatively, the example compounds may be prepared by methods known to give enantiomerically enriched products. These include, but are not limited to, the incorporation of chiral auxiliary functionalities into racemic intermediates which serve to control the diastereoselectivity of transformations, providing enantio-enriched products upon cleavage of the chiral auxiliary.

Scheme 1. Coupling of halo-pyridine **II** with amide **III**

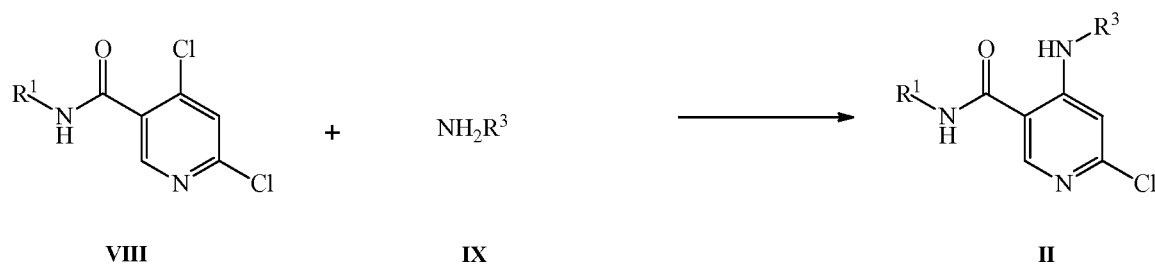
[00131] Scheme 1 illustrates the preparation of title compounds of the invention (**I**) from intermediate halo-pyridines (**II**) and amide/urea (**III**). This coupling may be affected by many of the ways known to achieve displacement of 2-halo-pyridines by such groups. This includes, but is not limited to, the palladium catalyzed *N*-arylation of

amides. A variety of palladium sources can be used to affect the coupling including both palladium(II) salts (for example palladium diacetate) as well as neutral palladium (such as tetrakis triphenylphosphine palladium or tris(dibenzylideneacetone)dipalladium). A large number of catalyst ligands are suitable for this transformation including

- 5 bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos) and 2-(dicyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl (BrettPhos) and many others that those versed in synthetic chemistry are familiar with (see Surry, D.S. et al., XXXVII. *Chem. Sci.*, 2:27-50 (2011)). A variety of bases can be employed (such as potassium carbonate, sodium *tert*-butoxide, cesium carbonate and the like) as
- 10 well as a number of solvents (such as 1,4-dioxane, toluene and dimethylacetamide and the like). Alternatively a 6-amino-nicotinamide (**IV**) can be coupled with a carboxylate derivative (**V**) or isocyanate (**VI**) to make **I** (Scheme 2). The coupling of **IV** to **V** to produce **I** can be accomplished by many of the myriad ways known to prepare carboxamides. For example, condensation of acid (**V**, X = OH) with amine (**IV**) may be
- 15 effected by treatment of **V** with an activating reagent, such as a water-soluble carbodiimide (EDC), in the presence of an N-hydroxy triazole (HOAt or HOBt, or the like) and amine (**IV**) in the presence of base (preferably triethylamine, diisopropylethylamine, or the like) in an appropriate polar aprotic solvent (N,N-dimethylformamide, acetonitrile, dichloromethane, or the like). Alternative combination
- 20 reagents, reagents that combine an activating reagent and a hydroxy triazole, such as O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) or (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) can be used in the presence of a base. Alternatively, condensation of the acyl halide (**V**, X = F, Cl) or isocyanate (**VI**) with the amine **IV** (typically carried out in the presence of a
- 25 base such as pyridine or triethylamine in an aprotic solvent) may then provide the desired product **I**.

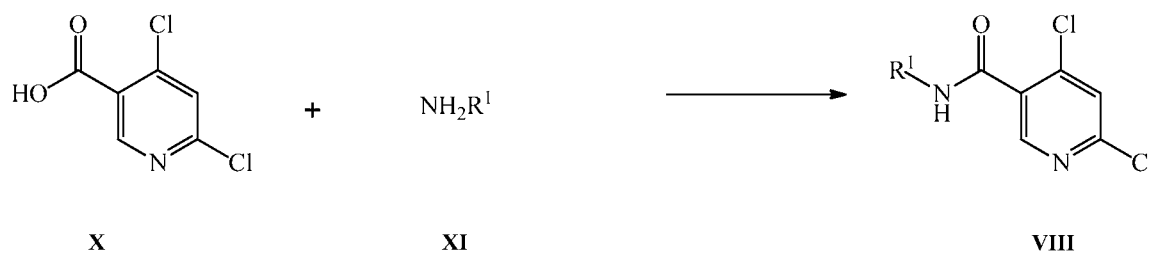
Scheme 2. Coupling of amino-nicotinamide **IV** with **V**/**VI**Scheme 3. Coupling of halo-pyridine **II** with **VII**

[00132] Scheme 3 illustrates the synthesis of 6-amino-nicotinamide **IV**. Traditionally this is accomplished using a two step procedure, whereby, an ammonia equivalent is coupled with the chloride and then in a separate step the protecting or activating group is removed to reveal the primary amine, although new direct couplings of ammonia are being developed (see for example: Lundgren, R.J. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49:4071-4074 (2010)). A variety of multi-step strategies to install an -NH₂ group are known although most employ palladium-catalyzed cross-coupling and a protected amine. These conditions often employ groups such as benzophenone imine as the ammonia source (see: Wolfe, J.P. et al., *Tetrahedron Lett.*, 38:6367-6370 (1997)) although numerous other amines can be used including 4-methoxybenzylamine (coupled in a manner analogous to Scheme 1 and removed in the presence of a protic acid in a polar solvent).

Scheme 4. Coupling of halo-pyridine **VIII** with amine **IX**

[00133] Scheme 4 illustrates the selective displacement of the 4-chloro group of **VIII** by amine **IX** to provide intermediate **II**. Displacement of the dihalide is most often accomplished in the presence of a base, such as sodium bis(trimethylsilyl)amide or *N,N*-diisopropylethylamine or related, but is also conceivable that it could be accomplished under elevated thermal conditions in the absence of a catalyst, or in the presence of an acid catalyst. In all cases a number of solvents were suitable, including tetrahydrofuran, dimethylformamide and *N*-methyl-2-pyrrolidone. Due to the increased reactivity of the 4-position relative to the 6-position of the 4,6-dichloronicotinamide it is reasonable to assume that alternative strategies could also be envisioned by someone skilled in the art of chemical synthesis.

Scheme 5. Coupling of carboxylic acid **X** with amine **XI**

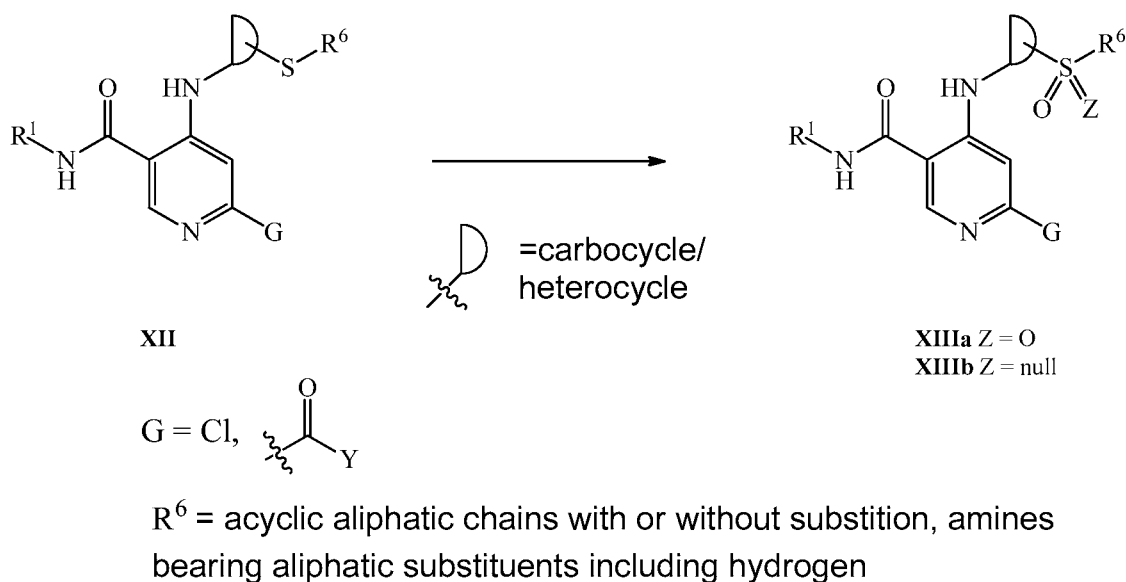


[00134] Scheme 5 illustrates the preparation of intermediate **VIII** from commercially available (or prepared from diethyl 1,3-acetonedicarboxylate following: Platts, M.Y. et al., *Tetrahedron Lett.*, 52:512-514 (2011)) carboxylic acid **X**. The amides **VIII** may be prepared from **X** by many of the myriad ways known to prepare carboxamides by the dehydrative condensation of carboxylic acids and amines. For example, condensation of acid **X** with amine (NH_2R_1 , **XI**, where for these purposes R_1 is limited to CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , and CD_2CD_3) may be effected by treatment of **X** with an activating reagent, such as a water-soluble carbodiimide (EDC), in the presence of an *N*-hydroxy triazole (HOAt or HOBt, or the like) and amine in the presence of base (preferably triethylamine, diisopropylethylamine, or the like) in an appropriate polar aprotic solvent (*N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, dichloromethane, or the like). Alternative combination reagents, such as HATU or BOP can be used in the presence of a base. The carboxylic acid **X** may also be converted to an acid chloride by treatment with an appropriate chlorinating agent (thionyl chloride, oxalyl chloride, or the like). Similarly, **X** may be

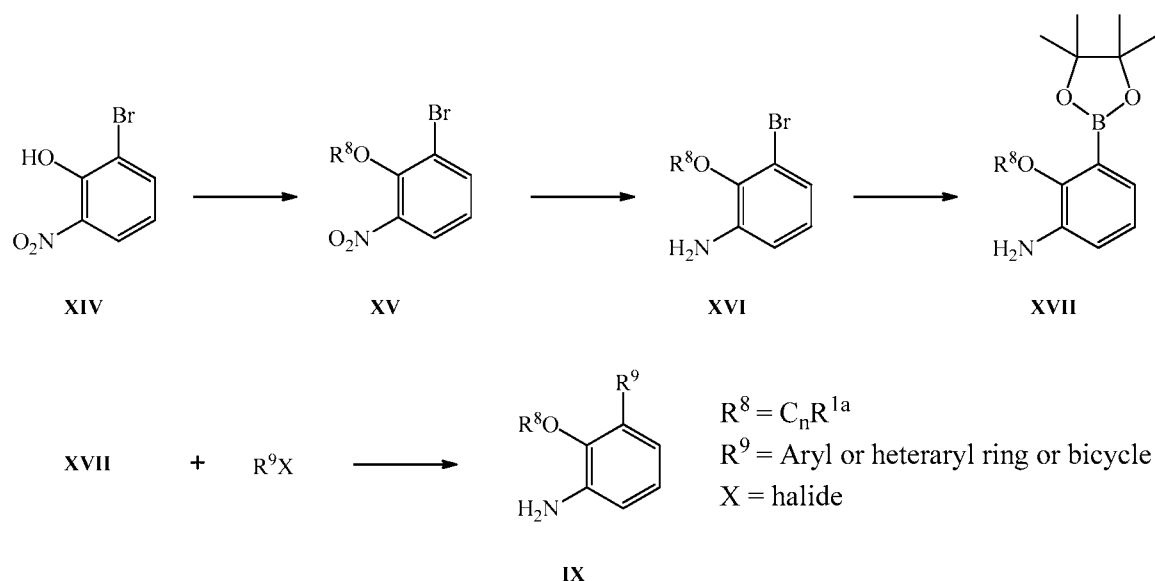
converted to an acyl fluoride upon exposure to a fluorinating agent (such as cyanuric fluoride). Condensation of the acyl halide (chloride or fluoride) with the amine **XI** (typically carried out in the presence of a base such as pyridine or triethylamine in an aprotic solvent) may then provide the amide **VIII**.

5

Scheme 6. Oxidation of pendant sulfides **XII** to sulfones and sulfoxides



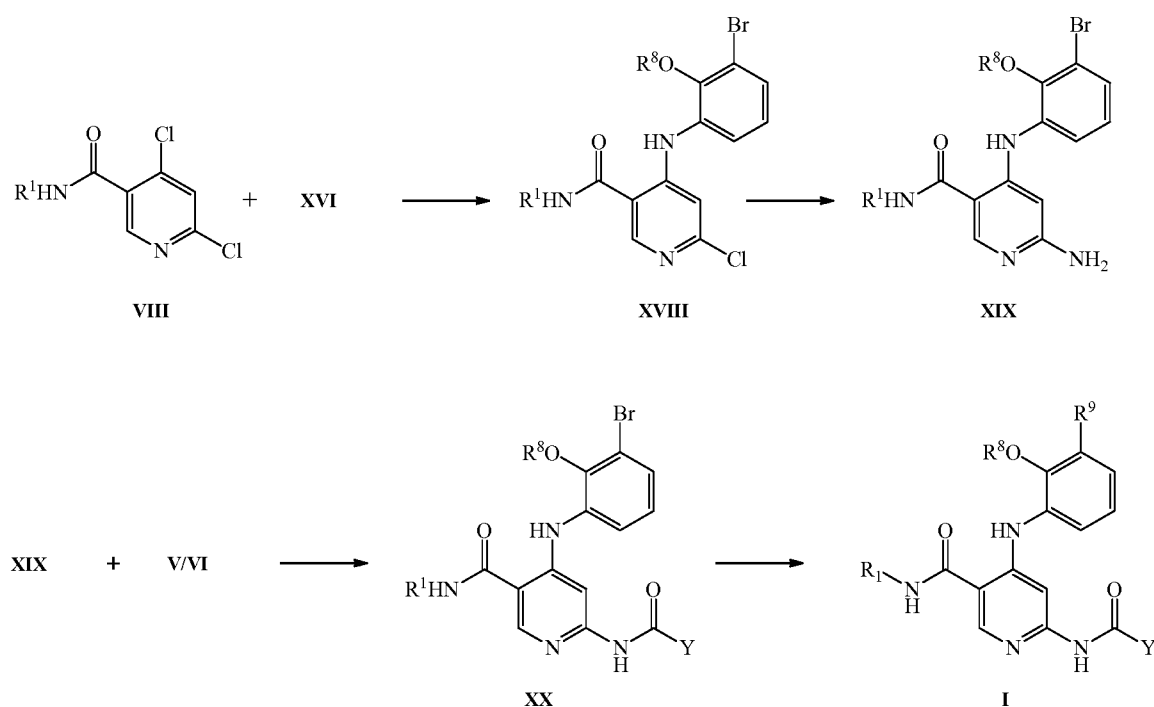
[00135] Scheme 6 illustrates how pendant sulfides can be oxidized to the corresponding sulfones or sulfoxides and, although not illustrated, it is also possible to perform these oxidations on **II** and then functionalize at the C6 position as shown in Scheme 1. The sulfide (**XII**) can be oxidized to the sulfone (**XIIIa**) using an oxidant such as sodium tungstate or 3-chloroperbenzoic acid in an organic solvent such as dichloromethane or acetic acid. The partial oxidation to the sulfoxides (**XIIIb**) generally requires more mild conditions such as hydrogen peroxide in acetic acid; however, it's possible to use the same conditions as when targeting the sulfone if one quenches the reaction at the appropriate time.

Scheme 7. Synthesis of anilines **IX**

- [00136]** A large number of the anilines that were employed in Scheme 4 were commercially available; however, some were not. A strategy for the synthesis of many non-commercially available anilines is described in Scheme 7. The commercially available **XIV** can be converted to the ether **XV** using the Williamson ether synthesis. The Williamson ether formation is a common protocol for the synthesis of ethers, the reaction consists of the combination of an alcohol and a base, such as potassium carbonate, sodium hydride, triethylamine, or any number of others, followed by the addition of a compatible electrophile, such as an aliphatic, benzylic or allylic functional group featuring a leaving group, most commonly a halide, but mesylates/tosylates and other groups are also compatible, is added. The reaction is typically run in a polar aprotic solvent such as tetrahydrofuran or dimethylformamide. The nitro group of **XI** is then reduced to the amine (**XVI**) using a heterogeneous catalyst such as palladium, zinc or iron and a hydrogen source such as hydrogen (gas), ammonium chloride or hydrochloric acid, such reactions are typically run in alcoholic solvents. Borylation of the aryl bromide can be accomplished using palladium catalysis (see Ishiyama, T. et al., *J. Org. Chem.*, 60:7508 (1995)); however, metal halogen exchange followed by reaction with electrophilic borane is another common approach. The boronic ester (**XVII**) can be coupled via the Suzuki coupling to a wide variety of aryl and heteroaryl halides using a number of different catalysts, ligands, bases and solvents. One common combination of reagents is 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene palladium dichloride, as the catalyst,

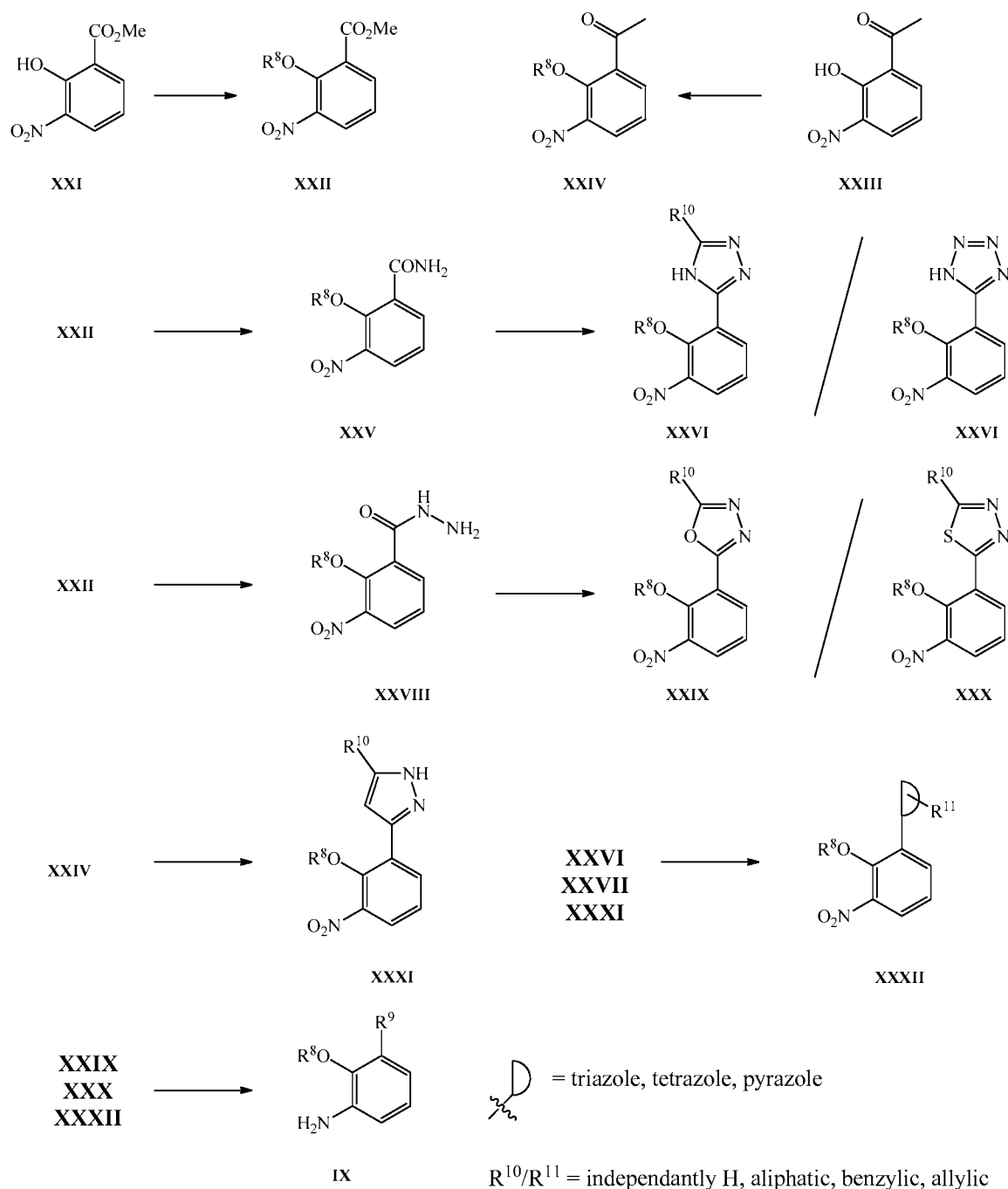
tribasic potassium phosphate (in water), as the base, reacting with an aryl bromide using dioxane as the solvent; however, a great number of potential combinations exist, for a partial description see: Barder, T.E. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 127:4685-4696 (2005); and Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457-2483 (1995).

5

Scheme 8. Alternative preparation of **I**

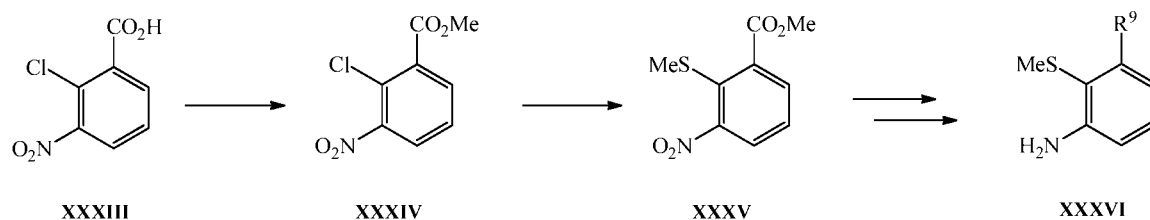
[00137] Scheme 8 illustrates a means by which diversity at the R⁹ (**I**) can be introduced at the end of the synthetic sequence. In this strategy **VIII** and **XVI** can be coupled following the same procedures described in Scheme 4. Intermediate **XVIII** can be converted to the primary amine via the addition of a protected amine (either via thermal, or selective palladium catalyzed N-arylation conditions) followed by deprotection, for example 4-methoxyphenyl)methanamine can be introduced under strictly thermal conditions followed by deprotection with a protic acid (such as trifluoroacetic acid) to provide **XIX**. Addition of **V/VI** to the free amine can be accomplished using the same techniques described in Scheme 2. Conversion to **I** can be accomplished using the Suzuki coupling reaction as described in Scheme 7, as well as other cross-coupling strategies such as Stille and Negishi cross-couplings (see: Stanforth, S.P., *Tetrahedron.*, 54:263-303 (1998)).

20

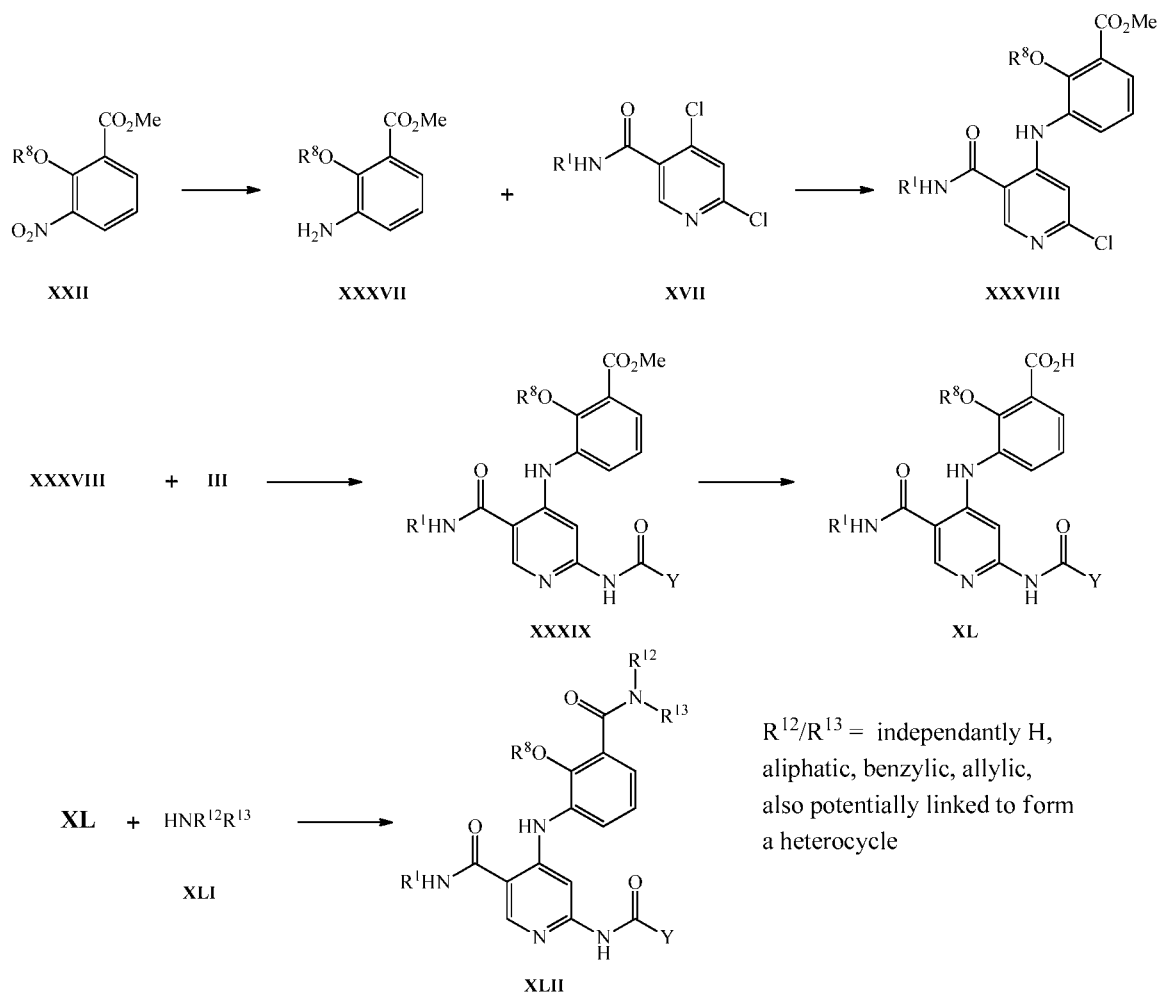
Scheme 9. Alternate synthesis of anilines **IX**

- [00138] Scheme 9 illustrates how some of heterocycles can be built directly off of carbonyl functionality to arrive at anilines **IX** without the use of a transition metal catalyzed coupling reaction. The commercially available **XXI** can be converted to the ether **XXII** via the techniques described in Scheme 7, similarly **XXIII** can be converted to **XXIV**. **XXII** can be converted to the amide **XXV** directly using ammonia and ammonium hydroxide in methanol, or via saponification, accomplished using an aqueous

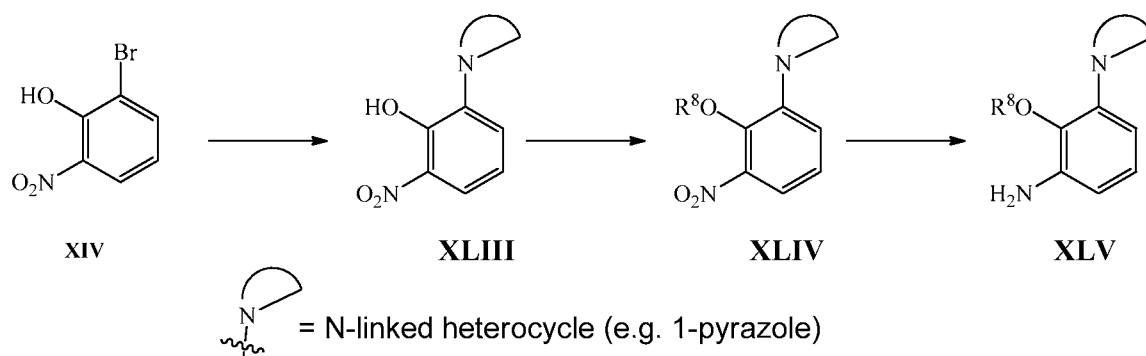
base with a polar organic co-solvent like tetrahydrofuran and an alcohol co-solvent like methanol, and amide formation (described in Scheme 5). The amide **XXV** can be converted to a triazole via formation of the amidine using reagents such as N,N-dimethylacetamide dimethyl acetal or N,N-dimethylformamide dimethyl acetal followed by exposure to hydrazine in the presence of acetic acid. Alternatively the tetrazole **XXVII** can be prepared from **XXV** by reaction with triazidochlorosilane (generated *in situ* from tetrachlorosilane and sodium azide, see: El-Ahl, A-A.S. et al., *Tetrahedron Lett.*, 38:1257-1260 (1997)). The hydrazide **XXVIII** can be converted to the oxadiazole via a condensation reaction with an orthoformate or orthoacetate under thermal or acid catalyzed conditions, often using the orthoformate/orthoacetate as the solvent. Alternatively the aceto variant of hydrazide **XXVIII** can be converted to the thiazole by exposure to a sulfonating reagent such as Lawesson's reagent and then condensation under thermal conditions, typically in polar aprotic solvent such as dioxane. The ketone **XXIV** can be converted to the pyrazole **XXXI** by condensation with N,N-dimethylacetamide dimethyl acetal or N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (or related) followed by reaction with hydrazine in the presence of acetic acid. In the cases of **XXVI**, **XXVII**, and **XXXI** the heterocycle can further be reacted with an electrophile such as organo-halides, epoxides or activated carbonyl species (under basic conditions using an inorganic base such as potassium carbonate, a tertiary amine such as triethylamine, or a strong base such as sodium hydride) or with vinyl ethers such as ethoxyethene (under acidic conditions). Other electrophiles such as silyl halides would also be successful as would potentially a selective palladium catalyzed N-arylation. Finally the nitro compounds can be converted to the aniline **IX** via reduction using conditions similar to those described in Scheme 7. This list is far from an exhaustive collection of the heterocycles available from common functional group manipulations of carbonyl moieties and their derivatives (such as cyanides) see: Caron, S., *Practical Synthetic Organic Chemistry*, 609-647 (2011) and references therein.

Scheme 10. Synthesis of thioanilines **XXXVI**

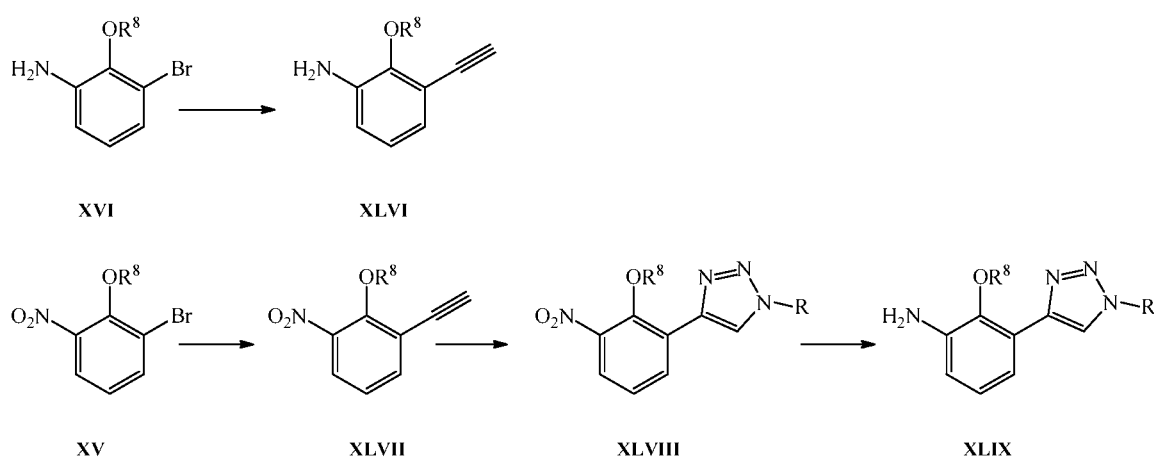
[00139] Scheme 10 illustrates the synthesis of the thio-variant of **IX**. Starting from the commercially available acid **XXXIII**, which can be converted to the ester via heating with methanol in the presence of a protic acid, as well as by any number of techniques available for the synthesis of esters from acids, such as formation of the acid halide (described in Scheme 5) followed by reaction with methanol. Displacement of the chloride to provide **XXXV** can be accomplished via nucleophilic addition using sodium thiomethoxide. Conversion to the functionalized aniline **XXXVI** follows the same techniques illustrated and described in Scheme 9. Additionally the final sulfide product can be oxidized to the sulfone using the oxidation conditions described in Scheme 6.

Scheme 11. Synthesis of final compounds **XLII**

[00140] Scheme 11 illustrates another form of the final compound **I**. In this strategy
 5 the aniline **XXXVII** (made via reduction of the nitro compound **XXII** by analogy to
 Scheme 7) is added to the dichloride **VIII** using the techniques from Scheme 4.
 Conversion to **XXXIX** can be accomplished using the same techniques described in
 Scheme 1. Saponification of the methyl ester (**XXXIX**) to provide the acid **XL** is
 typically accomplished under aqueous conditions employing a strong water soluble base
 10 such as potassium-, lithium-, or sodium hydroxide using tetrahydrofuran and an alcohol
 co-solvent. The acid **XL** can be converted to various heterocycles using the techniques
 described in Scheme 9, or it can be coupled with an amine to generate the amide **XLII** as
 the final product as described in Scheme 5.

Scheme 12. Synthesis of anilines **XLV** (variant of **IX**)

[00141] Scheme 12 illustrates another variant of **IX**, where the aniline has been substituted with a heterocycle via a carbon-nitrogen bond. Starting from commercially available **XIV** an Ullmann condensation (for a recent review see: Mannier, F. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48:6954-6971 (2009)) can be used. This reaction is typically performed in the presence of a copper salt (such as copper(I) oxide), an inorganic base (such as cesium carbonate) and often a ligand (although some solvents such as DMF can take the role of the ligand). The phenol **XLIII** can be converted to the ether **XLIV** using the Williamson ether conditions as described in Scheme 7. Conversion to the aniline (**XLV**) is accomplished by reduction of the nitro group as described in Scheme 7.

Scheme 13. Synthesis of anilines **XLVI** and **XLIX** (variants of **IX**)

[00142] Scheme 13 describes the synthesis of anilines **XLVI** and **XLIX**. A Sonogashira coupling of **XXVIII/XV** with ethynyltrimethylsilane followed by removal of the silyl group using a mild base (such as potassium carbonate in a protic solvent such as

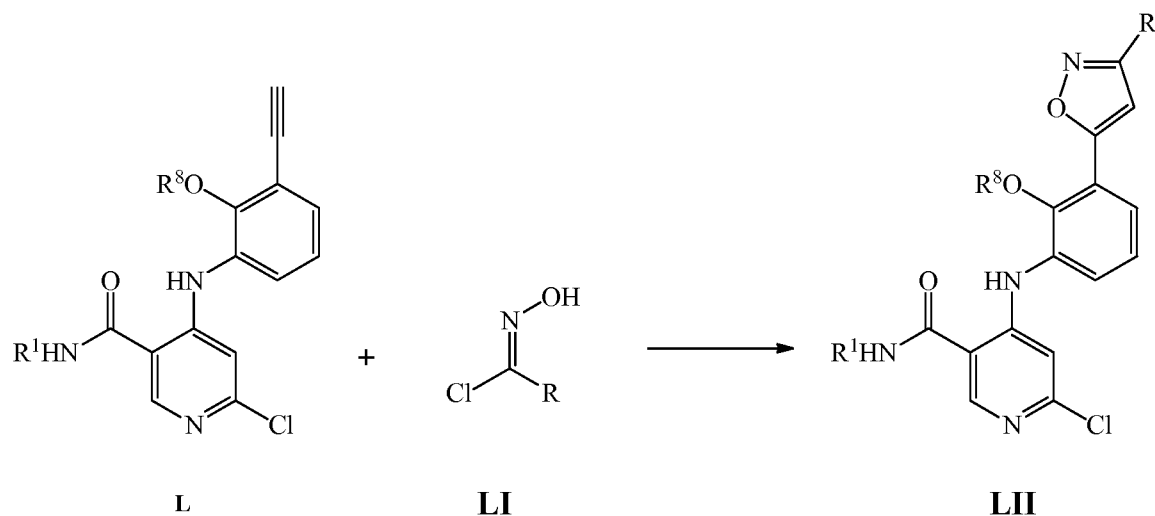
methanol) or a fluoride source (such as tetrabutylammonium fluoride or potassium fluoride) can be used to provide the terminal alkynes **XLVI** and **XLVII**. The Sonogashira coupling is performed using a palladium catalyst (such as tetrakis triphenylphosphine palladium), a copper catalyst such as copper(I) iodide, and a base

5 (typically an amine base such as triethylamine or diisopropylamine) using either the base as the solvent or a polar solvent such as dimethylformamide; however, a great deal of work has been done running the reaction with different ligands and additives and even in the absence of the catalysts, see: Chinchilla, R., *Chem. Rev.*, 107:874-923 (2007); Chinchilla, R., *Chem. Soc. Rev.*, 40:5084-5121 (2011). The aniline **XLVI** can be coupled

10 to **VIII** as described in Scheme 4 and then converted to the target ligand **I** as described in Scheme 1 or further elaborated using the techniques described for **XLVIII** (to follow). **XLVII** can be converted to the 1,2,3-triazole using the Huisgen cycloaddition (or "Click chemistry"), This reaction is run between an alkyne and an azide using a copper catalyst (commonly copper(II) sulfate), a reducing agent (such as sodium ascorbate), the reaction

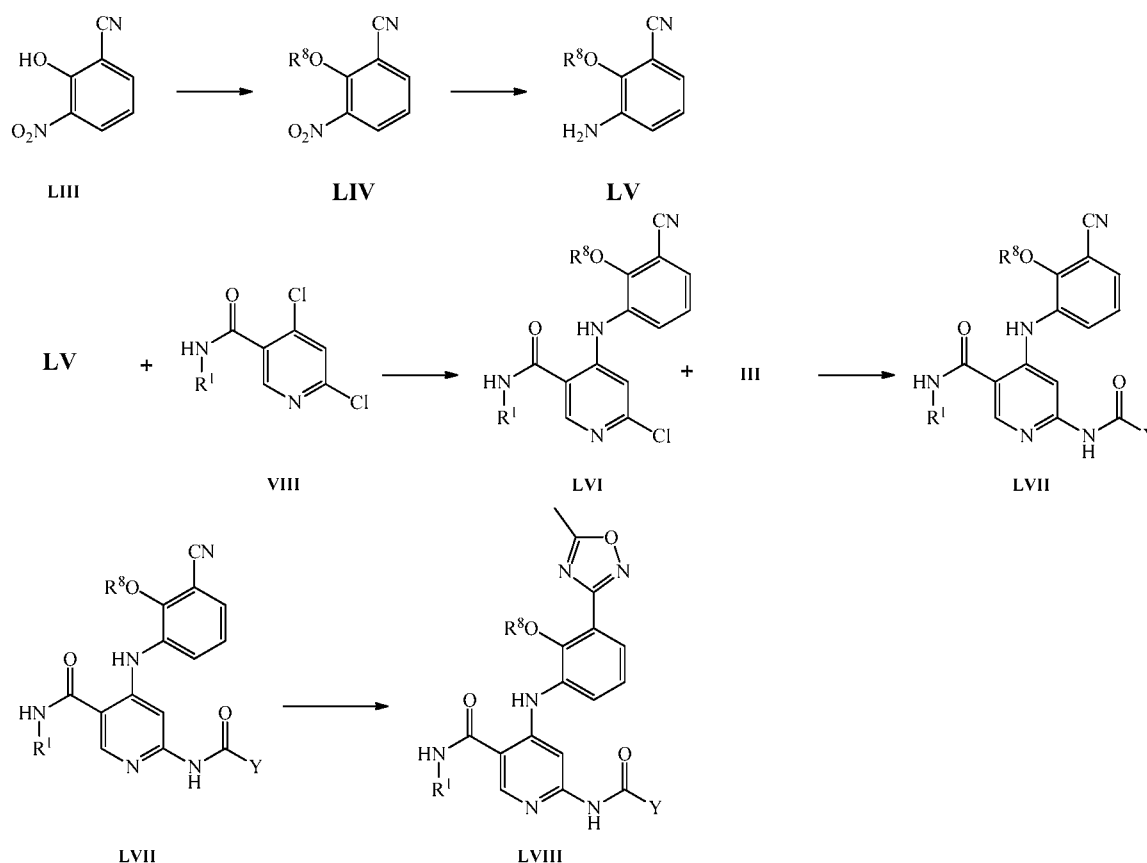
15 can be run in a number of solvents/co-solvents including water, *tert*-butyl alcohol, tetrahydrofuran and toluene. A great deal of work has been done describing the variety and versatility of this cycloaddition, for reviews see: Kolb, H.C. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40:2004-2021 (2001) and Meldal, M. et al., *Chem. Rev.*, 108:2952-3015 (2008). If the Huisgen cycloaddition is performed with a removable group such as methyl pivalate

20 this can be removed and the triazole alkylated as described in Scheme 9. Otherwise the nitro group can be reduced as described in Scheme 7 and **XLIX** can be carried forward to react with **VIII** as described in Scheme 4.

Scheme 14. Synthesis of **LII**

[00143] Scheme 14 illustrates the synthesis of penultimate compounds **LII** (converted
 5 to target ligands using the coupling procedures described in Scheme 1). Intermediate **L**
 (prepared using the techniques described in Scheme 13 and Scheme 4) can be converted
 to the isoxazole **LII** using a [3+2] cycloaddition with a nitrile oxide (formed *in situ* from
 an N-hydroxyimido-chloride and a mild non-nucleophilic base). The reaction can be
 run thermally in aprotic solvents (such as dichloroethane) but recent work has described
 10 the utility of catalysts in the reaction, see: Grecian, S. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*,
 47:8285-8287 (2008).

Scheme 15. Synthesis of LVIII



[00144] Scheme 15 illustrates the synthesis of target compounds LVII and LVIII.

- 5 Commercially available LIII can be converted to the aniline LV following the strategies outlined in Scheme 7. Addition of LV to VIII follows the techniques described in Scheme 4 to provide LVI, which can be coupled with III following the strategies described in Scheme 1. Conversion of the cyano-containing LVII to the oxadiazole LVIII can be accomplished via the nucleophilic addition of hydroxylamine to the
- 10 cyanide, performed under basic conditions typically in a polar protic solvent such as water or alcohol, followed by acylation and condensation with acetic anhydride, done by heating the intermediate with acetic anhydride in a polar aprotic solvent

EXAMPLES

- 15 [00145] Preparation of compounds of Formula I, and intermediates used in the preparation of compounds of Formula I, can be prepared using procedures shown in the following Examples and related procedures. The methods and conditions used in these examples, and the actual compounds prepared in these Examples, are not meant to be

limiting, but are meant to demonstrate how the compounds of Formula I can be prepared. Starting materials and reagents used in these examples, when not prepared by a procedure described herein, are generally either commercially available, or are reported in the chemical literature, or may be prepared by using procedures described in the chemical literature.

[00146] In the Examples given, the phrase "dried and concentrated" generally refers to drying of a solution in an organic solvent over either sodium sulfate or magnesium sulfate, followed by filtration and removal of the solvent from the filtrate (generally under reduced pressure and at a temperature suitable to the stability of the material being prepared). Column chromatography was performed with pre-packed silica gel cartridges using an Isco medium pressure chromatography apparatus (Teledyne Corporation), eluting with the solvent or solvent mixture indicated. Chemical names were determined using ChemDraw Ultra, version 9.0.5 (CambridgeSoft). The following abbreviations are used:

NaHCO₃ (aq) = saturated aqueous sodium bicarbonate

brine = saturated aqueous sodium chloride

DCM = dichloromethane

DIEA = *N,N*-diisopropylethylamine

DMAP = 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine

DMF = *N,N*-dimethylformamide

DMSO = dimethyl sulfoxide

EDC = N-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride

EtOAc = ethyl acetate

HOAT = 1-hydroxy-7-azabenzotriazole

HOBT = 1-hydroxybenzotriazole hydrate

rt = ambient room temperature (generally about 20-25 °C)

TEA = triethylamine

TFA = trifluoroacetic acid

THF = tetrahydrofuran

Preparations

[00147] The preparations set out below are for the synthesis of reagents that were not obtained from commercial sources and were employed for the preparation of compounds of formula I of the invention. All chiral compounds in the tables and schemes are racemic unless specified otherwise.

- 5 [00148] Reverse-phase preparative high performance liquid chromatography ("HPLC") was performed with Shimadzu 8A liquid chromatographs using YMC S5 ODS columns (20 x 100, 20 x 250, or 30 x 250 millimeter ("mm")). Gradient elution was performed with methanol ("MeOH")/water mixtures in the presence of 0.1% trifluoroacetic acid ("TFA").

10

Analytical HPLC Method Employed in Characterization of Examples

[00149] Analytical HPLC was performed on Shimadzu LC10AS liquid chromatographs using the following methods:

- 15 Method A (used in all cases, unless otherwise indicated):

Linear gradient of 0 to 100% solvent B over 4 minutes ("min"), with 1 minute ("min") hold at 100% B.

Ultraviolet ("UV") visualization at 220 nanometers ("nm")

Column: YMC S5 ODS Ballistic 4.6 x 50 mm

20

Flow rate: 4 milliliters ("mL")/min

Solvent A: 0.2% phosphoric acid, 90% water, 10% methanol

Solvent B: 0.2% phosphoric acid, 90% methanol, 10% water

Method B:

25

Column: PHENOMENEX® Luna C18(2), 4.6 x 50 mm x 5 µm

Mobile Phase: (A) 10:90 methanol:water; (B) 90:10 methanol:water

Buffer: 0.1% TFA

Gradient Range: 0-100% B

Gradient Time: 4 min

30

Flow Rate: 4 mL/min

Analysis Time: 5 min

Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

Detector 2: MS(ESI⁺)

Detector 3: ELSD

5 Method C:

Column: Waters SunFire C18, 4.6 x 50 mm x 5 µm

Mobile Phase: (A) 10:90 methanol:water; (B) 90:10 methanol:water

Buffer: 0.1% TFA

Gradient Range: 0-100% B

10 Gradient Time: 4 min

Flow Rate: 4 mL/min

Analysis Time: 5 min

Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

15 Detector 2: MS(ESI⁺)

Detector 3: ELSD

Method D:

Column: PHENOMENEX® Luna C18(2), 4.6 x 50 mm x 5 µm

20 Mobile Phase: (A) 10:90 methanol:water; (B) 90:10 methanol:water

Buffer: 0.1% TFA

Gradient Range: 0-100% B

Gradient Time: 4 min

Flow Rate: 4 mL/min

25 Analysis Time: 5 min

Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

Detector 2: MS(ESI⁺)

Detector 3: ELSD

30

Method E:

Column: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 µm particles

Mobile Phase: (A) 5:95 acetonitrile:water; (B) 95:5 acetonitrile:water

Buffer: 10 mM ammonium acetate

Gradient Range: 0-100% B

Gradient Time: 3 min

5 Flow Rate: 1.11 mL/min

Analysis Time: 4 min

Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

Detector 2: MS(ESI⁺)

10 Detector 3: ELSD

Method F:

Column: Waters SunFire C18 (4.6 x 150 mm), 3.5 µm

Mobile Phase: (A) 5:95 acetonitrile:water; (B) 95:5 acetonitrile:water

15 Buffer: 0.1% TFA

Gradient Range: 0-100% B

Gradient Time: 12 min

Flow Rate: 4 mL/min

Analysis Time: 15 min

20 Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

Detector 2: UV at 254 nm

Method G:

25 Column: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 µm particles

Mobile Phase: (A) 5:95 acetonitrile:water; (B) 95:5 acetonitrile:water

Buffer: 0.05% TFA

Gradient Range: 0-100% B

Gradient Time: 3 min

30 Flow Rate: 1.11 mL/min

Analysis Time: 4 min

Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

Detector 2: MS(ESI⁺)

Detector 3: ELSD

5 Method H:

Column: (LCMS) Ascentis Express C18, 4.6 x 50 mm, 2.7 µm particles

Mobile Phase: (A) 5:95 acetonitrile:water; (B) 95:5 acetonitrile:water

Buffer: 10 mM ammonium acetate

Gradient Range: 0-100% B

10 Gradient Time: 4 min

Flow Rate: 4 mL/min

Analysis Time: 5 min

Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

15 Detector 2: MS(ESI⁺)

Method I:

Column: Waters XBridge C18, 4.6 x 50 mm, 5 µm particles

Mobile Phase: (A) 5:95 acetonitrile:water; (B) 95:5 acetonitrile:water

20 Buffer: 0.05% TFA

Gradient Range: 0-100% B

Gradient Time: 4 min

Flow Rate: 4 mL/min

Analysis Time: 5 min

25 Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

Detector 2: MS(ESI⁺)

Method J:

30 Column: (LCMS) BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 µm particles

Mobile Phase: (A) water; (B) acetonitrile

Buffer: 0.05% TFA

Gradient Range: 2%-98% B (0 to 1 min) 98%B (to 1.5 min) 98%-2% B (to 1.6 min)

Gradient Time: 1.6 min

Flow Rate: 0.8 mL/min

5 Analysis Time: 2.2 min

Detection:

Detector 1: UV at 254 nm

Detector 2: MS(ESI⁺)

10 Method K:

Column: (LCMS) BEH C18, 3.0 x 50 mm, 1.7 µm particles

Mobile Phase: (A) 5:95 acetonitrile:water; (B) 95:5 acetonitrile:water

Buffer: 10 mM ammonium acetate

Gradient Range: 0-100% B

15 Gradient Time: 1.8 min

Flow Rate: 1.2 mL/min

Analysis Time: 4 min

Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

20 Detector 2: MS(ESI⁺)

Method L:

Column: (LCMS) SunFire C18 2.1 x 30 mm, 2.5 µm particles

Mobile Phase: (A) 10:90 methanol:water; (B) 90:10 methanol:water

25 Buffer: 0.1% TFA

Gradient Range: 0-100% B

Gradient Time: 2 min

Flow Rate: 1 mL/min

Analysis Time: 3 min

30 Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

Detector 2: MS(ESI⁺)

Method M:

Column: (LCMS) SunFire C18 2.1 x 30 mm, 3.5 µm particles

Mobile Phase: (A) 10:90 methanol:water; (B) 90:10 methanol:water

5 Buffer: 0.1% TFA

Gradient Range: 0-100% B

Gradient Time: 4 min

Flow Rate: 1 mL/min

Analysis Time: 5 min

10 Detection:

Detector 1: UV at 220 nm

Detector 2: MS(ESI⁺)

Method N:

15 Column: YMC ProC18 ODS, 4.6 x 50 mm

Mobile Phase: (A) 10:90 MeOH:water; (B) 90:10 MeOH:water

Buffer: 0.2% H₃PO₄

Gradient Range: 0-100% B

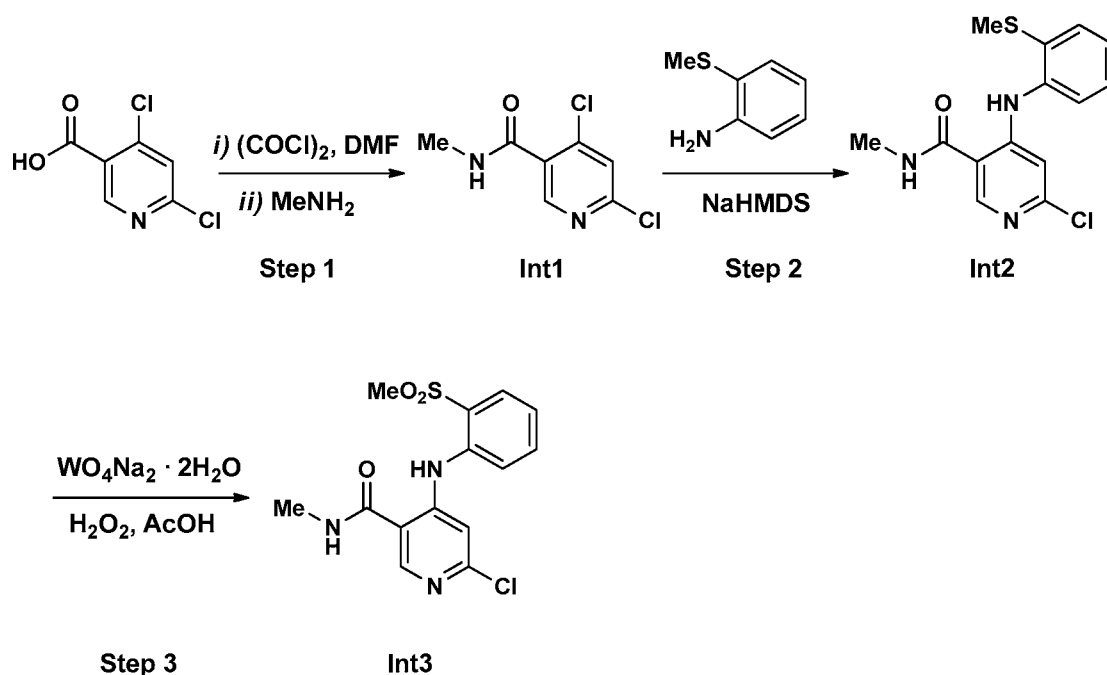
Gradient Time: 4 min

20 Flow Rate: 4 mL/min

Analysis Time: 4 min

Detection: 220 nm

Preparation 1



Step 1

- 5 **[00150]** To a round bottomed flask containing 4,6-dichloronicotinic acid (60 g, 313 mmol) was added chloroform (500 mL) and a single drop of N,N-dimethylformamide (DMF). The reaction was cooled to 0 °C and oxalyl chloride (82 mL, 938 mmol) was subsequently added over 5 minutes. The reaction was maintained at 0 °C for one hour and then concentrated under reduced pressure. The reaction vessel was recharged with
- 10 chloroform and reconcentrated, this was repeated one additional time, yielding a brown oil. The oil was dissolved in chloroform (500 mL) and cooled to 0 °C. To the chilled reaction vessel was added methylamine (2 M in THF, 390 mL, 780 mmol) in a gradual manner. Stirring was maintained at 0 °C for 1 hour and then the reaction was quenched via the addition of water. The product was extracted with chloroform and the combined
- 15 organic layers were washed with water and brine (saturated aqueous sodium chloride solution) and then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude product (52 g) was combined with another batch of crude material (27 g) and then purified using flash chromatography eluting with 40-50% ethyl acetate in petroleum ether, providing 73 g of the product Int1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 8.60 (bm, 1H), δ 8.47 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 2.78 (d, J = 4.6 Hz, 3H). LC retention time 1.25
- 20 min [A]. Mass Spectrometry ("MS") (E+) m/z : 205 (MH^+).

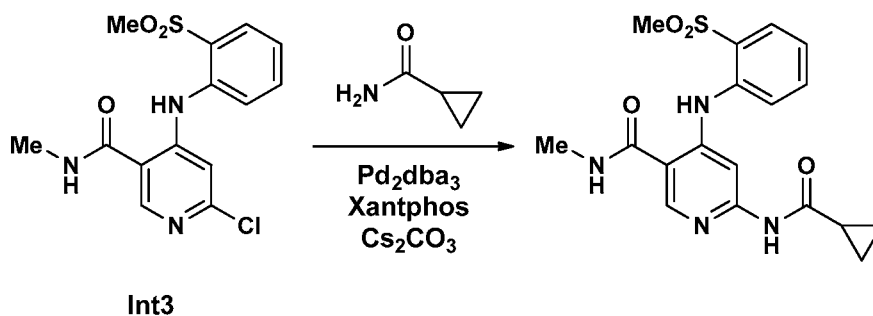
Step 2

[00151] To a solution of Int1 (1.8 g, 8.78 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 68 mL) was added 2-(methylthio)aniline (1.83 g, 13.2 mmol) followed by sodium
5 bis(trimethylsilyl)amide solution (NaHMDS, 1M in THF, 61 mL, 61 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes and then quenched with water. The crude product was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by automated chromatography (0-100% EtOAc/hexanes) to provide Int2 (2.16 g, 80% yield). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.77 (d,
10 *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). LC retention time 0.86 min [J]. MS (E+) *m/z*: 308 (MH⁺).

Step 3

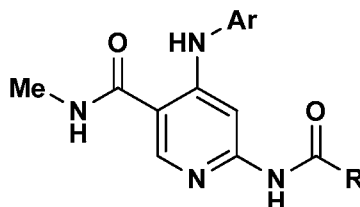
[00152] Int2 (900 mg, 2.92 mmol) was suspended in acetic acid (AcOH, 9.7 mL), and
15 hydrogen peroxide (30% aqueous solution, 6.0 mL, 58.5 mmol) and sodium tungstate dihydrate (964 mg, 2.92 mmol) were subsequently added. The reaction was complete after 30 minutes, and was then diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous layer extracted once with ethyl acetate. The combined organic layers were washed once with saturated aqueous sodium bisulfite and once with water.
20 The combined organic layers were then dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure and purified with automated silica gel chromatography (0-100% EtOAc/hexanes), yielding the sulfone product Int3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 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
25 (d, *J*=4.4 Hz, 3H). LC retention time 0.72 min [J]. MS (E+) *m/z*: 339 (MH⁺).

Example 1

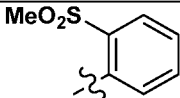
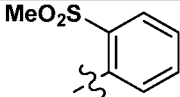
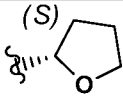
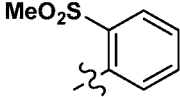
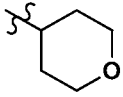
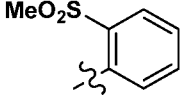
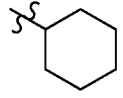
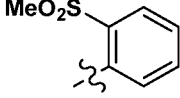
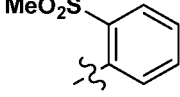
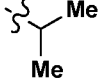
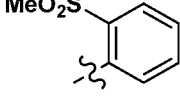
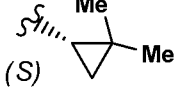
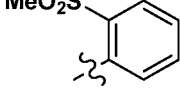
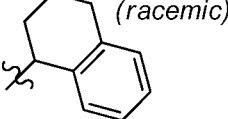
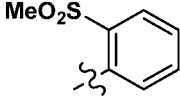
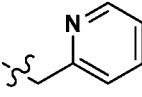
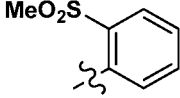
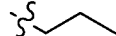
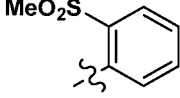
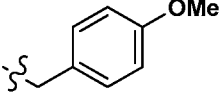
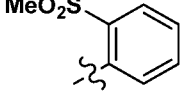
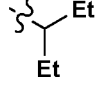
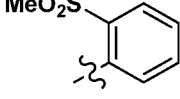


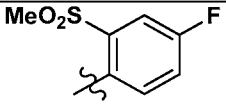
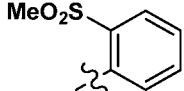
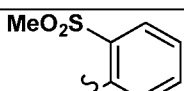
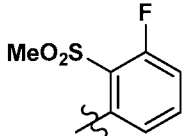
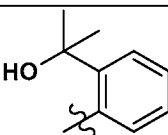
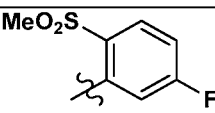
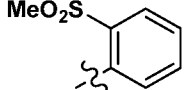
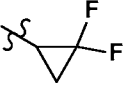
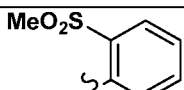
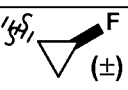
[00153] Cyclopropanecarboxamide (22.5 mg, 0.26 mmol) was combined with Int3 (30 mg, 0.088mmol). To the vessel was added dimethylacetamide (DMA, 0.6 mL) followed by tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (Pd_2dba_3 , 8.1 mg, 0.0088 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos, 10 mg, 0.018 mmol) and cesium carbonate (115 mg, 0.35 mmol). The vessel was then evacuated and backfilled with nitrogen three times and then heated to 145 °C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and then diluted with ethyl acetate (EtOAc, ~250 mL). The solution was washed twice with water, dried over sodium sulfate (Na_2SO_4) filtered, concentrated and purified using preparative HPLC. The product was collected as the TFA salt and then dissolved in ~15 mL water, to this was added c. 100 mL of saturated sodium bicarbonate (NaHCO_3 , aqueous solution) and stirred for 10 minutes. The product was extracted (x3) from the slurry using dichloromethane (DCM), dried over sodium sulfate, filtered concentrated and collected to give 16.3 mg of 1 (48% yield). ^1H NMR (500MHz, methanol- d_4) 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 (dq, $J=7.4, 4.0$ Hz, 2H). LC retention time 1.11 min [E]. MS (E^+) m/z : 389 (MH^+).

[00154] The following Examples were prepared in a similar manner to the product of Example 1

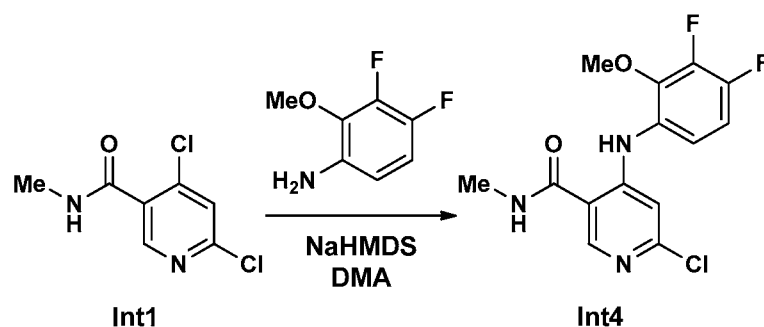


Example No.	Ar	R	Rt (min) [Method]	m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$
-------------	----	---	----------------------	---------------------------------------

Example No.	Ar	R	Rt (min) [Method]	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
2			1.03 [E]	363
3			1.17 [E]	419
4			1.11 [E]	433
5			1.54 [E]	431
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

Example No.	Ar	R	Rt (min) [Method]	<i>m/z</i> [M+H] ⁺
15			1.26 [E]	407
16			1.06 [E]	392
17			0.97 [E]	378
18			1.11 [E]	407
19			1.25 [E]	369
20			1.19 [E]	407
21			1.79 [E]	425
22			1.15 [E]	407

Preparation 2

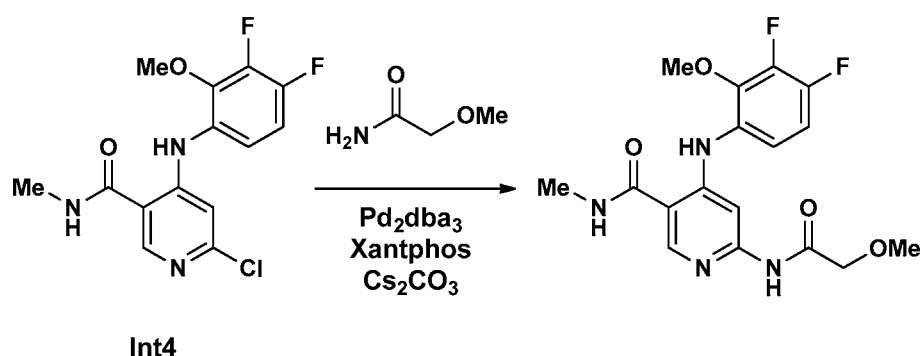


[00155] To a stirred solution of Int1 (250 mg, 1.22 mmol) was added 3,4-difluoro-2-methoxyaniline (194 mg, 1.22 mmol) followed by NaHMDS (1M in THF, 8.5 mL, 8.5 mmol) at room temperature. The reaction was run for two hours and then aqueous 1N

HCl was added to adjust the pH to ~5. The slurry was filtered off and washed with water, the residual solid was collected as pure product. The filtrate was extracted with DCM, washed 3x with water, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by automated chromatography (0%-100% EtOAc/hexanes). The pure fractions were combined with the solid collected during filtration to provide Int4 (400 mg, 100% yield). ¹H NMR (400MHz, chloroform-d) δ 10.05 (br. s., 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 (br. s., 1H), 4.00 (d, *J*=2.2 Hz, 3H), 3.04 (d, *J*=4.8 Hz, 3H). LC retention time 0.90 min [J]. MS (E+) *m/z*: 328 (MH⁺).

10

Example 23

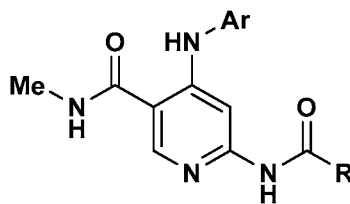


15

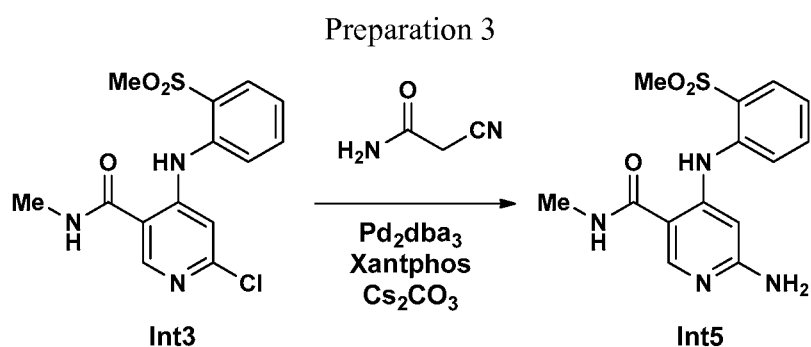
[00156] 2-Methoxyacetamide (37 mg, 0.42 mmol) was combined with Int4 (100 mg, 0.305 mmol). To the vessel was added dimethylacetamide (1 mL) followed by Pd₂dba₃ (27 mg, 0.030 mmol), Xantphos (35 mg, 0.061 mmol) and cesium carbonate (297 mg, 0.92 mmol). The vessel was then evacuated and backfilled with nitrogen three times and then heated to 145 °C for 2 hours. The crude product was diluted with DMF and filtered, before being purified using preparative HPLC providing 28 mg (24% yield) of 23. ¹H NMR (400MHz, 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). LC retention time 6.14 min [F]. MS (E+) *m/z*: 381 (MH⁺).

20

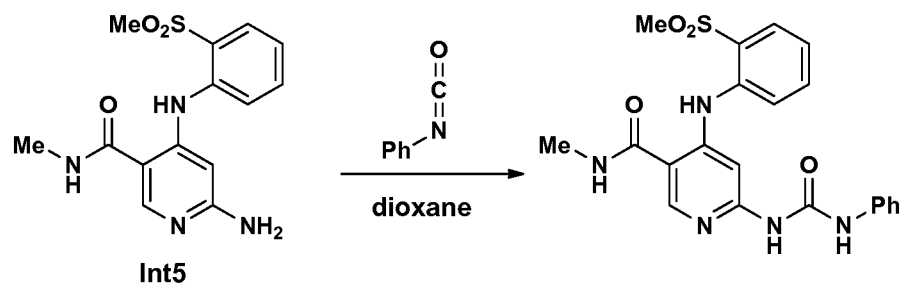
[00157] The following Examples were prepared in a similar manner to the product of Example 23



Example No.	Ar	R	Rt (min) [Method]	m/z [M+H] ⁺
24			5.47 [F]	351
25			6.39 [F]	377
26			1.40 [E]	427



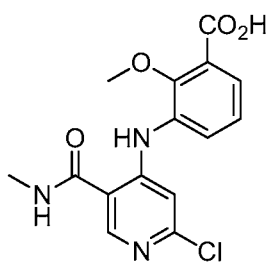
[00158] 2-Cyanoacetamide (11 mg, 0.13 mmol) was combined with Int3 (30 mg, 0.088 mmol). To the vessel was added dimethylacetamide (DMA, 0.6 mL) followed by tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (Pd_2dba_3 , 8.1 mg, 0.0088 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos, 10 mg, 0.018 mmol) and cesium carbonate (58 mg, 0.18 mmol). The vessel was then evacuated and backfilled with nitrogen three times and then heated to 145 °C for 1 hour. The intended product was not formed; however, Int5 was observed by LCMS and was subsequently collected by cooling the reaction mixture to room temperature, absorbing the crude solution onto silica and purifying by automated chromatography (0-100% MeOH/DCM). LC retention time 0.55 min [J]. MS (E^+) m/z : 321 (MH^+).



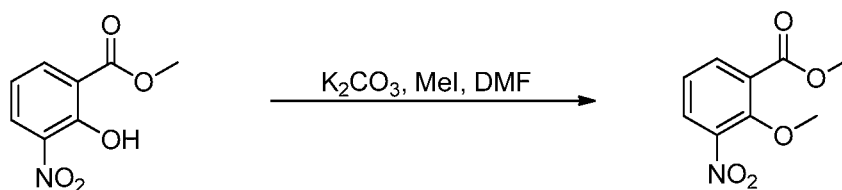
[00159] Int5 (40 mg, 0.125 mmol) was combined in 1,4-dioxane (1 mL) with isocyanatobenzene (15 mg, 0.125 mmol) and the reaction was stirred overnight. The crude solution was diluted with DMF, filtered and purified using preparative HPLC to provide 27 (15.8 mg, 27%). ¹H NMR (500MHz, methanol-d₄) δ 8.46 (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 (br. s., 1H), 7.07 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). LC retention time 1.39 min [E]. MS (E+) *m/z*: 440 (MH⁺).

10

Preparation 4



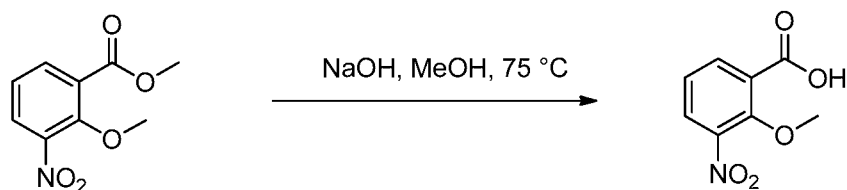
Step 1



[00160] To a solution of methyl 2-hydroxy-3-nitrobenzoate (10 g, 50.7 mmol) in DMF (100 mL) at rt was added potassium carbonate (14.02 g, 101 mmol) followed by addition of methyl iodide (6.34 mL, 101 mmol) and the resulting orange mixture was heated to 60 °C for 1 h. LCMS analysis at this time showed complete and clean conversion to a major product consistent with the expected product (observed MH⁺ 212). Let cool to rt and added crushed ice (~100 mL) followed by water to a total volume of ~400 mL causing a nice yellow solid to crystallize from solution. Stirred for a few minutes to give a nice

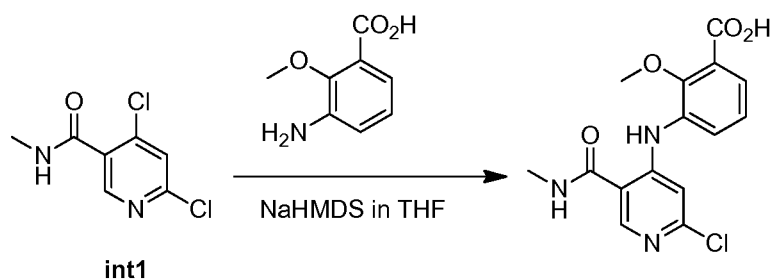
slurry then collected solid by vacuum filtration and the resulting initially yellow solid was rinsed with additional water (~100 mL) until all of the yellow color was rinsed into the filtrate giving a near white solid in the funnel. Partially air-dried solid in funnel then transferred to a round bottomed flask and further dried under vacuum overnight to afford
 5 10.5 g (98%) of a yellow solid as methyl 2-hydroxy-3-nitrobenzoate. LCMS MH+ 212.

Step 2



[00161] Methyl 2-hydroxy-3-nitrobenzoate (2.85 g, 13.50 mmol) was dissolved in hot
 10 methanol (10 mL) at 75 °C to make clear solution and 1N aq. sodium hydroxide (28.3 mL, 28.3 mmol) was added dropwise. The mixture was heated under reflux for 15 min. whereupon HPLC analysis indicated complete conversion to a more polar product. The reaction was cooled to rt, concentrated to remove the methanol and the resulting aqueous solution was cooled in an ice bath and made acidic by a dropwise addition of 1M HCl
 15 (40 mL) until the pH was ~1. The resulting precipitated solid was collected by filtration, rinsed with water, and dried on the filter to afford the product 2-methoxy-3-nitrobenzoic acid (2.48 g, 12.58 mmol, 93% yield) as a white solid. HPLC (method N) RT = 1.57 min.

Step 3

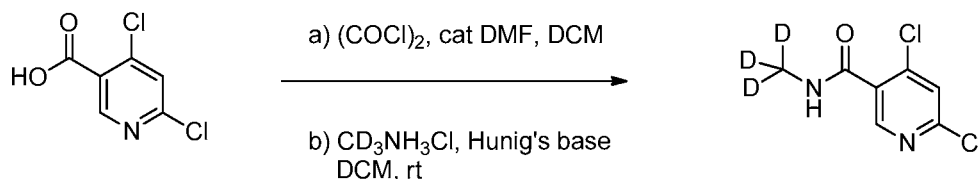


20

[00162] Dissolved 4,6-dichloro-N-methylnicotinamide (Int1, 150 mg, 0.732 mmol) and 3-amino-2-methoxybenzoic acid (159 mg, 0.951 mmol) in DMA (2 mL) and added sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in THF) (2.93 mL, 2.93 mmol) dropwise via syringe at rt over ~5 min causing a slight exotherm. Let reaction stir at rt for 30 min then
 25 crushed ice was added to quench the reaction. After stirring for ~30 min, the pH of the

mixture was adjusted with aq 1N HCl to ~1 and the resulting solid which had precipitated was collected by vacuum filtration, rinsed with water, and dried on the filter to afford Preparation 4, 3-((2-chloro-5-(methylcarbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2-methoxybenzoic acid (156 mg, 0.465 mmol, 63.5% yield), as a tan solid. HPLC RT (method N) = 2.57 min. LCMS MH+ 336.1.

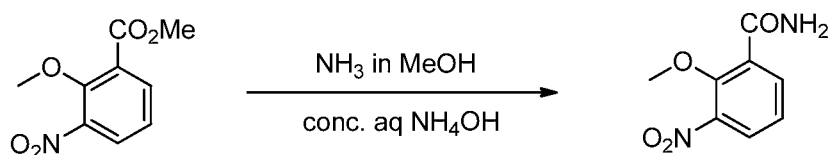
Preparation 5



[00163] To a slurry of 4,6-dichloronicotinic acid (3 g, 15.63 mmol) in dichloromethane (90 mL) at rt was added oxalyl chloride (1.778 mL, 20.31 mmol) followed by 3 drops of DMF causing some effervescence. Let mixture stir at rt for ~1.5 h at which time mixture became a nearly clear solution. A small aliquot was removed, concentrated to dryness and dissolved in MeOH and was analyzed by LCMS which indicated the complete conversion of the acid starting material to afford the methyl ester indicating complete conversion of the acid to the desired acid chloride had taken place. The reaction was concentrated and the residue was dissolved in dichloroethane (~20 mL) and reconcentrated and the process was repeated to ensure complete removal of the excess oxalyl chloride. The resulting crude acid chloride was dissolved in dichloromethane (~100 mL) and methyl-d₃-ammonium chloride (1.433 g, 20.31 mmol) was added and the mixture was cooled in an ice bath whereupon Hunig's base (8.19 mL, 46.9 mmol) was added dropwise via syringe. After the addition was complete, the ice bath was removed and the resulting mixture was allowed to warm to rt and stir. After stirring overnight at rt, LCMS analysis indicated complete and clean conversion to the desired CD₃-amide product (observed MH+ 208). The mixture was diluted with dichloromethane (~100 mL) and was washed with 1 N aq HCl (3 x 100 mL) then brine before drying over anhydrous sodium sulfate, decanting and concentrating under vacuum. This afforded 2.7 g of an off-white solid which was purified by preparative silica gel flash chromatography using EtOAc/hexanes as the eluant. Fractions containing the major uv active product were collected and concentrated under vacuum to afford 2.42 g (74%) of a white solid as the pure product (Preparation 5). LCMS MH+ 209.2.

Preparation 6

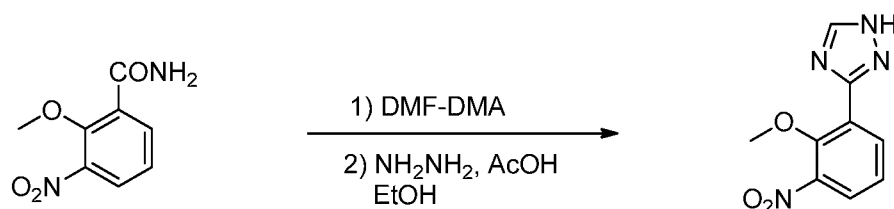
Step 1



- 5 [00164] Methyl 2-methoxy-3-nitrobenzoate (from Step 1 in Preparation 4, 11 g, 52.1 mmol) was dissolved in a cold solution of ammonia in methanol (7N, 250 mL) and conc. aqueous ammonium hydroxide (100 mL) was added. The flask was stoppered and the resulting solution was allowed to gently stir at rt overnight (~17 h). LCMS analysis indicated complete conversion to more polar product consistent with the desired amide product (observed MH⁺ 197). The reaction mixture was concentrated on the rotovap using a slightly warm water bath to yield an aqueous slurry of the product. This slurry was diluted with additional water (~300 mL) and was sonicated briefly then the solid was collected by vacuum filtration and the resulting yellow solid was rinsed with additional water (~100 mL). The solid was air dried in the funnel for several hours then under vacuum to afford 7.12 g of a yellow solid as the pure product 2-methoxy-3-nitrobenzamide. A second crop of product was obtained by extracting the filtrate with EtOAc (3 x 100 mL) followed by washing the extracts with brine, drying over anhyd. Sodium sulfate, decanting and concentration under vacuum to afford 1.67 g of additional product as a yellow solid (86% overall combined yield). LCMS observed MH⁺ 197.

20

Step 2

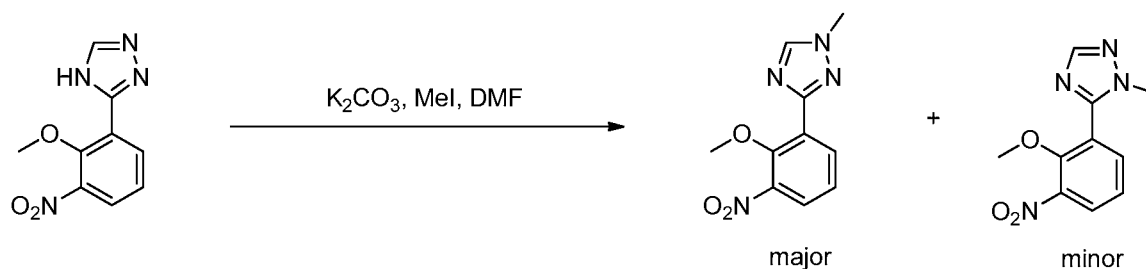


- 25 [00165] 2-Methoxy-3-nitrobenzamide from Step 1 (7.1 g, 36.2 mmol) was slurried in DMF-DMA (48.5 mL, 362 mmol) and the mixture was heated to 95 °C giving a clear, pale yellow solution. After heating for ~30 min at this temp. LCMS indicated nearly the complete conversion of the starting material to afford a slightly less polar component as the major component having an apparent MH⁺ of 225 which was consistent with

formylated product as an expected intermediate from DMF-DMA reaction. The reaction was cooled and was concentrated on the rotovap and the resulting yellow oil was azeotroped 2x with DCE (40 mL portions) to ensure complete removal of any residual DMF-DMA. The crude oil thus obtained was immediately dissolved in 35 mL of ethanol and was immediately used in the following step.

[00166] In a separate flask was prepared a mixture of ethanol (150 mL) and AcOH (35 mL) and the resulting solution was cooled in an ice bath. Once cooled, hydrazine hydrate (17.59 mL, 362 mmol) was added dropwise. At this time, the solution containing the crude DMF-DMA adduct of the substrate prepared above was transferred dropwise over ~15 min via cannula into the previously prepared well-stirred ice-cold mixture containing the hydrazine. During the addition, a pale yellow solid formed in the solution. After the addition was complete, the resulting cloudy yellow mixture was allowed to warm to rt and stir for ~4 h. LCMS analysis at this time showed mainly the desired triazole as the major product (observed MH⁺ 221). The reaction mixture at this time was concentrated on the rotovap to remove some of the ethanol, diluted with additional water and filtered to collect the solid. The solid was washed with additional portions of water, air dried in the funnel then under vacuum to afford 5.5 g (69%) of a pale yellow solid as the desired product. LCMS observed MH⁺ 221.

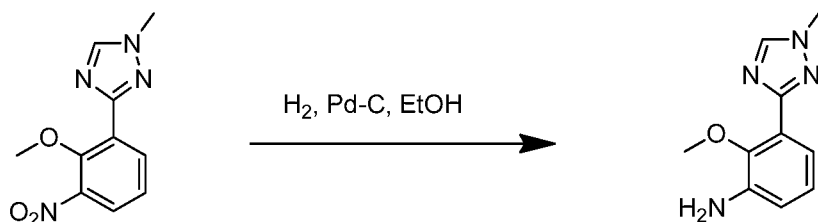
20 Step 3



[00167] 3-(2-Methoxy-3-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazole from Step 2 (2.23 g, 10.13 mmol) was dissolved in DMF (20 mL) and potassium carbonate (4.20 g, 30.4 mmol) was added. After cooling the resulting mixture in an ice bath, a solution of iodomethane (0.855 mL, 13.67 mmol) in DMF (5 mL) was slowly added dropwise via syringe over 2 min. After the addition was complete, the ice bath was removed and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After stirring at rt for ~4 h, LCMS analysis indicated complete and clean conversion to the regioisomeric mixture of products in ~2:1 ratio,

respectively. The reaction was cooled in an ice bath and was diluted with water (~50 mL) and the solution was extracted with EtOAc (3 x 40 mL) and the combined extracts were washed with 10% aq LiCl (2 x 20 mL), water (20 mL) then brine before concentrating to afford 2.17 g (91%) of a yellow oil as the crude product which solidified to a yellow solid upon standing. LCMS analysis indicated relatively pure product as a mixture of regioisomers (~2:1). LCMS observed MH⁺ 235. This crude material was combined with another batch of additional crude product (~0.45 g) from a previous similar reaction and the material was purified by SFC chromatography to resolve the isomers (Conditions: column = Chiral IC 3x25cm, 5μm; column temp. = 35 °C; flow rate = 200 mL/min; mobile phase = CO₂/MeOH = 80/20; injection program = stacked (2.3 min/cycle), 2.5 ml/per injection; sampler conc. (mg/mL) : 60mg/mL; detector wavelength = 220 nm) to afford 1.87 g (65%) of the major isomer as a pale yellow solid. LCMS MH⁺ 235. ¹H NMR (400MHz, methanol-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).

Step 4

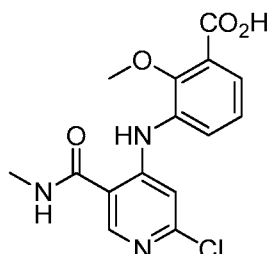


[00168] A solution of 3-(2-methoxy-3-nitrophenyl)-1-methyl-1H-1,2,4-triazole from Step 3 (1.87 g, 7.98 mmol) was dissolved in ethanol (50 mL) and the solution was sparged with nitrogen for a few minutes before adding 5% Pd-C (0.850 g, 0.399 mmol) followed by sparging with hydrogen from a balloon for a few minutes then allowing the mixture to stir under a balloon of hydrogen for 1.5 h at rt. LCMS analysis at this time indicated complete and clean conversion of the starting material to afford a single more polar product consistent with the expected aniline product (observed MH⁺ 205). The mixture was then sparged with nitrogen to deactivate the catalyst and the mixture was filtered through a pad of CELITE® washing with additional amounts of EtOH and the resulting clear, colorless filtrate containing the product was concentrated under vacuum to afford a colorless oil. This material was azeotroped with two portions of dry toluene (~25 mL each) to afford an off-white solid which was dried further under vacuum to afford 1.5

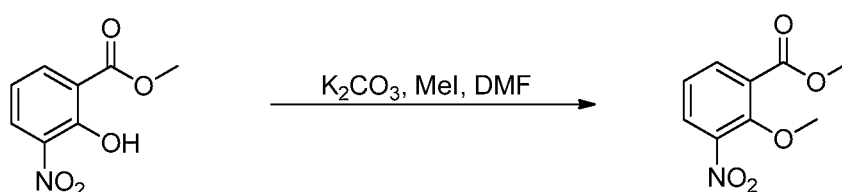
g (92%) of a free-flowing white solid as the pure product. LCMS MH⁺ of 205. ¹H NMR (400MHz, methanol-d₄) δ 8.54 - 8.41 (m, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

5

Preparation 7

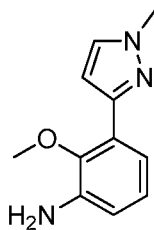


Step 1

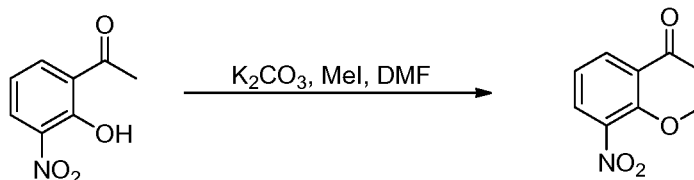


[00169] To a solution of methyl 2-hydroxy-3-nitrobenzoate (10 g, 50.7 mmol) in DMF (100 mL) at rt was added potassium carbonate (14.02 g, 101 mmol) followed by addition of methyl iodide (6.34 mL, 101 mmol) and the resulting orange mixture was heated to 60 °C for 1 h. LCMS analysis at this time showed complete and clean conversion to a major product consistent with the expected product (observed MH⁺ 212). Let cool to rt and added crushed ice (~100 mL) followed by water to a total volume of ~400 mL causing a nice yellow solid to crystallize from solution. Stirred for a few minutes to give a nice slurry then collected solid by vacuum filtration and the resulting initially yellow solid was rinsed with additional water (~100 mL) until all of the yellow color was rinsed into the filtrate giving a near white solid in the funnel. Partially air-dried solid in funnel then transferred to a round bottomed flask and further dried under vacuum overnight to afford 10.5 g (98%) of a yellow solid as methyl 2-hydroxy-3-nitrobenzoate. LCMS MH⁺ 212.

Preparation 8

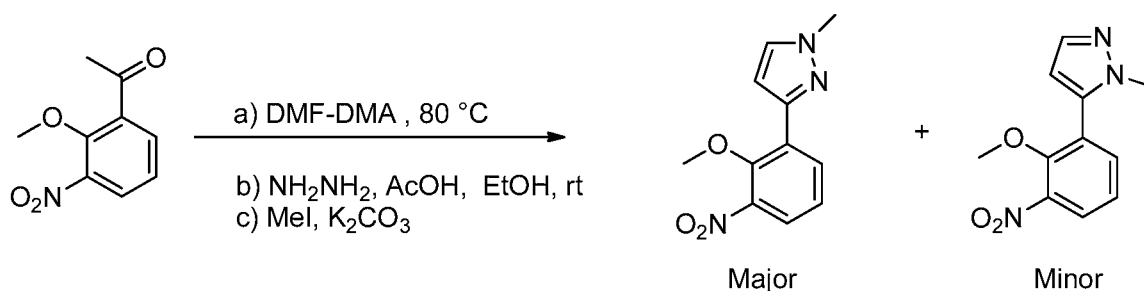


Step 1



[00170] A slurry of 1-(2-hydroxy-3-nitrophenyl)ethanone (1.00 g, 5.52 mmol) and potassium carbonate (3.05 g, 22.08 mmol) in DMF (20 mL) was stirred at rt for 30 min, then iodomethane (1.338 mL, 16.56 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was allowed to stir at rt overnight. LCMS indicated some unreacted starting material remained, therefore additional iodomethane (1.338 mL, 16.56 mmol) was added and the mixture was warmed to 50 °C over 2 days. Reaction was quenched by the addition of water to give a solution followed by adjusting the pH with 1N HCl to ~7. The resulting solution was extracted with EtOAc (80 mL x 3) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhyd sodium sulfate, filtered and concentrated to afford the product, 1-(2-methoxy-3-nitrophenyl)ethanone (1.05 g, 5.38 mmol, 97% yield) as a tan oil. HPLC (method N) RT = 1.86 min.

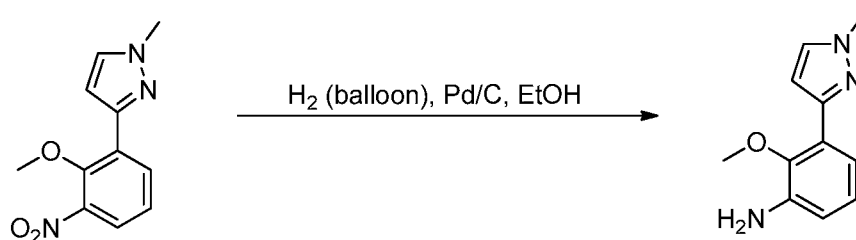
Step 2



[00171] A slurry of 1-(2-methoxy-3-nitrophenyl)ethanone (450 mg, 2.306 mmol) in DMF-DMA (8.148 g, 68.4 mmol) was heated to 80 °C giving a clear solution. After stirring at this temperature for ~30 min., the reaction was cooled, diluted with 100 mL of EtOAc, washed with water (3x), then brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford tan oil as the crude intermediate (432 mg). To this material was added ethanol

(4.0 mL) to make a homogeneous tan solution and followed by cooling in an ice bath. At this time, hydrazine hydrate (0.217 mL, 6.92 mmol) was slowly added dropwise via syringe with good stirring. After the addition was complete, the reaction was allowed to warm to rt then was heated to 80 °C for 1h then cooled to rt and allowed to stir at rt overnight. The resulting mixture was concentrated to remove the ethanol, diluted with 100 mL of EtOAc, washed with water for 3 times, then brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford a tan semi-solid as the crude pyrazole intermediate. To this intermediate was added 4 mL of acetone and potassium carbonate (956 mg, 6.92 mmol), and the resulting mixture was stirred at rt for 10 min before adding iodomethane (0.577 mL, 9.22 mmol). After stirring at rt overnight, the reaction mixture was concentrated and was partitioned between EtOAc and water. The layers were separated and the organic portion was washed with water (3x), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to afford tan oil as the crude product. This material was purified by flash silica gel chromatography using hexanes/EtOAc mixtures as the eluant. Fractions containing the major uv active component were combined and concentrated under vacuum to afford 155 mg (29% overall yield) of a tan oil which was determined to be the desired product as a mixture of regioisomers (~4-5:1). HPLC (method N) RT = 2.50 min (regioisomers unresolved). LCMS (m+1) = 235. ¹H NMR (400MHz, methanol-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).

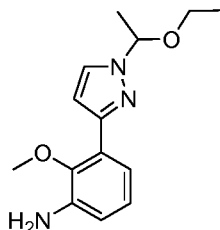
Step 3



[00172] To a clear solution of product from Step 2 (0.15 g, 0.643 mmol) in EtOH (10 mL) was added Pd/C (10% on Carbon) (0.021 g, 0.019 mmol). The flask was evacuated and supplied with hydrogen gas from a balloon for 3h. The hydrogen balloon was removed and reaction was flashed with nitrogen, 50 mL of EtOH was added, and the reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated to afford 2-methoxy-3-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)aniline (120 mg, 0.590 mmol, 92% yield) as Preparation 8 which

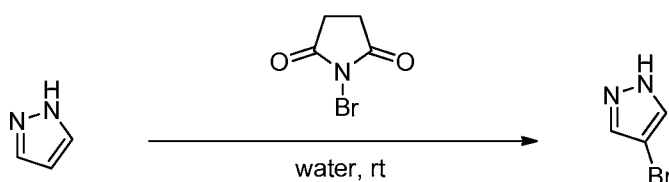
contained ~20% of a minor regioisomer. HPLC (method N) RT = 0.96 min. (major) and 1.12 min (minor). LCMS (m+1) = 204.

Preparation 9



5

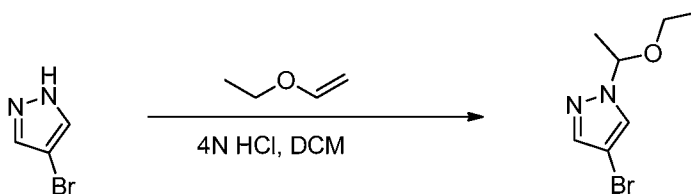
Step 1



[00173] To a slurry of 1H-pyrazole (10 g, 147 mmol) in water (150 mL) at rt was added NBS (26.1 g, 147 mmol) in one portion (caution: exothermic) and the mixture became milky white and was allowed to stir at rt overnight. The reaction mixture was then extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic extracts was washed with aqueous Na₂S₂O₃ and brine, dried over anhyd sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to afford the desired product, 4-bromo-1H-pyrazole (21.5 g, 146 mmol, 100% yield) as an initial oil which solidified upon standing. HPLC (method N) RT = 0.87 min.

15

Step 2

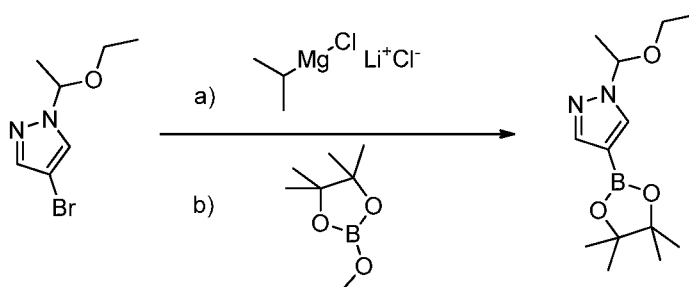


[00174] To solution of 4-bromo-1H-pyrazole from Step 1 (21.6 g, 147 mmol) in dichloromethane (400 mL) was added a solution of HCl (4 N in dioxane) (2.204 mL, 8.82 mmol) and ethoxyethene (12.72 g, 176 mmol). After stirring this mixture at rt for 30 min, the reaction was quenched with aqueous NaHCO₃ (30 mL), stirred at rt for 1h, and the two layers obtained were separated. The organic layer was washed with water, dried over anhyd sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to afford 28 g of crude

20

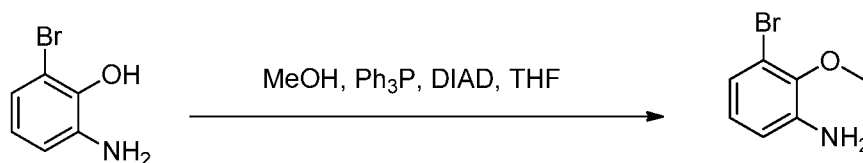
product. This material was purified by silica gel flash chromatography using hexanes/ethyl acetate mixtures as the eluant. Fractions containing the major uv active product were combined and concentrated under vacuum to afford 13.2 g (41%) of a clear oil as the desired product. HPLC (method N) RT = 2.34 min. ¹H NMR (400MHz, chloroform-d) δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.48 (q, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.35 (dq, *J*=9.5, 7.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 3H).

Step 3



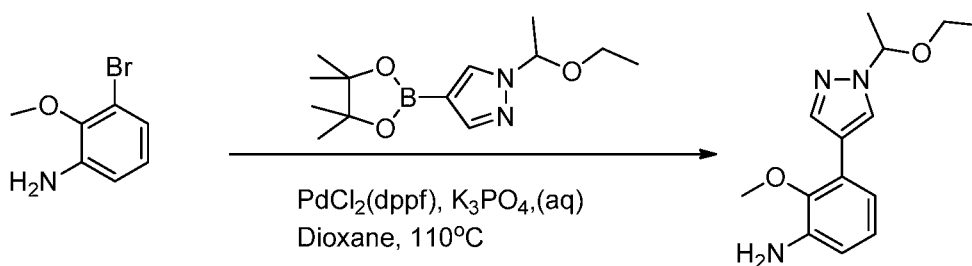
[00175] To an oven dried vial was charged a solution of isopropylmagnesium chloride - lithium chloride complex (1.0 M in THF) (6.32 ml, 8.22 mmol) at rt, and 4-bromo-1-(1-ethoxyethyl)-1H-pyrazole from Step 2 (1.00 g, 4.56 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The solution obtained was then cooled to -20 °C and 2-methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.731 g, 10.95 mmol) was added dropwise via syringe. After the addition was complete, the reaction was allowed to slowly warm to rt and stir at rt for 2 h. The reaction was quenched at this time by the addition of aq. sat. NH₄Cl (15 mL) which caused a white precipitate to form. Water was added (20 mL) and the mixture was extracted with hexanes (140 mL x 2). The combined extracts were washed with aq. sat. sodium bicarbonate, brine, then dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to afford 1.20 g (99%) of the desired product as a colorless oil. ¹H NMR (400MHz, chloroform-d) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.55 (q, *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).

Step 4



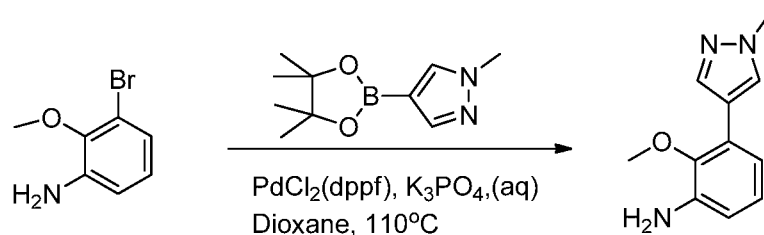
[00176] To a slurry of 2-amino-6-bromophenol (4.00 g, 21.27 mmol) in methanol (2.152 mL, 53.2 mmol) and THF (10 mL) at rt was added triphenylphosphine (11.16 g, 42.5 mmol). After stirring for a few minutes, DIAD (12.41 mL, 63.8 mmol) was then added dropwise via syringe over ~5 min. (exothermic). After the addition was complete, the reaction which had warmed due to the exothermic reaction was allowed to stir at rt for ~1 h. The resulting mixture was then concentrated to remove the volatiles and the resulting residue was purified by silica gel flash chromatography using hexanes/ethyl acetate as the eluant. Fractions containing the major uv active product were combined and concentrated under vacuum to afford 2.35 g (55%) of a dark brown oil as the desired product. HPLC (method N) RT = 1.33 min. LCMS MH+ 202/204 (observed bromide isotope pattern).

Step 5



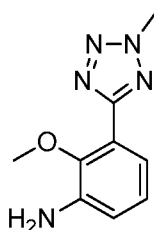
[00177] To a reaction vial charged with 3-bromo-2-methoxyaniline from Step 4 (0.30 g, 1.485 mmol) and 1-(1-ethoxyethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole from Step 3 (0.435 g, 1.633 mmol) in dioxane (2 ml) was added aqueous potassium phosphate (2.0 M) (1.485 ml, 2.97 mmol). The resulting mixture was deoxygenated by bubbling argon through the mixture for ~5 min. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.033 g, 0.045 mmol) was then added and the mixture was heated at 110°C for 3h then cooled to rt. The resulting mixture was diluted with EtOAc (100 mL), washed with water, brine, dried over anhyd sodium sulfate, filtered and concentrated to afford a black oil as the crude product mixture. This material was purified by silica gel flash chromatography using hexanes/ethyl acetate solvent mixtures as the eluant. Fractions containing the major uv active component were collected and combined then concentrated under vacuum to afford the desired product, Preparation 9 (355 mg, 1.358 mmol, 91% yield) as an oil which solidified upon standing. HPLC (method N) RT = 1.58 min. LCMS (m+1) = 262.1.

Preparation 10

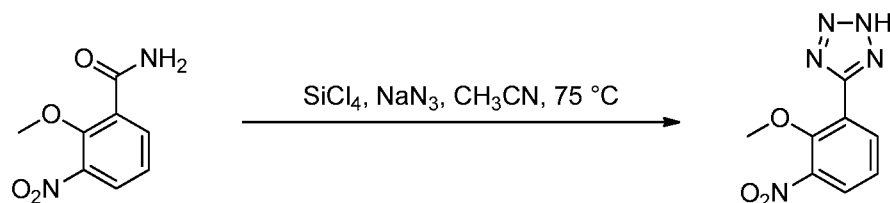


[00178] To a reaction vial charged with 3-bromo-2-methoxyaniline (from Step 4 of Preparation 9, 1.12 g, 5.54 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.499 g, 7.21 mmol) in dioxane (6 mL) was added aqueous potassium phosphate (2.0 M) (5.54 mL, 11.09 mmol). The resulting mixture was deoxygenated by bubbling argon through the mixture for ~5 min. PdCl₂(dppf) (0.122 g, 0.166 mmol) was then added and the mixture was heated at 110 °C for 2h. The reaction was cooled, diluted with EtOAc (200 mL), washed with water, brine, dried over anhyd sodium sulfate, filtered and concentrated to afford tan oil as the crude product mixture. This material was purified by silica gel flash chromatography using hexanes/ethyl acetate mixtures as the eluant. Fractions containing the desired product were collected, combined, and concentrated under vacuum to afford 0.87 g (77%) of the desired product (Preparation 10) as an oil which solidified upon standing. HPLC (method N) = 0.89 min. LCMS MH⁺ 204.1.

Preparation 11

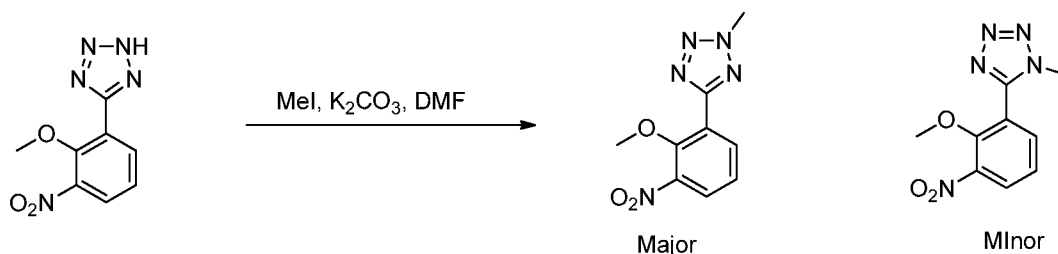


20 Step 1



[00179] Sodium azide (1.193 g, 18.35 mmol) was suspended in acetonitrile (10.0 mL) at rt and silicon tetrachloride (0.772 mL, 6.73 mmol) was added causing the reaction mixture to become milky white in color. At this time, 2-methoxy-3-nitrobenzamide from Step 1 of Preparation 6 (1.20 g, 6.12 mmol) was added as solid and the mixture was heated at 75 °C for 4h. The reaction was cooled to rt, water (50 mL) was added to give a slurry which was sonicated and the resulting solid which had formed was collected by vacuum filtration, rinsed with water, and dried on the filter to afford the product, 5-(2-methoxy-3-nitrophenyl)-2H-tetrazole (1.20 g, 5.43 mmol, 89% yield) as a yellow solid. HPLC (method N) RT = 1.57 min. LCMS MH+ 222.1.

Step 2

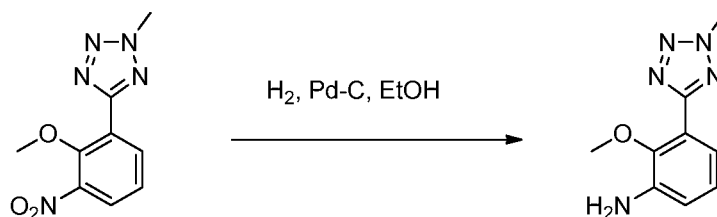


[00180] To a solution of 5-(2-methoxy-3-nitrophenyl)-2H-tetrazole from Step 1 (1.20 g, 5.43 mmol) in DMF (6.0 mL) was added iodomethane (0.679 mL, 10.85 mmol) in 1 mL of DMF and the resulting mixture was stirred at rt for 3h. The reaction mixture was cooled in an ice bath and was diluted with water (~100 mL) and the solution was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined extracts were washed with 10% aq LiCl (2 x 40 mL), water (40 mL) then brine, and dried over anhydrous sodium sulfate before concentrating to afford 1.30 g of a yellow oil as the crude product as a mixture of regioisomers (~2:1) by HPLC analysis. To resolve the isomers, this material was purified by SFC chromatography using the conditions - Column: Cell 45x25cm, 5µm; Column Temp. 40 °C; Flow rate: 200mL/min; Mobile Phase: CO₂/MEOH=80/20; Injection Program: Stacked (2.5min/cycle), 3.5ml/per injection; Sampler conc. (mg/mL) : 30mg/mL; Detector Wavelength: 220 nm. This afforded 0.735 g (58%) of a tan solid which was assigned as the major isomer 5-(2-methoxy-3-nitrophenyl)-2-methyl-2H-tetrazole and 0.334 g (26%) of a tan solid which was assigned as the minor isomer 5-(2-methoxy-3-nitrophenyl)-1-methyl-1H-tetrazole.

[00181] Major isomer: HPLC (method N) RT = 2.14 min. LCMS MH+ 236.1.

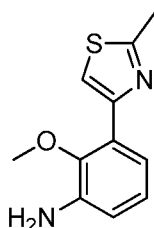
[00182] Minor isomer: HPLC (method N) RT = 1.57 min. LCMS MH+ 236.1.

Step 3

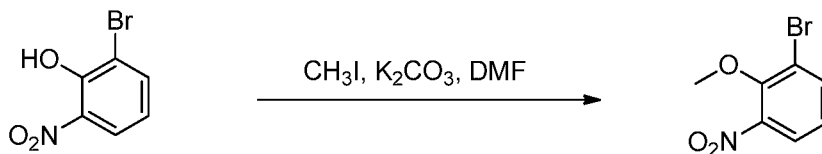


[00183] A solution of 5-(2-methoxy-3-nitrophenyl)-2-methyl-2H-tetrazole from Step 2 (0.73 g, 3.10 mmol) in EtOH (20 mL) was sparged with nitrogen for a few minutes before adding 5% Pd-C (0.165 g, 0.155 mmol) followed by sparging with hydrogen from a balloon for a few minutes then letting mixture stir under a balloon of hydrogen for 1.5h at rt. LCMS analysis at this time indicated complete and clean conversion of the starting material to afford a single more polar product consistent with the expected aniline product (observed MH⁺ 206). The mixture was then sparged with nitrogen to deactivate the catalyst and the mixture was filtered through millipore 45μ filter washing with additional amounts of EtOH and the resulting clear, colorless filtrate containing the product was concentrated under vacuum to afford a colorless oil. This material was azeotroped with two portions of dry toluene (~25 mL each), then further dried under vacuum to afford colorless oil initially which eventually solidified to afford a white solid as the product (Preparation 11), 2-methoxy-3-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)aniline (630 mg, 3.07 mmol, 99% yield). HPLC (method N) RT = 0.74 min. LCMS (m+1) = 206.1.

Preparation 12



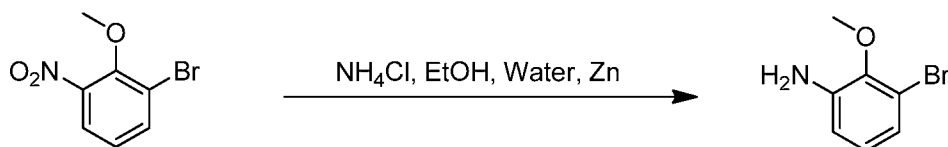
Step 1



[00184] To a solution of 2-bromo-6-nitrophenol (5 g, 22.94 mmol) in DMF (18 ml) was added potassium carbonate (9.51 g, 68.8 mmol) and the resulting mixture was stirred

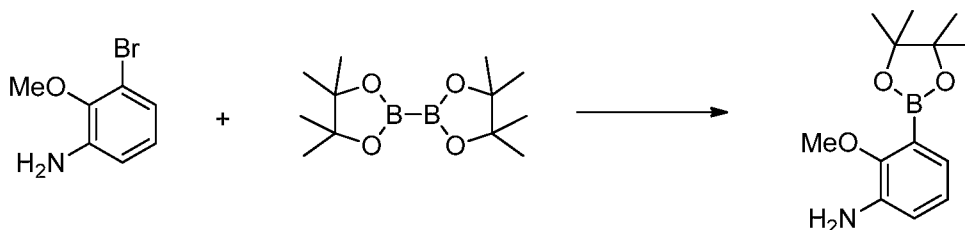
for 15 min, then iodomethane (2.87 ml, 45.9 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at rt overnight. HPLC and LCMS indicated complete conversion to product. Cold water added (75 mL), stir/sonicate, solid was collected by filtration. This material was then dissolved in EtOAc (150 mL). This solution was washed 1x 10% LiCl, 1x brine. dried over sodium sulfate, then filtered and concentrated. Loaded onto a 120g silica gel cartridge, then purified by flash chromatography eluting with 0-50% EtOAc in hexanes. Fractions containing the product were concentrated to afford a pale yellow solid as the product 1-bromo-2-methoxy-3-nitrobenzene (4.997 g, 20.46 mmol, 89% yield). LCMS gave very weak MH⁺.

Step 2



[00185] A mixture of 1-bromo-2-methoxy-3-nitrobenzene from Step 1 (3 g, 11.64 mmol), zinc metal (7.61 g, 116 mmol) and ammonium chloride (6.22 g, 116 mmol) in EtOH (50 mL) and water (7.14 mL) was stirred at rt overnight. The reaction was then diluted with dichloromethane (200 mL), and filtered. The filtrate was washed with water (50 mL), dried (sodium sulfate), and concentrated. Redissolved this material in dichloromethane, and loaded onto a 80g silica gel column for purification by flash chromatography, eluting with 0-100% EtOAc in hexanes. Afforded 3-bromo-2-methoxyaniline (2.11 g, 9.92 mmol, 85% yield) as a colorless oil.

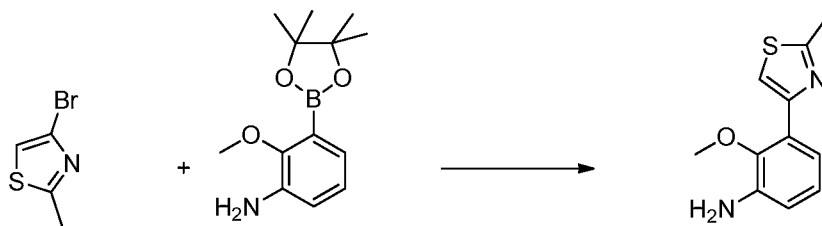
Step 3



[00186] A solution of 3-bromo-2-methoxyaniline from Step 2 (1.94 g, 9.60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (3.66 g, 14.40 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ complex (0.392 g, 0.480 mmol) and potassium acetate (2.83 g, 28.8 mmol) in dioxane (32 mL) in a flask was heated to reflux (~100 °C) overnight then cooled

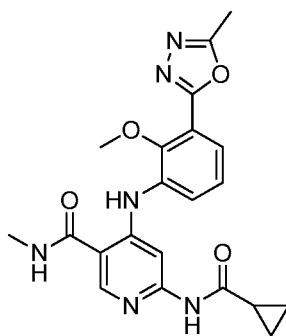
to room temperature, concentrated *in vacuo* on CELITE®. This crude product was purified by flash chromatography using a 120g silica gel column (solid loading) eluting with 0-50% ethyl acetate/hexanes. Appropriate fractions (eluted near 25% EtOAc/hexanes) were collected and concentrated *in vacuo* to give 2-methoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline (1.47 g, 5.78 mmol, 60.2% yield) as a crystalline off-white solid. LCMS MH⁺ 250.1.

Step 4

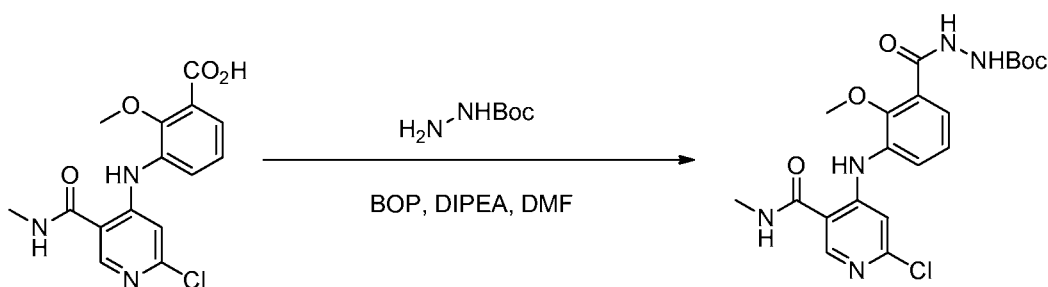


- 10 **[00187]** A stirred mixture of 4-bromo-2-methylthiazole (128 mg, 0.719 mmol), 2-methoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline from Step 3 (197 mg, 0.791 mmol) and 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene palladium dichloride (14.06 mg, 0.022 mmol) in dioxane (4 mL) was degassed by bubbling nitrogen through the mixture for 5 minutes. 2M sodium potassium phosphate dibasic solution (1.078 mL, 2.157 mmol) was quickly added and the reaction mixture heated at 100 °C for one hour. LC-MS showed complete conversion to the desired product mass. The reaction mixture was cooled to room temperature, then diluted with EtOAc (75mL). This solution was then dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by flash chromatography, eluting with 0-100% EtOAc in hexanes. Afforded 2-methoxy-3-(2-methylthiazol-4-yl)aniline (Preparation 12, 122 mg, 0.543 mmol, 75% yield) as a yellow oil. LCMS MH⁺ 221.1.

Example 28



Step 1

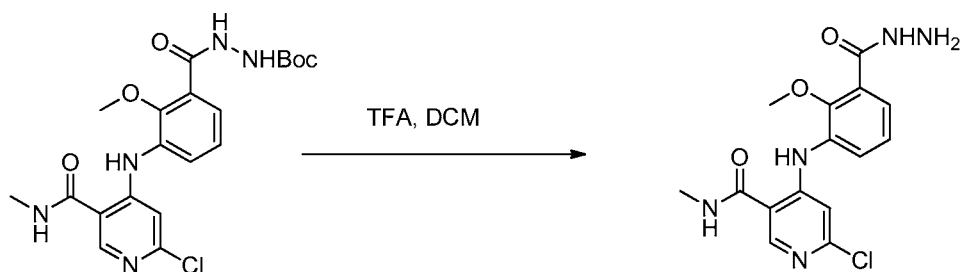


[00188] Dissolved Preparation 4 (300 mg, 0.894 mmol), *tert*-butyl

hydrazinecarboxylate (142 mg, 1.072 mmol) and diisopropylethylamine (0.187 mL, 1.072
 5 mmol) in DMF (3 mL) and let stir for a few minutes before adding BOP reagent (435 mg,
 0.983 mmol). After stirring at rt for ~30 min, cold water was added causing a solid to
 precipitate. The slurry was briefly sonicated and the solid was collected by filtration and
 dried on the filter to afford the product, *tert*-butyl 2-(3-((2-chloro-5-

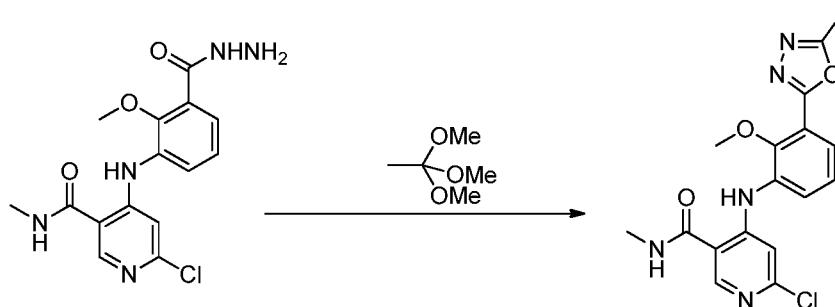
(methylcarbamoyl)pyridin-4-yl)amino)-2-methoxybenzoyl)hydrazinecarboxylate (356
 10 mg, 0.791 mmol, 89% yield). HPLC (method N) RT = 2.81 min. LCMS (m+1) =
 450/452.

Step 2



[00189] To slurry of the product from Step 1 (356 mg, 0.791 mmol) in DCM (2 mL)
 was added TFA (0.610 mL, 7.91 mmol) to make clear solution followed by stirring at rt
 for 1h. The resulting mixture was then concentrated to remove the DCM and TFA, and
 DCM (10 mL) was added and the mixture was concentrated to dryness again followed by
 repeating this process one additional time. The resulting pale yellow oil obtained was
 20 triturated with ether (30 mL x2) to afford a near white solid as the presumed TFA salt of
 the final product, 6-chloro-4-((3-(hydrazinecarbonyl)-2-methoxyphenyl)amino)-N-
 methylnicotinamide (356 mg, 0.768 mmol, 97% yield). HPLC (method N) RT = 1.81
 min. LCMS (m+1) = 350.

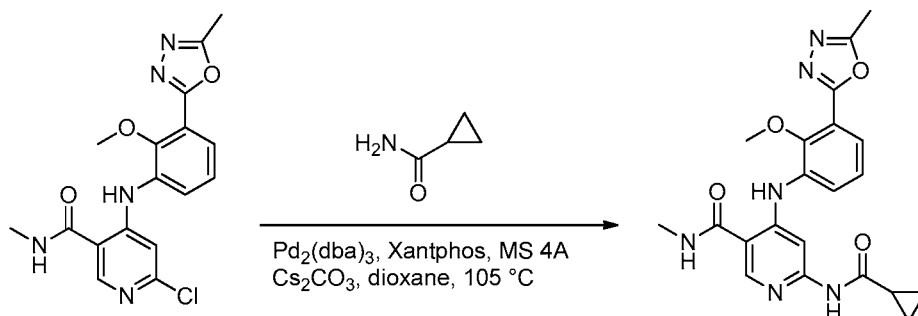
Step 3



[00190] The product from Step 2 (356 mg, 0.768 mmol) in 1,1,1-trimethoxyethane (1844 mg, 15.35 mmol) was heated at 90 °C for 4h then cooled down and concentrated to remove excess 1,1,1-trimethoxyethane. After cooling the residue in an ice bath, aq sat. sodium bicarbonate (4 mL) was added and the mixture was sonicated to give a slurry and the solid was collected by vacuum filtration, rinsed with water, and dried on the filter to afford the product as a tan solid (186 mg, 0.498 mmol, 64.8% yield). HPLC (method N) RT = 2.81 min. LCMS (m+1) = 375.

10

Step 4



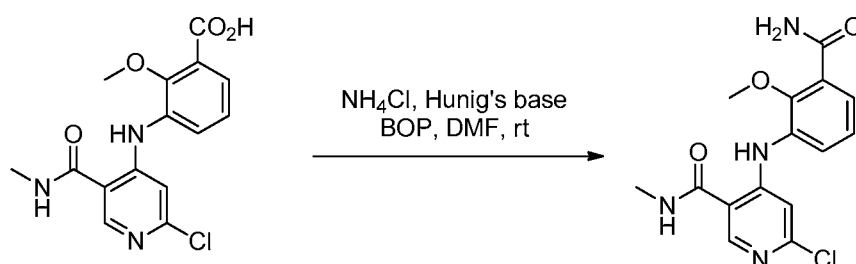
[00191] A mixture of the product from Step 3 (15 mg, 0.040 mmol), cyclopropanecarboxamide (6.83 mg, 0.080 mmol), Xantphos (4.64 mg, 8.03 μmol), 4A powdered molecular sieves (20 mg) and cesium carbonate (26.1 mg, 0.080 mmol) in dioxane (0.5 mL) was sparged with nitrogen for 5 min., then $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.35 mg, 8.03 μmol) was added and the reaction was placed into a preheated 105 °C heating block. After stirring at this temp for 4 h, the reaction was cooled to rt, diluted with DMF, filtered and was purified by reverse phase preparative LCMS with the following conditions: Column: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μm particles; Mobile Phase A: 5:95 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Mobile Phase B: 95:5 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Gradient: 0-100% B over 20 minutes, then a 5-minute hold at

20

100% B; Flow: 20 mL/min. Fractions containing the desired product were combined and dried via centrifugal evaporation. The yield of the product (Example 28) was 6.9 mg (41%). HPLC (Method E) RT = 1.17 min. HPLC (Method G) RT = 0.91 min. LCMS observed MH⁺ = 423.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 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).

Example 29

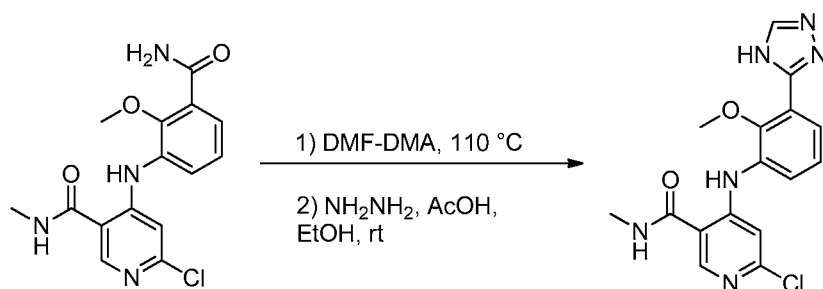
Step 1



[00192] Mixed Preparation 4 (1.09 g, 3.25 mmol), Hunig's base (1.701 mL, 9.74 mmol) and ammonium chloride (0.347 g, 6.49 mmol) in DMF (4 mL) at rt for a few minutes then added BOP (1.867 g, 4.22 mmol) to the resulting slurry. Let slurry stir at rt for 1 h then crushed ice was added to the reaction mixture and the resulting suspension was sonicated briefly then the precipitated solid was collected by vacuum filtration and air dried in the funnel to afford the product, 4-((3-carbamoyl-2-methoxyphenyl)amino)-6-chloro-N-methylnicotinamide (1.07 g, 3.20 mmol, 98% yield) as a light tan solid. HPLC (method N) RT = 2.24 min. LCMS (m+1) = 335.

20

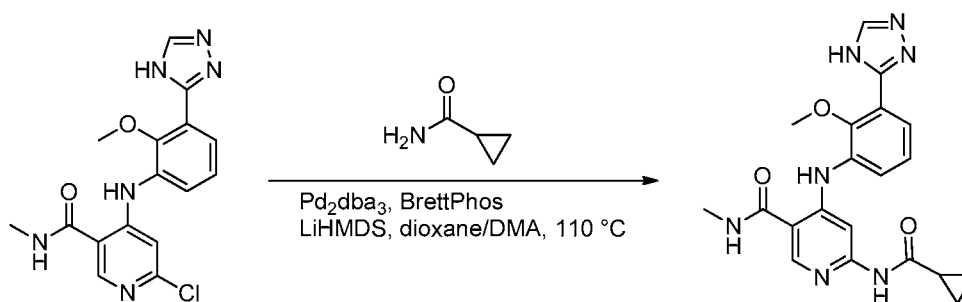
Step 2



[00193] A slurry of the product from Step 1 (300 mg, 0.896 mmol) in DMF-DMA (2.400 mL, 17.93 mmol) was heated to 110 °C giving a clear solution. After heating at

this temperature for 3 h, the reaction was cooled and concentrated to remove the DMF-DMA and the resulting semi-solid residue was dissolved in ethanol (0.7 mL) and acetic acid (3.50 mL) to make clear solution which was immediately cooled to -10 °C in a brine/ice bath whereupon hydrazine hydrate (0.281 mL, 8.96 mmol) was slowly added dropwise via syringe with good stirring. After addition was complete, the resulting slurry was allowed to warm to rt and stir overnight. The mixture was concentrated to remove most of the ethanol and acetic acid and the resulting aqueous slurry was diluted with water and the solids were collected by vacuum filtration, rinsed with additional water, and dried on the filter to afford the product, 6-chloro-4-((2-methoxy-3-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl)amino)-N-methylnicotinamide (280 mg, 0.780 mmol, 87% yield). HPLC (method N) RT = 2.51 min. LCMS (m+1) = 359/361.

Step 3

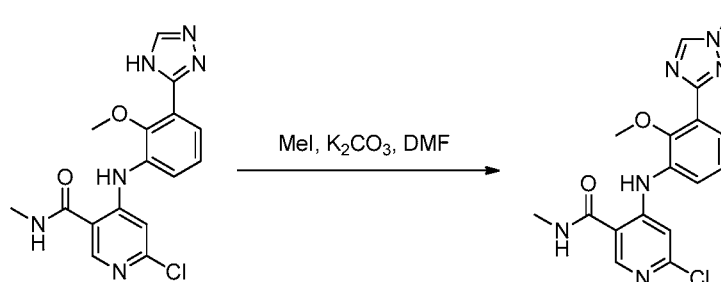


[00194] To a reaction vial was added the product from Step 2 (20 mg, 0.056 mmol), cyclopropanecarboxamide (4.74 mg, 0.056 mmol) and BrettPhos (3.59 mg, 6.69 μ mol) and the contents were purged with nitrogen before adding DMA (0.10 mL) and dioxane (0.20 mL). The resulting slurry was sparged with nitrogen for an additional minute, then Pd₂(dba)₃ (5.10 mg, 5.57 μ mol) followed by LiHMDS (1 M in THF) (0.139 mL, 0.139 mmol) was added and the reaction vial was capped under nitrogen and placed into a preheated 110 °C heating block and the mixture was allowed to stir at that temperature for 1.5h. After cooling, the reaction was quenched with MeOH, concentrated to remove the volatiles, and was purified by reverse phase preparative LCMS with the following conditions: Column: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μ m particles; Mobile Phase A: 5:95 acetonitrile: water with 0.1% trifluoroacetic acid; Mobile Phase B: 95:5 acetonitrile: water with 0.1% trifluoroacetic acid; Gradient: 0-100% B over 20 minutes, then a 5-minute hold at 100% B; Flow: 20 mL/min. Fractions containing the desired product were combined and dried via centrifugal evaporation. The yield of the product

(Example 29) was 15.4 mg (49%). HPLC (Method E) RT = 0.98 min. HPLC (Method G) RT = 0.76 min. LCMS observed MH⁺ = 408.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (br. s., 1H), 10.82 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 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 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.3 Hz, 3H),
 5 1.91 (br. s., 1H), 0.90 - 0.78 (m, 4H).

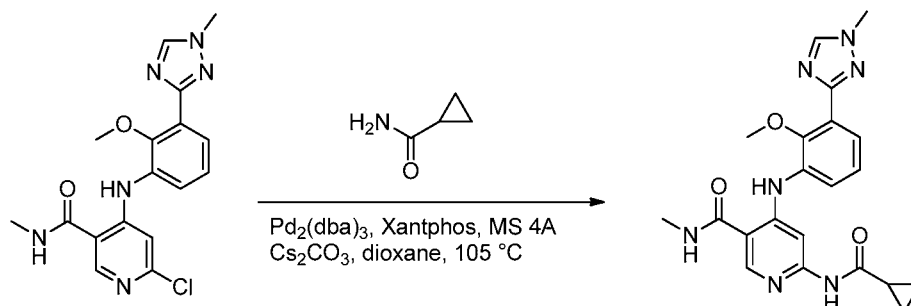
Example 30

Step 1



10 **[00195]** To slurry of product from Step 2 of Example SW50 (80 mg, 0.223 mmol) and potassium carbonate (61.6 mg, 0.446 mmol) in DMF (0.5 mL) at rt was added 0.3 mL solution of iodomethane (240 mg in 2 mL of acetonitrile). The resulting mixture was allowed to stir at rt for 30 min before quenching with cold water. Brief sonication of the resulting slurry and vacuum filtration gave a solid which was rinsed with water and dried
 15 to afford 39 mg (47%) of the product as an off-white solid. HPLC (method N) RT = 2.61 min. LCMS (m+1) = 373.

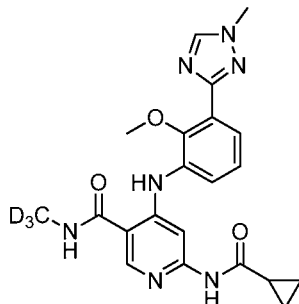
Step 2



20 **[00196]** Example 30 was prepared from the product of Step 1 using the conditions previously described in Step 4 of Example 28 to afford Example 30 (8%) as a tan solid. HPLC (method N) RT = 2.05 min. LCMS MH⁺ 422.2. ¹H NMR (400MHz, methanol-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),

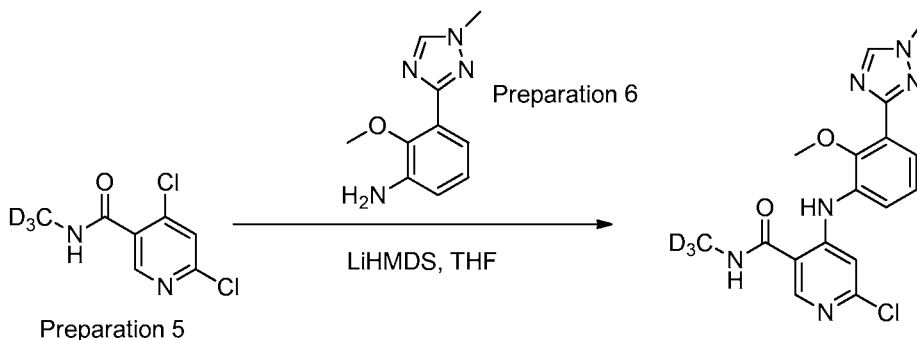
7.38 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.94 (br. s., 1H), 4.06 (d, $J=0.4$ Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H).

Example 31



5

Step 1

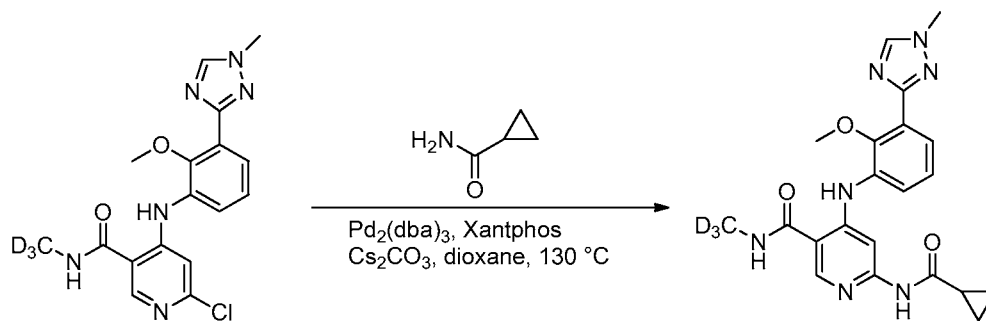


[00197] To a clear solution of Preparation 5 (150 mg, 0.721 mmol) and Preparation 6 (155 mg, 0.757 mmol) in THF (2.50 ml) was added a 1M solution of lithium

10 bis(trimethylsilyl)amide in THF (2.52 ml, 2.52 mmol) dropwise affording a dark amber colored solution. After stirring at rt for ~40 min., the reaction was cooled in an ice bath and was quenched by addition of aq 1N HCl (2.5 mL). The mixture was then concentrated to remove most of the THF, diluted with 15 mL of water, briefly sonicated then stirred for ~1h to afford a finely dispersed slurry. The solid was collected by

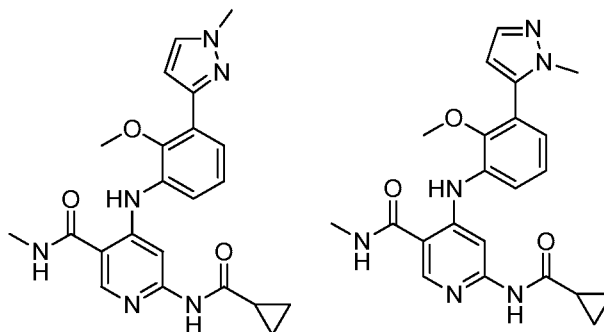
15 vacuum filtration, rinsed with water, and dried to afford 256 mg (94%) of the desired product as an off-white solid. HPLC (method N) RT = 2.65 min. LCMS ($m+1$) = 376.3.

Step 2



[00198] A mixture of the product from Step 1 (30 mg, 0.080 mmol), cyclopropanecarboxamide (13.59 mg, 0.160 mmol), Xantphos (9.24 mg, 0.016 mmol) and cesium carbonate (78 mg, 0.239 mmol) in dioxane (0.8 mL) was sparged with nitrogen for 5 min., then $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.31 mg, 7.98 μmol) was added and the reaction was placed into a preheated 130 °C heating block for 1 h. Reaction was then cooled and diluted with DMSO and was purified by reverse phase preparative LCMS with the following conditions: Column: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μm particles; Mobile Phase A: 5:95 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Mobile Phase B: 95:5 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Gradient: 0-100% B over 20 minutes, then a 0-minute hold at 100% B; Flow: 20 mL/min. Fractions containing the desired product were combined and dried via centrifugal evaporation. The yield of the product was 26.3 mg (69%). HPLC (Method E) RT = 1.09 min. HPLC (Method G) RT = 0.89 min. LCMS observed $\text{MH}^+ = 425.3$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (br. s., 1H), 10.61 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 3.69 (br. s., 3H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 0.85 - 0.69 (m, $J=4.4$ Hz, 4H).

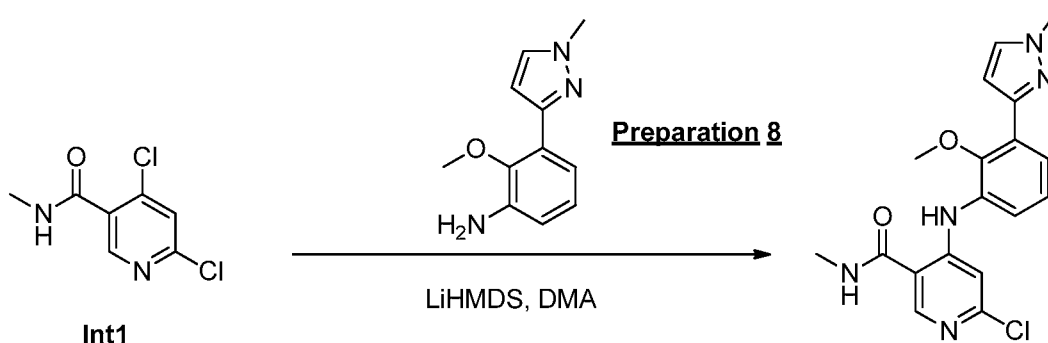
Example 32 and Example 33



Example 32

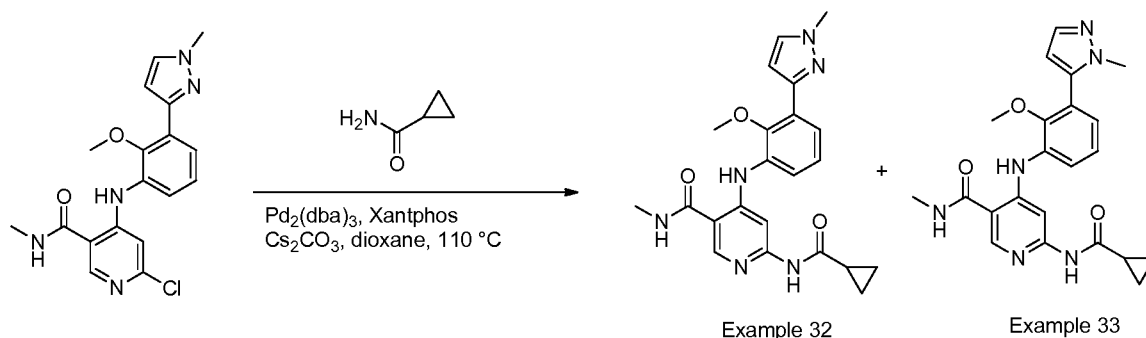
Example 33

Step 1



[00199] Dissolved 4,6-dichloro-N-methylnicotinamide (Int1, 110 mg, 0.536 mmol) and Preparation 8 as a mixture of regioisomers (120 mg, 0.590 mmol) in DMA (1 mL) and added LiHMDS (1 M in THF) (1.341 mL, 1.341 mmol) dropwise via syringe at rt over ~5 min causing a slight exotherm to form clear dark amber solution. Let reaction stir at rt for 30 min then additional LHMDS (1 M in THF) (0.6 mL, 0.6 mmol) was added. After 30 additional minutes of stirring at rt, the resulting mixture was cooled in an ice bath and water was added to form clear solution. The solution was concentrated under vacuum to remove the volatiles and the resulting aqueous portion was adjusted to a pH of ~4 by adding 1N HCl dropwise causing a solid to precipitate. The resulting slurry was diluted with water to a volume of ~40 mL, stirred for 1h, and the solid was collected by vacuum filtration and dried to afford the desired product, 6-chloro-4-((2-methoxy-3-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)amino)-N-methylnicotinamide (155 mg, 0.417 mmol, 78% yield) as a tan solid. HPLC analysis (method N) indicated a ~4-5:1 mixture of regioisomers (RT = 3.04, major, and 3.12 min, minor). LCMS MH⁺ = 372.

Step 2



[00200] The regioisomeric product mixture from Step 1 (25 mg, 0.067 mmol), cyclopropanecarboxamide (11.44 mg, 0.134 mmol), Xantphos (7.78 mg, 0.013 mmol)

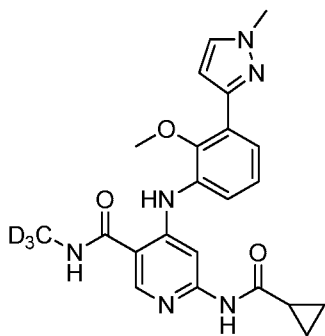
and cesium carbonate (43.8 mg, 0.134 mmol) in dioxane (0.5 mL) was sparged with nitrogen for 5 min., then Pd₂(dba)₃ (12.31 mg, 0.013 mmol) was added and the reaction was placed into a preheated 110 °C heating block. After stirring at this temp for 1 h, the reaction was cooled to rt, diluted with DMSO, and was subjected to purification by

reverse phase preparative LCMS with the following conditions: Column: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-μm particles; Mobile Phase A: 5:95 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Mobile Phase B: 95:5 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Gradient: 5-100% B over 20 minutes, then a 5-minute hold at 100% B; Flow: 20 mL/min.

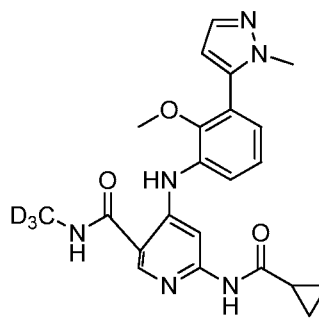
[00201] Fractions containing the major product were combined and dried via centrifugal evaporation to afford 14.9 mg (51%) of Example 32. HPLC (Method E) RT = 1.35 min. HPLC (Method G) RT = 1.12 min. LCMS observed MH⁺ = 421.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.9 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).

[00202] Fractions containing the minor product were combined and dried via centrifugal evaporation to afford 5.3 mg (17%) of Example 33. HPLC (Method E) RT = 1.35 min. HPLC (Method G) RT = 1.05 min. LCMS observed MH⁺ = 421.2. ¹H NMR (500MHz, 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 (br. s., 3H), 2.78 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 1.98 (quin, *J*=6.1 Hz, 1H), 0.83 - 0.72 (m, 4H).

Example 34 and Example 35



Example 34



Example 35

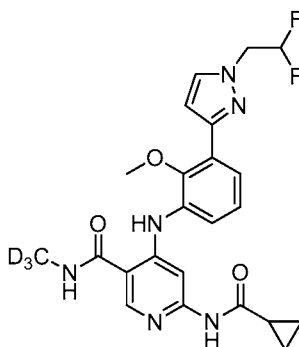
[00203] Example 34 and Example 35 were prepared using the procedures described for the preparation of Example 32 and Example 33 and by replacing Int1 with Preparation 5 in Step 1 of the preparation of Example 32 and Example 33. This afforded 3.9 mg (11%) of Example 33. HPLC (Method E) RT = 1.30 min. HPLC (Method G) RT = 1.07 min.

5 LCMS observed $MH^+ = 424.3$. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 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).

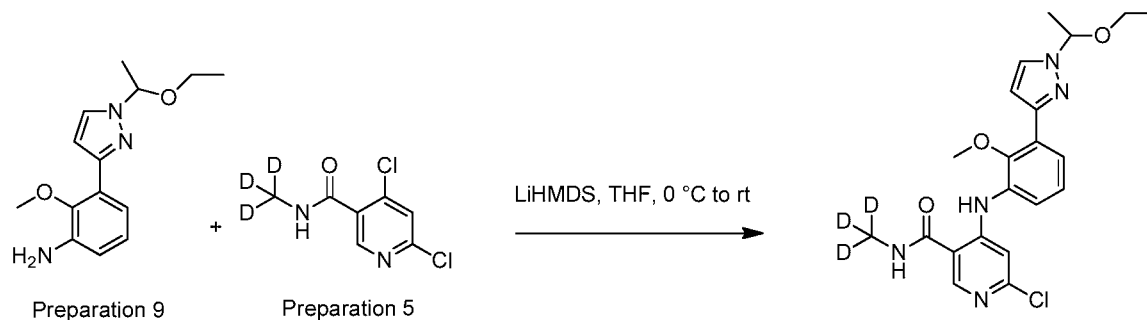
[00204] Also afforded 10.8 mg (30%) of Example 35. HPLC (Method E) RT = 1.35 min. HPLC (Method G) RT = 1.04 min. LCMS observed $MH^+ = 424.3$. 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=6.7$ 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).

15

Example 36



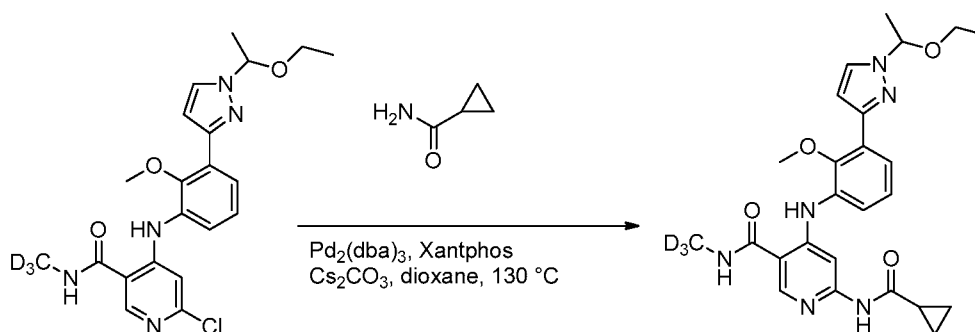
Step 1



[00205] 3-(1-(1-Ethoxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2-methoxyaniline (Preparation 9, 500 mg, 1.913 mmol) and 4,6-dichloro-N-d₃-methylnicotinamide (Preparation 5, 379 mg, 1.822 mmol) were dissolved in THF (10 mL) at rt and the resulting solution was cooled in an ice bath whereupon LiHMDS (1 M in THF, 4.56 mL) was added dropwise via syringe

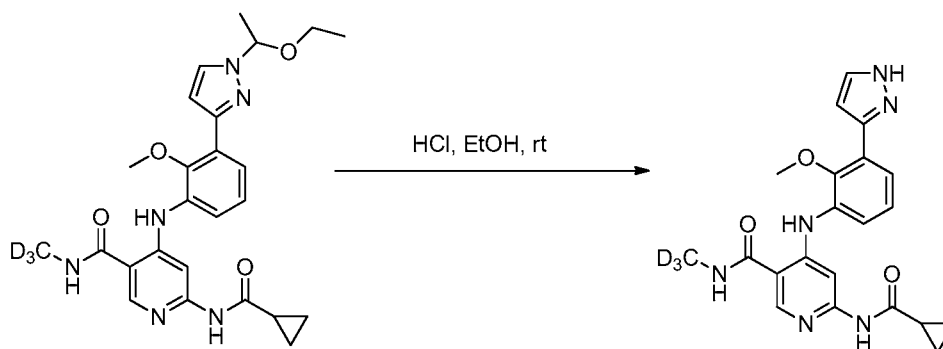
over ~1 min. At this time, the reaction was quenched with a few drops of MeOH and the reaction was concentrated and the resulting solid was purified by silica gel flash chromatography using hexanes/ethyl acetate solvent mixtures as the eluant. Fractions containing the desired product were combined, concentrated, and dried *in vacuo* to afford 720 mg of a medium brown solid as the desired product. HPLC (method N) RT = 2.65 min. LCMS MH⁺ 433.3/435.3 (observed chloride isotope pattern).

Step 2



- 10 [00206] Using the product from Step 1, the above reaction was performed using a similar procedure as described in Step 2 of Example 31. This afforded the desired product in 86% yield as a pale yellow solid. LCMS MH⁺ 482.4.

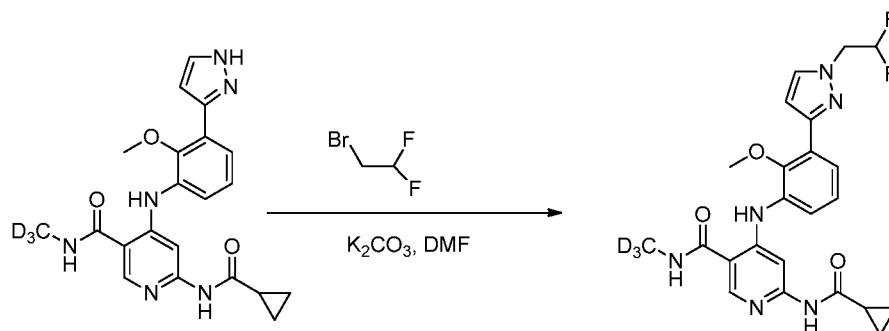
Step 3



- 15 20 [00207] To the product from Step 2 (335 mg, 0.696 mmol) was added EtOH (5 mL) giving a fine slurry. To this mixture at rt was then added HCl (2.5 M in EtOH) (2.78 mL, 6.96 mmol) giving a clear, yellow solution. After stirring at rt for ~3h total, LCMS analysis showed complete and clean conversion to the more polar product consistent with the desired product. The resulting slurry was concentrated under vacuum to remove most of the EtOH and water (~10 mL) was added followed by a slow dropwise addition of saturated aq sodium bicarbonate with stirring until a pH of ~7 was obtained. Slurry was

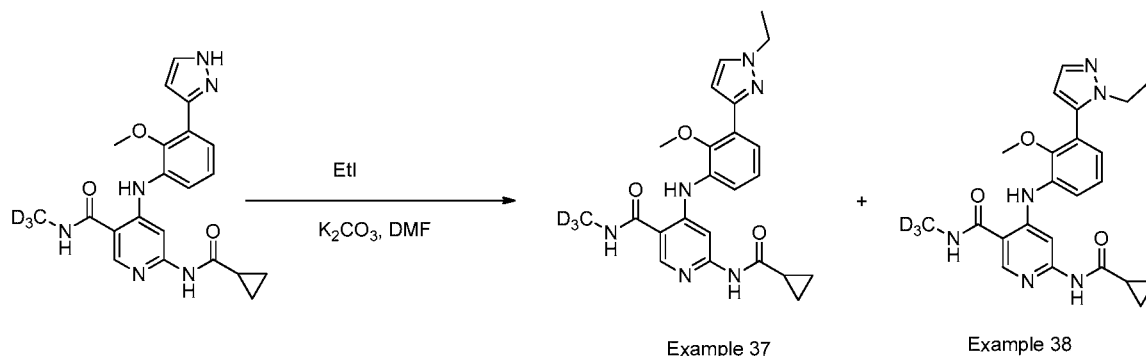
stirred overnight, then solid was collected by vacuum filtration, rinsed with additional water and air dried in the funnel to obtain a slightly moist filter cake of the solid. This moist solid was transferred to a round bottomed flask and was slurried in MeOH and concentrated and dried under vacuum to yield 251 mg (88%) of an off-white solid as the
 5 desired product. HPLC (method N) RT = 2.23 min. LCMS MH+ 410.4.

Step 4



[00208] To a mixture of the product from Step 3 (25 mg, 0.061 mmol) and potassium
 10 carbonate (25.3 mg, 0.183 mmol) in DMF (0.3 mL) at rt was added 2-bromo-1,1-
 difluoroethane (13.27 mg, 0.092 mmol) and the mixture was stirred at rt overnight (~16
 h). LCMS only showed ~30% conversion at this time, so additional potassium carbonate
 (25.3 mg, 0.183 mmol) and 2-bromo-1,1-difluoroethane (13.27 mg, 0.092 mmol) was
 added and the reaction was allowed to continue for an additional 2 h. LCMS at this time
 15 indicated mostly converted to product (LCMS observed MH+ 474). Let cool, diluted
 with DMSO, filtered and was purified using reverse phase preparative LCMS with the
 following conditions: Column: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μ m particles;
 Mobile Phase A: 5:95 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Mobile Phase
 B: 95:5 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Gradient: 10-100% B over 15
 20 minutes, then a 5-minute hold at 100% B; Flow: 20 mL/min. Fractions containing the
 major desired product were combined and dried via centrifugal evaporation. The yield of
 the product (Example 36) was 13.9 mg (48%). HPLC (Method E) RT = 1.52 min. HPLC
 (Method G) RT = 1.27 min. LCMS observed MH+ = 474.3. ¹H NMR (500MHz,
 DMSO-d₆) δ 10.75 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H),
 25 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).

Example 37 and Example 38

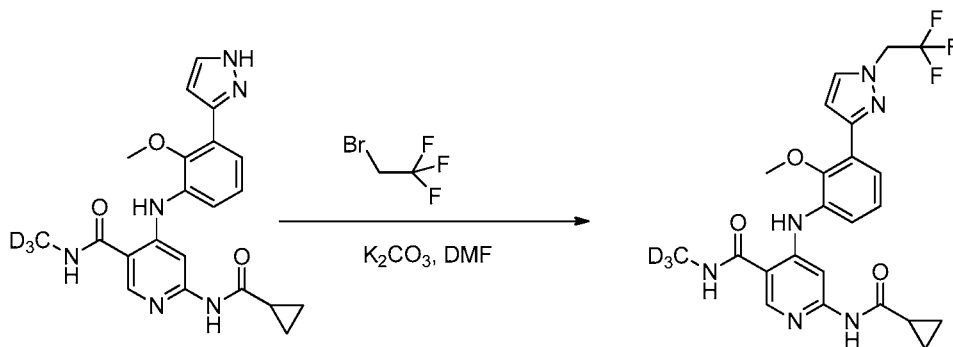


[00209] Using the product from Step 3 of Example 36, Example 37 and Example 38 were prepared using a similar procedure as described in Step 4 of Example 36 and by replacing 2-bromo-1,1-difluoroethane with iodoethane as the alkylating reagent. This afforded 13.5 mg (51%) of Example 37 and 8.2 mg (31%) of Example 38.

[00210] Example 37: HPLC (Method E) RT = 1.45 min. HPLC (Method G) RT = 1.20 min. LCMS observed MH⁺ = 438.3. ¹H NMR (500MHz, 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 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.60 (br. s., 3H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.98 - 0.78 (m, 4H).

[00211] Example 38: HPLC (Method E) RT = 1.44 min. HPLC (Method G) RT = 1.13 min. LCMS observed MH⁺ = 438.3. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (br. s., 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 (q, 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).

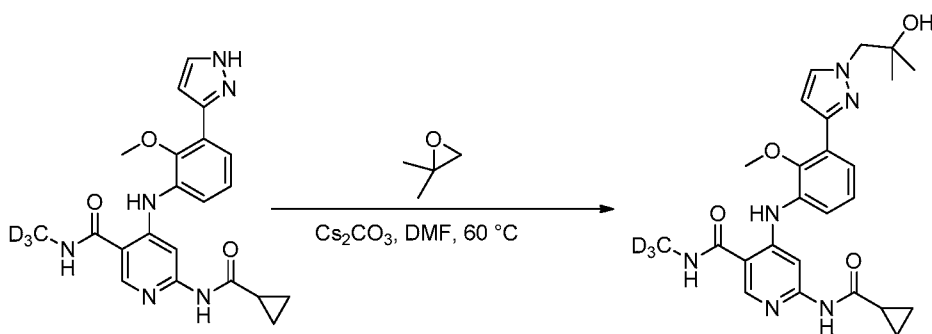
Example 39



[00212] Using the product from Step 3 of Example 36, Example 39 was prepared using a similar procedure as described in Step 4 of Example 36 and by replacing 2-bromo-1,1-difluoroethane with 2-bromo-1,1,1-trifluoroethane as the alkylating reagent. This afforded 5.2 mg (17%) of Example 39. HPLC (Method E) RT = 1.58 min. HPLC (Method G) RT = 1.38 min. LCMS observed MH⁺ = 492.3. ¹H NMR (500MHz, 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 (q, J=9.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 0.88 - 0.69 (m, 4H).

10

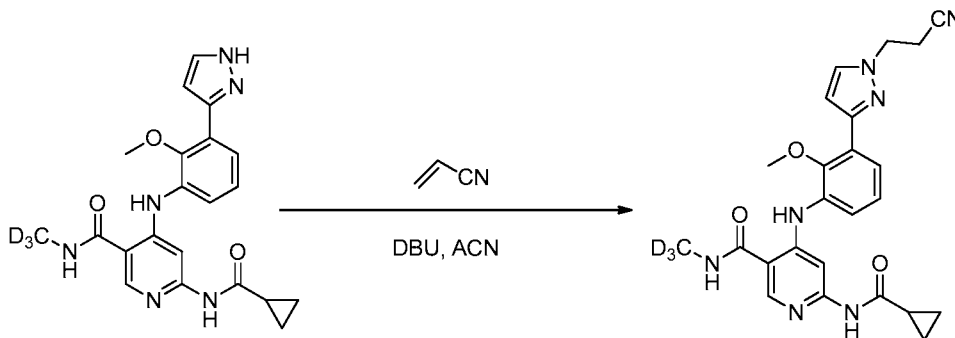
Example 40



[00213] The product from Step 4 of Example 36 (20 mg, 0.049 mmol) and cesium carbonate (47.7 mg, 0.147 mmol) was mixed in DMF (0.2 mL) and 2,2-dimethyloxirane (7.04 mg, 0.098 mmol) was added followed by heating the resulting mixture at 60 °C overnight (~16 h). The reaction was cooled and was subjected directly to purification by reverse phase preparative LCMS with the following conditions: Column: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-μm particles; Mobile Phase A: 5:95 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Mobile Phase B: 95:5 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Gradient: 0-100% B over 19 minutes, then a 5-minute hold at 100% B; Flow: 20 mL/min. Fractions containing the desired product were combined and dried via centrifugal evaporation. The yield of the product (Example 40) was 13.3 mg (56%). HPLC (Method E) RT = 1.32 min. HPLC (Method G) RT = 1.11 min. LCMS observed MH⁺ = 482.3. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (br. s., 1H), 10.63 (br. s., 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 (br. s., 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).

25

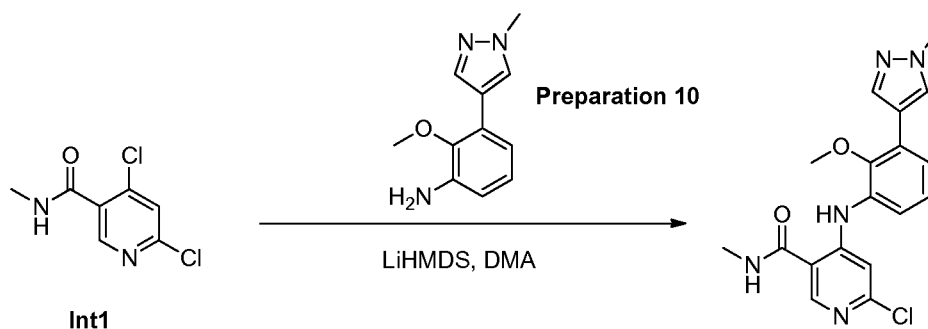
Example 41



[00214] The product from Step 4 of Example 36 (20 mg, 0.049 mmol) was mixed in acetonitrile (0.2 mL) to give a slurry and DBU (8.10 μ l, 0.054 mmol) was added followed by acrylonitrile (2.236 μ l, 0.059 mmol) and the resulting slurry was stirred at rt for ~1 h then warmed to 60 °C overnight (~15 h). The reaction was cooled and was subjected directly to purification by reverse phase preparative LCMS with the following conditions: Column: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μ m particles; Mobile Phase A: 5:95 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Mobile Phase B: 95:5 acetonitrile: water with 10-mM ammonium acetate; Gradient: 0-100% B over 19 minutes, then a 5-minute hold at 100% B; Flow: 20 mL/min. Fractions containing the desired product were combined and dried via centrifugal evaporation. The yield of the product (Example 40) was 14.6 mg (65%). HPLC (Method E) RT = 1.33 min. HPLC (Method G) RT = 1.11 min. LCMS observed MH⁺ = 463.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 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).

Example 42

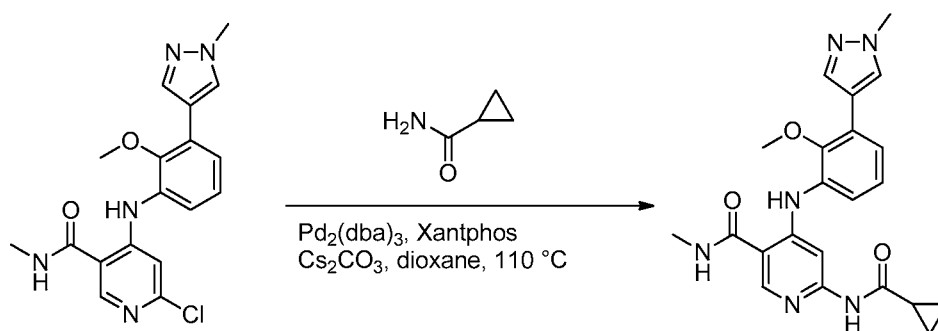
Step 1



[00215] Step 1 was performed using the procedure as described in Step 1 of the preparation of Example 32 and Example 33 to afford an 82% yield of the desired product as a tan solid. HPLC (method N) RT = 3.04 min. LCMS MH⁺ 372.

5

Step 2

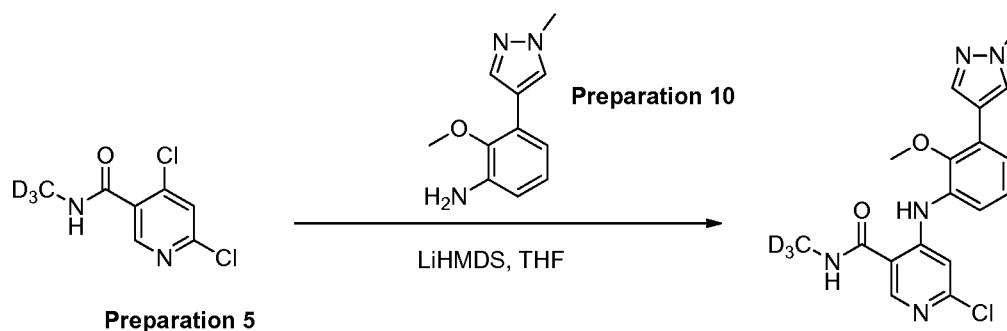


[00216] Step 2 was performed using the procedure as described in Step 2 of the preparation of Example 32 and Example 33 to afford a 79% yield of the desired product (Example 42). HPLC (Method E) RT = 1.33 min. HPLC (Method G) RT = 1.08 min. LCMS observed MH⁺ = 421.2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (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).

15

Example 43

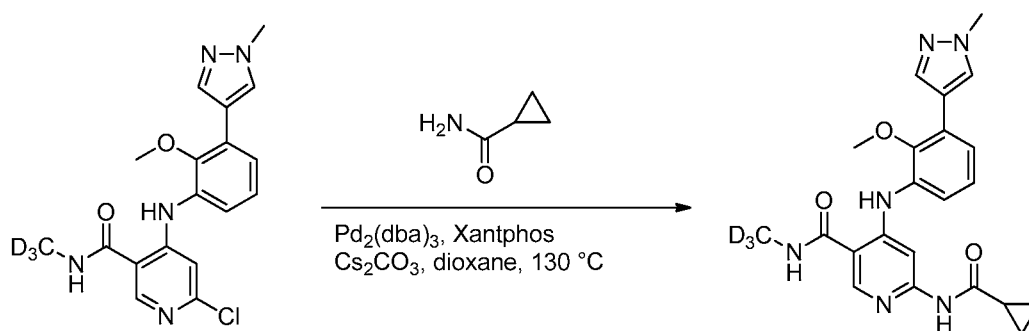
Step 1



[00217] Step 1 was performed using the procedure as described in Step 1 of the preparation of Example 32 and Example 33 to afford an 81% yield of the desired product as a pale yellow solid. LCMS MH⁺ 375.

5

Step 2



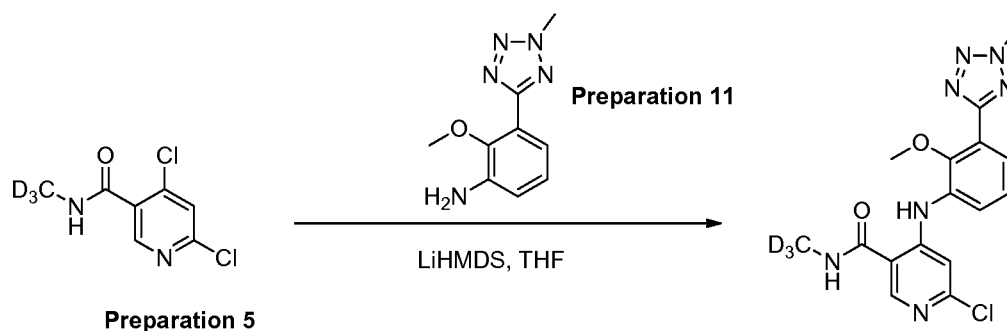
[00218] Step 2 was performed using the procedure as described in Step 2 of the preparation of Example 31 to afford a 67% yield of the desired product (Example 43).

10 HPLC (Method E) RT = 1.35 min. HPLC (Method G) RT = 1.03 min. LCMS observed MH⁺ = 424.3. ¹H NMR (500MHz, 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 (br. s., 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 (br. s., 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

15

Example 44

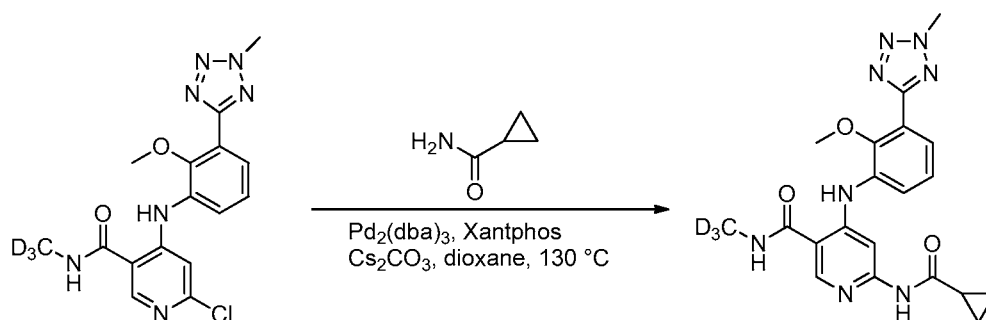
Step 1



[00219] Step 1 was performed using the procedure as described in Step 1 of the preparation of Example 32 and Example 33 to afford an 84% yield of the desired product as a medium brown solid. HPLC (method N) RT = 2.88 min. LCMS MH+ 377.3.

5

Step 2

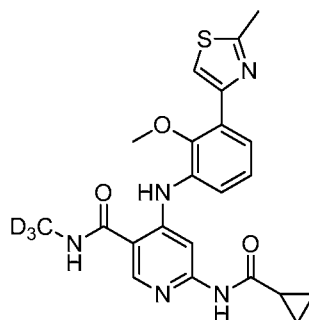


[00220] Step 1 was performed using the procedure as described in Step 2 of the preparation of Example 31 to afford a 69% yield of the desired product (Example 44).

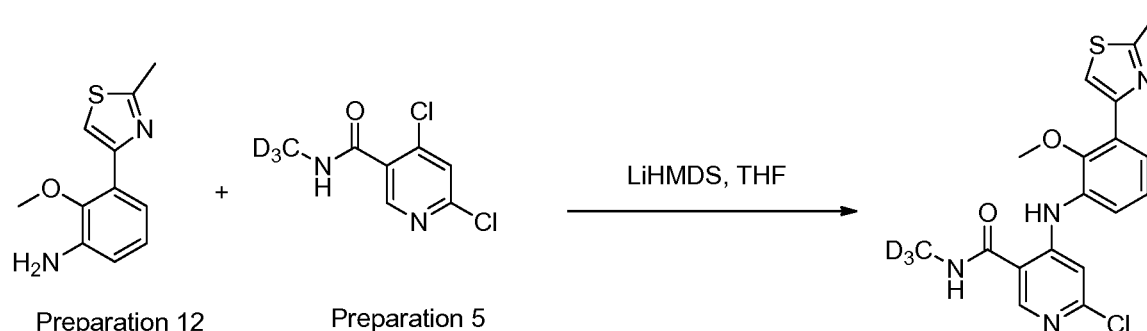
10 HPLC (Method E) RT = 1.31 min. HPLC (Method G) RT = 1.16 min. LCMS observed MH+ = 426.3. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (br. s., 1H), 10.72 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.97 (br. s., 1H), 0.77 (d, J=5.0 Hz, 4H).

15

Example 45



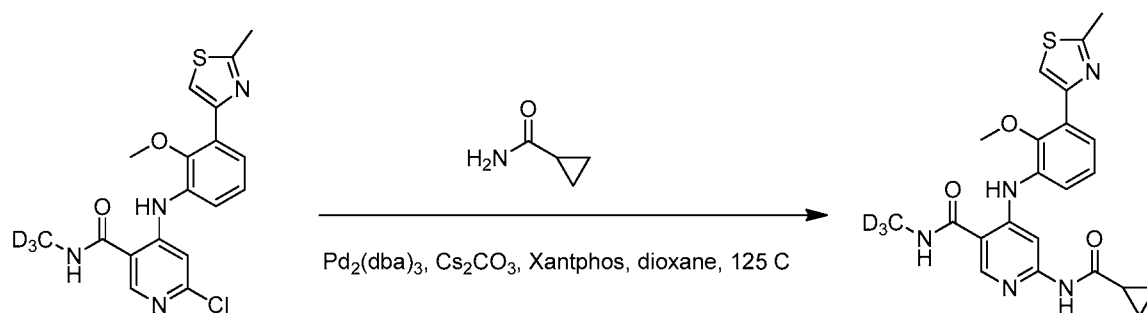
Step 1



[00221] Step 1 was performed using the procedure as described in Step 1 of the preparation of Example 32 and Example 33 to afford an 81% yield of the desired product as an off-white solid. LCMS MH⁺ 392.1.

5

Step 2

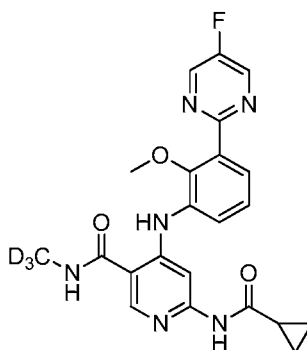


[00222] Step 2 was performed using the procedure as described in Step 2 of the preparation of Example 31 to afford a 67% yield of the desired product (Example 45).

10 HPLC (Method E) RT = 1.63 min. HPLC (Method G) RT = 1.27 min. LCMS observed MH⁺ = 441.3. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (br. s., 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (br. s., 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).

15

Example 46



[00223] Example 46 was prepared utilizing the procedure from Preparation 12 (using 2-chloro-5-fluoropyrimidine instead of 4-bromo-2-methylthiazole in Step 4) and procedure outlined for Example 45. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (br. s., 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). LC retention time 0.68 min [J]. MS (E⁺) *m/z*: 440 (MH⁺).

Compound	¹ H NMR (methanol-d ₄ equates CDCl ₃ :MeOD ~1:1 unless otherwise noted)
2	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> =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, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H)
3	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =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, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> =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, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 3H)
4	¹ H NMR (500MHz, 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, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, <i>J</i> =11.4, 2.5 Hz, 2H), 3.27 (td, <i>J</i> =11.6, 2.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H)

Compound	¹ H NMR (methanol-d ₄ equates CDCl ₃ :MeOD ~1:1 unless otherwise noted)
5	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.44 (t, <i>J</i> =11.4 Hz, 1H), 1.71 (t, <i>J</i> =13.1 Hz, 4H), 1.61 (d, <i>J</i> =11.9 Hz, 1H), 1.37 - 1.05 (m, 5H)
6	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.63 (q, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =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, <i>J</i> =5.0 Hz, 3H)
7	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.86 (br. s., 1H), 10.47 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (br. s., 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 1.01 (dd, <i>J</i> =6.7, 2.2 Hz, 6H)
8	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 1.84 (dd, <i>J</i> =7.7, 5.7 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 1H), 0.76 (dd, <i>J</i> =7.9, 4.0 Hz, 1H)
9	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.88 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 10.79 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =7.9, 3.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> =7.6, 3.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 4H), 4.02 (br. s., 1H), 3.14 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H)
10	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 10.79 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =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, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> =4.2 Hz, 3H)

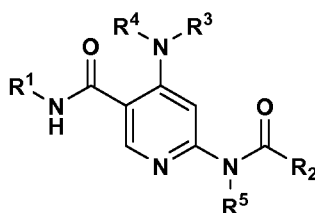
Compound	¹ H NMR (methanol-d ₄ equates CDCl ₃ :MeOD ~1:1 unless otherwise noted)
11	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.92 (br. s., 1H), 10.65 (br. s., 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> =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, <i>J</i> =7.4, 3.5 Hz, 3H)
12	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 10.71 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.62 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> =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, <i>J</i> =7.4, 3.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 3.70 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 3.57 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H), 3.12 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 2.77 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H)
13	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.62 (q, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> =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, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.37 (ddd, <i>J</i> =13.3, 7.6, 5.4 Hz, 2H), 0.79 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 6H)
14	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 10.35 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> =7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.40 (td, <i>J</i> =7.7, 3.5 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.15 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 3H), 2.77 (t, <i>J</i> =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	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =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, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 0.83 - 0.69 (m, 4H)
16	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 4.53 (quin, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 0.60 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 0.47 (br. s., 1H)

Compound	¹ H NMR (methanol-d ₄ equates CDCl ₃ :MeOD ~1:1 unless otherwise noted)
17	¹ H NMR (500MHz, methanol-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.34 (ddd, <i>J</i> =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	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.85 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (td, <i>J</i> =8.3, 6.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> =10.7, 8.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.76 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 0.82 - 0.71 (m, 4H)
19	¹ H NMR (500MHz, methanol-d ₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (td, <i>J</i> =7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (td, <i>J</i> =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	¹ H NMR (500MHz, methanol-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> =8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =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	¹ H NMR (500MHz, methanol-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, <i>J</i> =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	¹ H NMR (500MHz, 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, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> =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 (dq, <i>J</i> =12.9, 6.4 Hz, 1H)
24	¹ H NMR (400MHz, 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, <i>J</i> =1.2 Hz, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H)
25	¹ H NMR (400MHz, 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, <i>J</i> =1.2 Hz, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.77 (m, 4H)

Compound	¹ H NMR (methanol-d ₄ equates CDCl ₃ :MeOD ~1:1 unless otherwise noted)
26	¹ H NMR (500MHz, methanol-d ₄) δ 8.53 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> =8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.91 (s, 3H)

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the following formula (I):



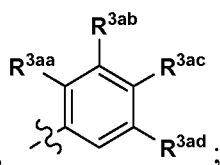
I

or a stereoisomer or pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein

R^1 is C_{1-3} alkyl substituted by 0-7 deuterium atoms;

R^2 is methyl, ethyl, propyl, furyl, pyranlyl, cyclopropyl, cyclobutyl or cyclohexyl, cyclopentyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinolinyl or pyrrolopyridinyl, each group substituted as valence allows by 0-4 groups selected from R^{2a} ;

R^{2a} at each occurrence is independently hydrogen, =O, halo, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^a , C_{1-6} haloalkyl, $-(CH_2)_r$ -3-14 membered carbocycle substituted with 0-1 R^a or a $-(CH_2)_r$ -5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms or 1-4 heteroatoms selected from N, O, and S(O) $_p$ substituted with 0-2 R^a ;



R^3 has the formula,

R^{3aa} is C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^{a2} , $S(O)_pR^{c2}$ or OR^{b2} ;

R^{3ab} , R^{3ac} , or R^{3ad} are independently hydrogen, pyrazolyl, thiazolyl, pyrimidinyl or oxadiazolyl, each group substituted with 0-3 R^{a2} ;

R^{a2} is at each occurrence independently halo, OH or C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^{f2} ;

R^{b2} is hydrogen or C_{1-6} alkyl substituted with 0-2 R^{d2}

R^{c2} is C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^{f2} ;

R^{d2} independently at each occurrence is F or OH;

R^{f2} is halo, CN or OH;

R^4 and R^5 are independently hydrogen;

R^{11} at each occurrence independently is hydrogen;

R^a at each occurrence is hydrogen, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 ,

$-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$,

5 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$,

$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, C_{1-6} alkyl

substituted with 0-3 R^f , C_{1-6} haloalkyl, $-(CH_2)_r$ -3-14 membered carbocycle, or $-(CH_2)_r$ -5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$ substituted with 0-3 R^f ;

10 R^b at each occurrence is hydrogen, C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^d , C_{1-6} haloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^d , or $-(CH_2)_r$ -5-7 membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$ substituted with 0-3 R^f , or $(CH_2)_r$ -phenyl substituted with 0-3 R^d ;

R^c is C_{1-6} alkyl substituted with 0-3 R^f , $(CH_2)_r$ - C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-3 R^f or $(CH_2)_r$ -phenyl substituted with 0-3 R^f ;

R^d at each occurrence is independently hydrogen, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-OR^e$, $-(CH_2)_rC(O)R^c$, $-NR^eR^e$, $-NR^eC(O)OR^c$, C_{1-6} alkyl or $(CH_2)_r$ -phenyl substituted with 0-3 R^f ;

R^e at each occurrence is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl and $(CH_2)_r$ -phenyl substituted with 0-3 R^f ;

R^f independently at each occurrence is hydrogen, halo, CN, NH_2 , OH, C_{3-6} cycloalkyl, CF_3 , $O(C_{1-6}alkyl)$ or a $-(CH_2)_r$ -5-7 membered heteroaryl comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, O, and $S(O)_p$;

p is 0, 1, or 2; and

25 r is 0, 1, 2, 3, or 4.

2. The compound according to claim 1, or a stereoisomer or pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein R^1 is CH_3 , C_2H_5 , CD_3 or CD_2CD_3 .

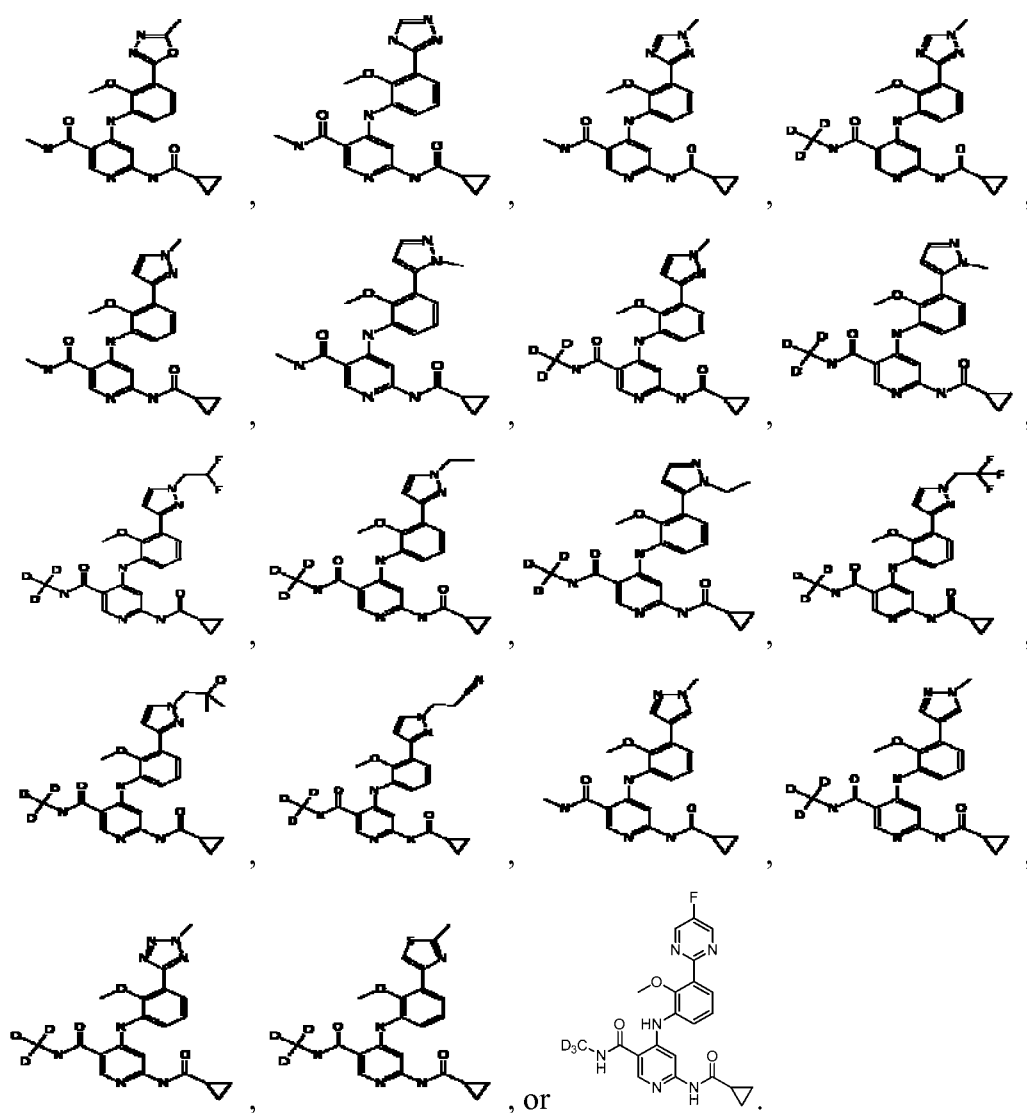
30 3. A compound according to any one of claims 1-2, or a stereoisomer or pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein R^2 is cyclopropyl substituted by 0-4 groups selected from R^{2a} .

4. The compound according to any one of claims 1-3, or a stereoisomer or pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein R^{3aa} is $S(O)_2CH_3$ or OCH_3 .

5. The compound according to any one of claims 1-4, or a stereoisomer or pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein both R^4 and R^5 are hydrogen.

6. The compound of any one of claims 1-5, or a stereoisomer or pharmaceutically-acceptable salt thereof, having the formula:

10



7. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds according to any one of claims 1-6 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

5 8. A method of treating a disease, comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically-effective amount of a compound according to any one of claims 1-6, wherein the disease is an inflammatory or autoimmune disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/011769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/82 A61K31/44 A61K31/4439 A61K31/444 A61K31/506
 C07D401/12 C07D405/12 C07D413/12 C07D417/12 A61P29/00
 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/129802 A1 (PORTOLA PHARM INC [US]; BAUER SHAWN M [US]; ROSE JACK W [US]; SONG YON) 11 November 2010 (2010-11-11) claims 1, 33.; table 1 -----	1-8
A	WO 2013/092854 A1 (CELLZOME LTD [GB]; HOBSON ANDREW [GB]; ADDISON GLYNN [GB]; RAMSDEN NIG) 27 June 2013 (2013-06-27) claims 1, 20, 22; table 5 -----	1-8
A	WO 2013/054351 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD [IN]; THOMBARE PRAVIN S [IN]; ARGADE ANIL [IN];) 18 April 2013 (2013-04-18) the whole document -----	1-8
A	WO 2010/142752 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GOODACRE SIMON CHARLES [GB]; LAI YINGJIE [US];) 16 December 2010 (2010-12-16) the whole document -----	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2014

Date of mailing of the international search report

11/03/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sotoca Usina, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/011769

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010129802 A1	11-11-2010	AR 076550 A1 TW 201040162 A US 2011005947 A1 US 2013137673 A1 WO 2010129802 A1	22-06-2011 16-11-2010 13-01-2011 30-05-2013 11-11-2010
WO 2013092854 A1	27-06-2013	NONE	
WO 2013054351 A1	18-04-2013	NONE	
WO 2010142752 A1	16-12-2010	AR 077033 A1 AU 2010258597 A1 CA 2764728 A1 CN 102459187 A EP 2440529 A1 JP 2012529470 A KR 20120034729 A SG 176781 A1 TW 201103904 A US 2010317643 A1 WO 2010142752 A1	27-07-2011 15-12-2011 16-12-2010 16-05-2012 18-04-2012 22-11-2012 12-04-2012 30-01-2012 01-02-2011 16-12-2010 16-12-2010

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 17TH DAY OF JULY 2015
7. BY: Robert A Romano
Acting State Treasurer
8. NO: A554462
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Robert A. Romano

Certificate Number: 136916657

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

located at

**Route 206 and Province Line Road Princeton,
New Jersey 08543, United States of America**
declares that it hereby grants to**ÁLVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO**

of the firm Baker & McKenzie S.A.S. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Prosecution and obtainment of patents; recordals of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandates sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in **Princeton, New
Jersey 08543 USA**On the **10th** day of **July** of 2015
Paul D. Golian, Vice President & Assistant General Counsel
Signature of the person Issuing the Power**PODER**

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

**Route 206 and Province Line Road Princeton, New
Jersey 08543, Estados Unidos de América**
declara por el presente que otorga a**ÁLVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO**

de la firma Baker & McKenzie S.A.S., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Trámite y obtención de solicitudes de patente; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en
08543, Estados Unidos de América
A los **10**días del mes de **JULIO** de 2015**Firma de la persona que firma el Poder**

NOTARIAL CERTIFICATION

UNITED STATES OF AMERICA)
 STATE OF NEW JERSEY) ss.
 COUNTY OF MERCER)

On this 10th day of July

20 15, the undersigned Notary

Maura O. Knobl

CERTIFIES

1 That Paul D. Golian

of legal age and domiciled in Princeton, New Jersey 08543
 USA

set his hand on the foregoing document.

2 That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3 That the grantor has executed the foregoing document as

Vice President & Assistant General Counsel

of the corporate person BRISTOL-MYERS SQUIBB
 COMPANY

4 That the corporate person BRISTOL-MYERS SQUIBB
 COMPANY

having its home office in Princeton, New Jersey 08543
 USA

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5 That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

CERTIFICACION NOTARIAL

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
 ESTADO DE NUEVA JERSEY
 CONDADO DE MERCER

A los 10 días del mes de Julio

de 20 15, el suscrito Notario

MAURA O. KNOBL

DA FE

1. Que

PAUL D. GOLIAN

mayor y domiciliado
 en

PRINCETON, NUEVA JERSEY 08543
 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Vicepresidente y Asesor General
 Asistente

de la persona jurídica

Bristol-Myers Squibb Company.

4. Que la persona jurídica

Bristol-Myers Squibb Company.

con sede en

PRINCETON, NUEVA JERSEY 08543,
 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

á legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los e constituyen su objeto social.

Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6 That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following 6.
authentic documents for such purpose exhibited to me and which I
mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Certification of a Resolution of the Board of Directors
adopted December 10, 2013

Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me
exhibieron y que menciono específicamente con expresión de
sus fechas y de su origen o procedencia:

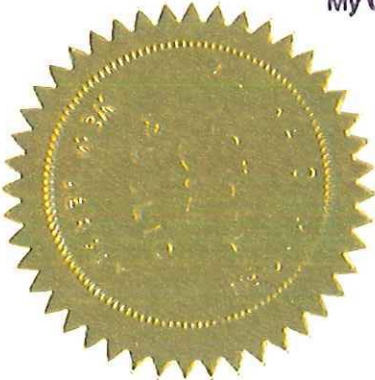
Certificado de Resolución
de Junta Directiva
ADOPTADA el 10 de
Diciembre de 2013.

Sworn to and subscribed before me this
__10th__ day of __July__, 2015

El Notario Público

Maura O. Knobl
Notary Public

MAURA O. KNOBL
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Aug. 7, 2018



LEGALIZATION INSTRUCTIONS

The signature of the corporate official issuing the power in the name of the company should be authenticated by means of a Notarial Certification as the one enclosed herewith. The Notary's signature will then be legalized by means of (i) the Apostille or (ii) all the way up to the Colombian Consulate.

Please take into account that in either legalization procedure, the Notary Public should list the sources e.g. articles of incorporation of the company, based on which it can certify that the person who signs the power is authorized to act on behalf of the company and that the company exists and is in good standing. Please see section (6) of the Notarial Certification enclosed herewith.

Traducción oficial del inglés Marlén Neira Castro, resolución 2117 de 1987 del Ministerio de Justicia

APOSTILLA

Convención de la Haya del 5 octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos De América.
Este documento público:
2. Lo firmó Maura O Knobl
3. En el cargo de notario público de Nueva Jersey
4. Cuenta con el sello de Maura O Knobl, notario público

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
 6. El día 17 de julio de 2015
 7. Por Robert A. Romano
Tesorero estatal en ejercicio
 8. Bajo el n. A 554462
 - 9 Gran sello del Estado de Nueva Jersey
 10. Firma: Robert A. Romano
Certificado número 13616657
- Verifique el certificado en https://www1.state.nj.us/TYTR_standingCert/JSP/verify_cer.jsp/

PODER

Bilingüe inglés y español de **Bristol – Myers Squibb Company**, suscrito en Princeton, Nueva Jersey 08543 EEUU el 10 de julio de 2015 firmado por Paul D. Golian, como vicepresidente y asesor general.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

CERTIFICACION NOTARIAL

Estados Unidos de America

Estado de Nueva Jersey

Condado de Mercer

El 10 de julio de 2015 la suscrita Notario Maura O. Knobl da fe

1. Paul D. Golian mayor de edad y residente en Princeton, Nueva Jersey 08543 EEUU firmó el documento anterior
2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para otorgarlo
3. El otorgante suscribió como Vicepresidente y Asesor general asistente de la compañía Bristol-Myers Squibb Company
4. Bristol-Myers Squibb Company con oficinas en Princeton, Nueva Jersey 08543 EEUU, está debidamente constituida, tiene existencia corporativa y el poder está dentro de su objeto social
5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima
6. Basé resoluciones anteriores 3,4, y 5 en este documento:

Certificado de resolución de Junta Directiva adoptada el 10 de diciembre de 2013.

Legalización Notarial

Suscrito y legalizado ante mi

El 10 de julio de 2015

Firma ilegible Maura O Knobl

Notario público de Nueva Jersey

Sello de Maura O Knobl, notario público- N. Jersey

Su comisión vence el 7 agosto de 2018.

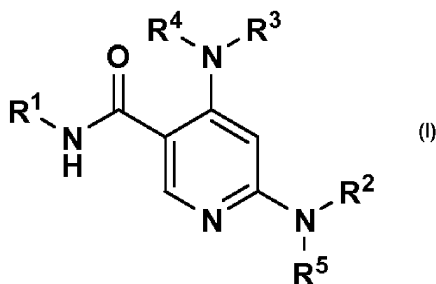
Siguen instrucciones de legalización- ver original

Es traducción conforme de ingles con copia en archivo para confrontar, Bogotá, 28 de julio 2015
2015


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la presente, son útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α al actuar en Tyk-2 para causar inhibición de transducción de señales.

**COMPUESTOS DE PIRIDILO SUSTITUIDOS CON ALQUILAMIDA ÚTILES
COMO MODULADORES DE RESPUESTAS DE IL-12, IL-23 Y/O IFN α**

Campo de la Invención

5 Esta invención se refiere a compuestos útiles en la
modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α al actuar en Tyk-2 para
causar inhibición de transducción de señales. En la presente
se proporcionan compuestos de piridilo sustituidos con
alquilamida, composiciones que comprenden tales compuestos y
10 métodos para su uso. La invención se refiere además a
composiciones farmacéuticas que contienen al menos un
compuesto de acuerdo con la invención que son útiles para el
tratamiento de condiciones relacionadas con la modulación de
IL-12, IL-23 y/o IFN α en un mamífero.

15 **Antecedentes de la Invención**

Las citocinas heterodiméricas interleucina (IL)-12
e IL-23, las cuales comparten una subunidad p40 común, se
producen por células presentadoras de antígenos activadas y
son críticas en la diferenciación y proliferación de células
20 Th1 y Th17, dos linajes de células T efectoras que juegan
papeles clave en autoinmunidad. IL-23 está compuesta de la
subunidad p40 junto con una subunidad p19 única. IL-23, que
actúa a través de un receptor heterodimérico compuesto de IL-
23R e IL-12R β 1, es esencial para la supervivencia y expansión
25 de células Th17 que producen citocinas pro-inflamatorias tales

como IL-17A, IL-17F, IL-6 y TNF- α (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 y Th17 cell-mediated immune pathologies". *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007)). Estas citocinas son críticas en la mediación de la patobiología de un número de enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria y lupus. IL-12, además de la subunidad p40 en común con IL-23, contiene una subunidad p35 y actúa a través de un receptor heterodimérico compuesto de IL-12R β 1 e IL-12R β 2. IL-12 es esencial para el desarrollo de células Th1 y secreción de IFN γ , una citocina que juega un papel importante en inmunidad al estimular la expresión de MHC, el cambio de clases de células B a subclases IgG, y la activación de macrófagos (Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2):163-189 (2004)).

La importancia de las citocinas que contienen p40 en autoinmunidad es demostrada por el descubrimiento de que ratones deficientes ya sea en p40, p19 o IL-23R son protegidos contra enfermedad en modelos de esclerosis múltiple, artritis reumatoides, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus y psoriasis, entre otras (Kyttaris, 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-
5 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
10 pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198: 1951-1957 (2003)).

En enfermedad humana, la alta expresión de p40 y p19 ha sido medida en lesiones psoriásicas, y células Th17
15 han sido identificadas en lesiones activas en el cerebro de pacientes de MS 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
20 (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 de SLE activo también mostraron ser
25 significativamente más altos en comparación con aquellos en

pacientes de SLE 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 células T de pacientes de lupus tienen
 5 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, estudios de asociación de todo el genoma
 10 han identificado un número de locus asociados con enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas que codifican para factores que funcionan en las vías de IL-23 e IL-12. Estos genes incluyen IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3, y STAT4 (Lees, C.W. et al,
 15 "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
 20 the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)).

De hecho, el tratamiento anti-p40, que inhibe tanto IL-12 como IL-23, así como terapias anti-p19 específicas de IL-23 han demostrado ser eficaces en el tratamiento de
 25 autoinmunidad en enfermedades que incluyen psoriasis,

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

El grupo tipo I de interferones (IFNs), los cuales incluyen los miembros de IFN α así como IFN β , IFN ϵ , IFN κ e IFN ω , actúan a través de un receptor heterodimérico de IFN α/β (IFNAR). Los IFNs tipo I tienen varios efectos en los sistemas inmunes tanto innato como adaptivo incluyendo activación de respuestas inmunes tanto celulares como humorales así como el incremento de la expresión y liberación de auto-antígenos (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification

in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)).

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE), una enfermedad autoinmune potencialmente fatal, niveles en suero incrementados de interferón (IFN) α (un
5 interferón tipo I) o expresión incrementada de genes regulados por IFN tipo I (una llamada firma de IFN α) en células mononucleares de sangre periférica y en órganos afectados ha sido demostrado en una mayoría de pacientes (Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis
10 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.*,
15 113:1722-1733 (2004)), y varios estudios han demostrado que los niveles de IFN α en suero se correlacionan tanto con la actividad como severidad de enfermedad (Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but
20 not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). Un papel directo para IFN α en la patobiología de lupus es evidenciado por la observación de que la administración de IFN α a pacientes con enfermedades malignas o virales puede inducir un síndrome tipo lupus.
25 Además, la supresión del IFNAR en ratones propensos a lupus

proporciona alta protección contra autoinmunidad, severidad de enfermedad y 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

5 estudios de asociación de todo el genoma han identificado locus asociados con lupus que codifican para factores que funcionan en la vía de interferón tipo I, incluyendo IRF5, IKBKE, TYK2, y STAT4 (Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the

10 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 de lupus, existe evidencia de que activación aberrante de

15 las vías mediadas por interferón tipo I es importante en la patobiología de otras enfermedades autoinmunes tales como síndrome de Sjögren y escleroderma (Bave, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism",

20 *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,

25 agentes que inhiban la acción de las respuestas a

interferón tipo I puede esperarse que tengan beneficio terapéutico en trastornos autoinmunes humanos.

La tirosina cinasa 2 (Tyk2) es un miembro de la familia cinasa Janus (JAK) de tirosina cinasas no
5 receptoras y ha mostrado ser crítica en la regulación de la cascada de transducción de señales corriente abajo de los receptores para IL-12, IL-23 e interferones 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 humanos (Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in
10 multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)). Tyk2 media la fosforilación inducida por receptor de miembros de la familia STAT de factores de transcripción, una señal que lleva a la dimerización de proteínas STAT y la
15 transcripción de genes pro-inflamatorios dependientes de STAT. Ratones deficientes en Tyk2 son resistentes a modelos experimentales de colitis, psoriasis y esclerosis múltiple, demostrando la importancia de la señalización mediada por Tyk2 en autoinmunidad y trastornos relacionados
20 (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in
25

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 humanos, individuos que expresan una variante inactiva de Tyk2 son protegidos contra esclerosis múltiple y posiblemente otros trastornos autoinmunes (Couturier, N. et al, "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain* 134:693-703 (2011)). Estudios de asociación de todo el genoma han demostrado que otras variantes de Tyk2 están asociadas con trastornos autoinmunes tales como enfermedad de Crohn, psoriasis, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, demostrando además la importancia de Tyk2 en 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)).

En vista de las condiciones que pueden beneficiarse

por el tratamiento que incluye la modulación de citocinas y/o interferones, compuestos nuevos capaces de modular citocinas y/o interferones, tales como IL-12, IL-23 y/o IFN α , y métodos para usar estos compuestos pueden proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes que lo requieran.

Breve Descripción de la Invención

La invención está dirigida a compuestos de la fórmula I, abajo, que son útiles como moduladores de IL-12, IL-23 y/o IFN α al inhibir la transducción de señales mediada por Tyk2.

La presente invención también proporciona procedimientos e intermediarios para elaborar los compuestos de la presente invención.

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

La presente invención también proporciona un método para la modulación de IFN α al inhibir la transducción de señales mediada por Tyk-2 que comprende administrar a un hospedero que requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona un método

para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias, que comprende administrar a un hospedero que requiera de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los
5 compuestos de la presente invención.

Una modalidad preferida es un método para tratar enfermedades o trastornos inflamatorios y autoinmunes. Para los efectos de esta invención, una enfermedad o trastorno inflamatorio y autoinmune incluye cualquier enfermedad que
10 tenga un componente inflamatorio o autoinmune.

Una modalidad preferida alternativa es un método para tratar enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes tipo 2 y aterosclerosis.

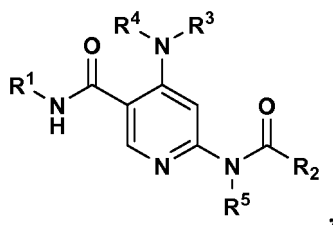
La presente invención también proporciona el uso de
15 los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

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

Estas y otras características de la invención se
20 establecerán en la forma expandida al continuar la descripción.

Descripción Detallada de la Invención

En la presente se proporciona al menos una entidad química seleccionada de compuestos de la fórmula I:



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

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

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

R^2 es alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-4 R^{2a} , cicloalquilo de C_{3-6} sustituido con 0-4 R^{2a} , arilo de C_{6-10} sustituido con 0-4 R^{2a} , un heterociclo de 5-14 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, 15 sustituido con 0-4 R^{2a} , NR^6R^6 u OR^b ;

R^{2a} cada que se presenta es independientemente hidrógeno, =O, halo, OCF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, alquilo de 20 C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a , haloalquilo de C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o un $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono o 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_p$ 25 sustituido con 0-2 R^a ;

o uno de R^{2a} y otro R^{2a} , junto con los átomos a los cuales están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6 miembros fusionado en donde el anillo fusionado puede ser sustituido con 0-2 R^a ;

5 R^3 es $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido por 0-5 R^{3a} ;

R^{3a} cada que se presenta es independientemente hidrógeno, $=O$, halo (F), OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a o un $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^a ;

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

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-14} sustituido con 0-1 R^f , $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d o un $-(CH_2)$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionado de N, O y $S(O)_p$;

R^6 y R^{11} cada que se presentan son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} sustituido con 0-3 R^f , CF_3 , cicloalquilo de C_{1-30} sustituido con 0-1 R^f , $(CH)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^d ;

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

R^b cada que se presenta es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^d , haloalquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} sustituido con 0-2 R^d , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-3 R^f , o $(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^d ;

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

R^d cada que se presenta es independientemente

hidrógeno, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{OR}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, alquilo de C_{1-6} o $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

R^e cada que se presenta es independientemente
5 seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} y $(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-3 R^f ;

R^f cada que se presenta es hidrógeno, halo, CN, NH_2 , OH, cicloalquilo de C_{3-6} , CF_3 , O(alquilo de C_{1-6}) o un $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y
10 1-4 heteroátomos seleccionado de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$;

p es 0, 1 ó 2; y

r es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En otra modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula I, o esteroisómeros, tautómeros, sales
15 farmacéuticamente aceptables, solvatos de profármacos de los mismos, en donde R^2 es metilo, etilo, propilo, furilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo, ciclopentilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo o pirrolopiridinilo, cada grupo
20 sustituido según lo permita la valencia por 0-4 grupos seleccionados de R^{2a} ; o R^2 es NR^6R^6 u OR^b .

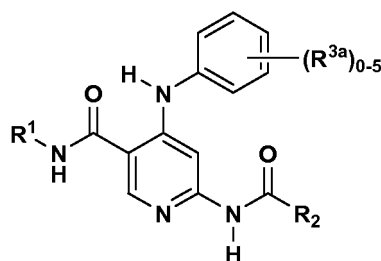
En otra modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de profármacos de los
25 mismos, en donde R^3 es cicloalquilo de C_{3-6} o arilo de C_{6-10} ,

cada grupo sustituido con 0-5 R^{3a} . En una modalidad más preferida, R^3 es de preferencia fenilo sustituido con 0-5 R^{3a} .

En otra modalidad, se proporcionan compuestos de la fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales
5 farmacéuticamente aceptables, solvatos de profármacos de los mismos, en donde tanto R^4 como R^5 son hidrógeno.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula I

10



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde:

15 R^1 es alquilo de C_{1-3} sustituido por 0-7 átomos de deuterio;

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

o R^2 es NR^6R^6 u OR^b ;

R^{2a} cada que se presenta es independientemente hidrógeno, $-(CH_2)_rOR^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, haloalquilo de C_{1-6} (CF_3),
25 $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1

R^a (fenilo), $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono o 1-4 heteroátomos seleccionado de 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
 5 cuales están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6 miembros fusionado (fenilo) en donde el anillo fusionado puede ser sustituido con 0-2 R^a ;

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

R^{3a} cada que se presenta es independientemente hidrógeno, halo (F), $-(CH_2)_rOR^b$ o $-S(O)_pR^c$;

R^6 cada que se presenta es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^f (metilo);

15 R^{11} cada que se presenta es hidrógeno;

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

R^b es independientemente cada que se presenta
 20 hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^d (de preferencia R^b es metilo);

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

R^d cada que se presenta es independientemente
 25 hidrógeno, halo (de preferencia halo es F) o -OH;

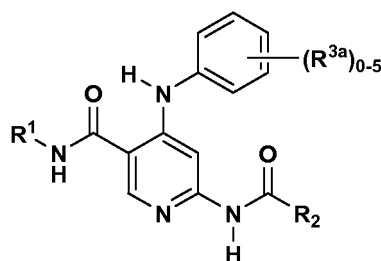
R^f cada que se presenta es independientemente hidrógeno, halo, CN, OH u O(alquilo de C_{1-6});

p es 0, 1 ó 2; y

r es 0, 1 ó 2.

5 En otra modalidad preferida, se proporciona un compuesto de la fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo:

10



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

15 R^1 es alquilo de C_{1-3} sustituido con 0-7 átomos de deuterio;

R^2 es metilo, etilo, propilo, furilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo, ciclopentilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo

20 o pirrolopiridinilo, cada grupo sustituido según lo permita la valencia por 0-4 grupos seleccionados de R^{2a} ;

o R^2 es NR^6R^6 u OR^b ;

R^{2a} cada que se presente es independientemente hidrógeno, $-(CH_2)_rOR^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, haloalquilo de C_{1-6} (CF_3),

25 $-(CH_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a , -

$(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono o 1-4 heteroátomos seleccionado de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$ sustituido con 0-2 R^a ;

o un R^{2a} y otro R^{2a} , junto con los átomos a los
 5 cuales están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6 miembros fusionado (fenilo) en donde el anillo fusionado puede ser sustituido con 0-2 R^a ;

R^{3a} cada que se presenta es independientemente hidrógeno, halo (F), $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7
 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$ sustituido con 0-3 R^a o $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$;

R^6 cada que se presenta es independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f ;

15 R^{11} cada que se presenta es independientemente hidrógeno, ciclopropilo o alquilo de C_{1-4} sustituido con 0-1 R^f ;

R^a cada que se presenta es hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ o alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f ;

20 R^b cada que se presenta es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^d ;

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

R^d cada que se presenta es independientemente hidrógeno, halo o $-\text{OH}$;

25 R^f cada que se presenta es independientemente

hidrógeno, halo, CN, OH u O(alquilo de C₁₋₆);

p es 0, 1 ó 2; y

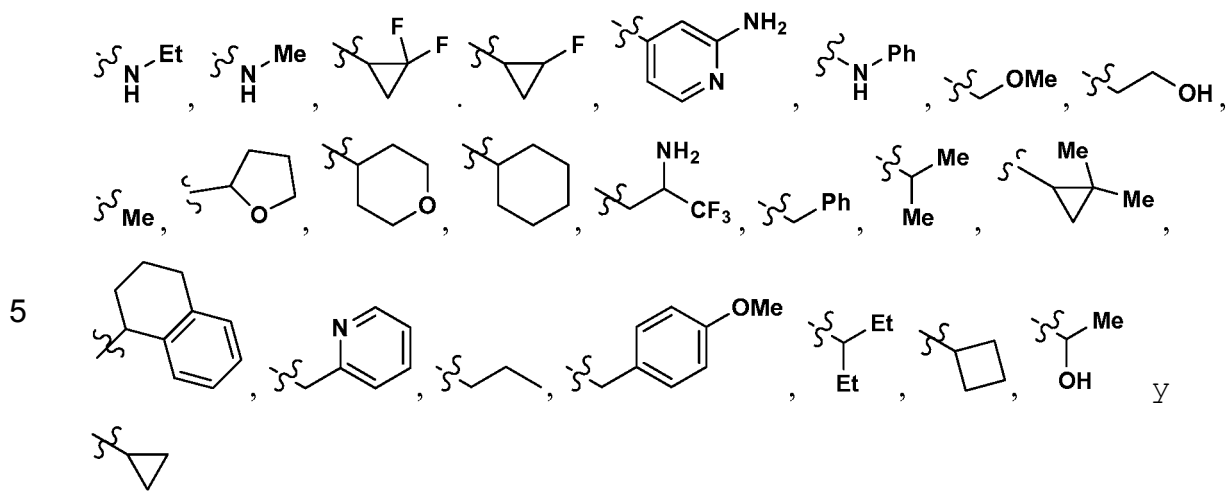
r es 0, 1 ó 2.

En una modalidad alternativa, se proporciona un
 5 compuesto de la fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros,
 sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos
 del mismo, en donde R² es metilo, etilo, propilo (*n e i*),
 furilo, piranilo, ciclopropilo, piridilo, ciclobutilo o
 ciclohexilo, cada grupo sustituido por 0-4 grupos
 10 seleccionados de R^{2a}. En una modalidad preferida, R² es
 ciclopropilo sustituido por 0-4 grupos seleccionados de R^{2a}.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto, o
 estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente
 aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde R² es
 15 NR⁶R⁶.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto, o
 estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente
 aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde R² es
 OR^b.

20 En una modalidad que se prefiere más, se
 proporcionan compuestos de la fórmula (I), o
 estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente
 aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en
 donde R² se selecciona de:



En una modalidad que se prefiere más, se
 10 proporciona un compuesto de la fórmula (I), o
 estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente
 aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde:

R^{3a} cada que se presenta es independientemente Ph,
 CN, NH_2 , OCF_3 , OR^b , halo, cicloalquilo, $C(O)NR^{11}R^{11}$, $S(O)_2NR^{11}R^{11}$,
 15 $C(O)R^b$, 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
 1-3 heteroátomos seleccionados de N, S u O sustituido con 0-3
 R^a y alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a ; o un R^{3a} y un
 segundo R^{3a} junto con los átomos a los cuales están unidos se
 20 combinan para formar un anillo fusionado en donde el anillo
 es fenilo o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende
 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, S u
 O;

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

R^a cada que se presenta es independientemente halo u OR^b ;

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

R^d cada que se presenta es independientemente halo (de preferencia F) u OH;

10 R^c cada que se presenta es independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^f ;

R^f cada que se presenta es independientemente hidrógeno, halo u OH; y

p es 2.

15 En otra modalidad más preferida, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde R^3 tiene la fórmula,



en donde:

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

25 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} cada que se presenta es independientemente
5 hidrógeno;

R^{a2} cada que se presenta es independientemente halo, OH o alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{f2} ;

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

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

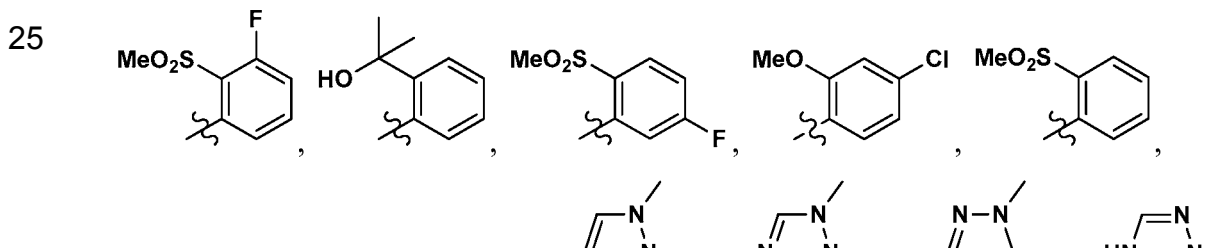
R^{d2} es independientemente cada que se presenta F u OH;

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

p es 0-2.

15 En una modalidad más se proporciona un compuesto de la fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde R^{3aa} es $S(O)_pCH_3$ u OCH_3 . De preferencia p es 1 ó 2, muy
20 preferiblemente 2.

En una modalidad más preferida, se proporciona un compuesto de la fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde R^3 se selecciona de



5

10

15

, y

20

En una modalidad más preferida, se proporciona un compuesto de la fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde R^1 es CH_3 , C_2H_5 , CD_3 o CD_2CD_3 (de preferencia CH_3 o CD_3).

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula I y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas útiles para tratar enfermedades

asociadas con la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α , que comprenden compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 La invención se refiere además a métodos para tratar enfermedades asociadas con la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α , que comprenden administrar a un paciente que requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

10 La presente invención también proporciona procedimientos e intermediarios para hacer los compuestos de la presente invención.

 La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades proliferativas, metabólicas,
15 alérgicas, autoinmunes e inflamatorias (o el uso de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un hospedero que requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al
20 menos uno de los compuestos de la presente invención.

 La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o uso de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades)
25 que comprende administrar a un paciente que requiera de tal

tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o uso

5 de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un paciente que requiera tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, en donde la enfermedad es artritis

10 reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus, lupus cutáneo, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, síndrome de Sjögren, escleroderma sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Grave, lupus

15 eritematoso discoide, Stills de inicio en adultez, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa, diabetes tipo 1, diabetes mellitus insulín dependiente, sepsis, choque séptico, Shigellosis, pancreatitis (aguda o crónica), glomerulonefritis, gastritis

20 autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, miastenia grave, pancreatitis (aguda o crónica), espondilitis anquilosante, pénfigo vulgar, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípidos, trombocitopenia idiopática,

25 vasculitis asociada con ANCA, pénfigo, enfermedad de

Kawasaki, Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP), dermatomiositis, polimiositis, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, inflamación pulmonar autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedad ocular inflamatoria
5 autoinmune y polineuropatía desmielinizante crónica.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune (o uso de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades),
10 que comprende administrar a un paciente que requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, en donde la enfermedad se selecciona de lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis por lupus, lupus cutáneo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa,
15 diabetes tipo I, psoriasis, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, espondilitis anquilosante y esclerosis múltiple.

La presente invención proporciona también un método para tratar artritis reumatoide (o uso de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide), que comprende
20 administrar a un paciente que requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

25 Además, la presente invención proporciona también

un método para tratar una condición (o uso de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estas condiciones), que comprende administrar a un paciente que requiera de tal tratamiento una

5 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, en donde la condición se selecciona de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles,

10 linfoma de células B, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriásica, vasculidades múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, artritis alérgica, esclerosis múltiple (MS), rechazo de trasplantes, diabetes tipo I, nefritis membranosa,

15 enfermedad intestinal inflamatoria, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades de aglutinina tibias y frías, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas,

20 pénfigo vulgar y asma.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFN α (o uso de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estas

25 enfermedades, que comprende administrar a un paciente que

requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

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

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades, que comprende administrar a un paciente que requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otros agentes terapéuticos.

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

En otra modalidad, los compuestos de la fórmula I se seleccionan de los compuestos ejemplificados o combinaciones de compuestos ejemplificados u otras modalidades de la presente.

En otra modalidad se proporcionan compuestos que tienen una IC₅₀ < 1,000 nM en al menos uno de los ensayos

descritos abajo.

La presente invención puede ser incorporada en otras formas específicas sin alejarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención abarca
5 todas las combinaciones de aspectos preferidos y/o modalidades de la invención indicada en la presente. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención puede tomarse en conjunto con cualesquiera otra modalidad o modalidades para describir modalidades más
10 preferidas adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las modalidades preferidas es su propia modalidad preferida independiente. Además, cualquier elemento de una modalidad intenta ser combinado con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier modalidad
15 para describir una modalidad adicional.

Las siguientes son definiciones de términos usados en esta descripción y reivindicaciones anexas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término aquí aplica a ese grupo o término a lo largo de la descripción y
20 reivindicaciones, individualmente como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y
25 diastereoméricas) y racémicas de compuestos de la presente

invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente
5 invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la
10 técnica la preparación de formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una
15 estructura se desean, a menos que la estereoquímica o forma de isómero específica se indica específicamente.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^3) se presente más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada que se presente es
20 independiente de su definición cada otra vez que se presente. De esta manera, por ejemplo, si un grupo muestra ser sustituido con 0-2 R^3 , entonces ese grupo puede ser sustituido con hasta dos grupos R^3 y R^3 cada que se presenta se selecciona independientemente de la definición de R^3 .
25 Asimismo, combinaciones de sustituyentes y/o variables son

permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces
 5 ese sustituyente puede ser unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente es listado sin indicar el átomo a través del cual ese sustituyente es unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces ese sustituyente puede ser unido a través de cualquier átomo en tal
 10 sustituyente. Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones se traducen en compuestos estables.

En casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención,
 15 estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/u peróxidos de hidrógeno) para dar otros compuestos de esta invención. Así, todos los átomos de nitrógeno mostrados y reclamados se considera que cubren tanto el nitrógeno mostrado como su
 20 derivado N-óxido ($N \rightarrow O$).

De acuerdo con una convención usada en la técnica,
 $\begin{array}{c} \{ \\ \{ \end{array} \text{---}$ se usa en fórmulas estructurales de la presente para ilustrar el enlace que es el punto de fijación de la porción o sustituyente al núcleo o estructura de base.

25 Un guión "--" que no está entre dos letras o

símbolos se usa para indicar un punto de fijación para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está fijado a través del átomo de carbono.

El término "sustituido opcionalmente" en referencia
5 a una porción particular del compuesto de la fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente) se refiere a una porción que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo "alquilo sustituido opcionalmente" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define abajo. Se
10 entenderá por aquellos expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no intentan introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente imprácticos, estéricamente no viables y/o inherentemente inestables.

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

Según se usa aquí, el término "alquilo" o "alquilenos" intenta incluir grupos hidrocarburo alifáticos
20 saturados tanto ramificados como de cadena recta que tienen el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo de C_{1-10} " (o alquilenos), intenta incluir grupos alquilo de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 y C_{10} . Además, por ejemplo, "alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ " indica alquilo que tiene 1 a 6
25 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser no

sustituidos o sustituidos de tal manera que uno o más de sus hidrógenos sean reemplazados por otro grupo químico. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e
5 isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

"Alquenilo" o "alquenileno" intenta incluir cadenas de hidrocarburos de configuración ya sea recta o ramificada y
10 que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden presentarse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo de C₂₋₆" (o alquenileno), intenta incluir grupos alquenilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero no están limitados a,
15 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 "alquinileno" intenta incluir cadenas de hidrocarburos de configuración ya sea recta o ramificada y
20 que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden presentarse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo de C₂₋₆" (o alquinileno), intenta incluir grupos alquinilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo
25

y similares.

Un experto en la técnica entenderá que, cuando la designación "CO₂" se use en la presente, esto intenta referirse al grupo $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$.

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

Cuando se hace referencia a un grupo alqueno, alquino, alqueno, alqueno o alquino sustituido,
20 estos grupos son sustituidos con uno a tres sustituyentes como los definidos arriba para grupos alquilo sustituidos.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por alquilo o alquilo sustituido, como se define en la presente. Por ejemplo, el término "alcoxi"
25 incluye el grupo -O-alquilo de 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 uno a cuatro
5 carbonos.

Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluyendo por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, se harán por un experto en la técnica para proporcionar compuestos estables.

10 El término "sustituido", según se usa en la presente, significa que cualquiera uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado es reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no sea excedida. Cuando un sustituyente es oxo, o
15 ceto, (es decir, $=O$) entonces 2 hidrógenos en el átomo son reemplazados. Los sustituyentes ceto no están presentes en porciones aromáticas. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes son nombrados en la estructura central. Por ejemplo, se debe entender que cuando
20 (cicloalquil)alquilo se liste como un sustituyente posible, el punto de fijación de este sustituyente en la estructura central es en la porción alquilo. Los dobles enlaces de anillo, según se usa en la presente, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo,
25 $C=C$, $C=N$ o $N=N$).

Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermediarios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable intenta implicar un
5 compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado de pureza útil, y después de la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos actualmente descritos no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$ o
10 $S(O)H$.

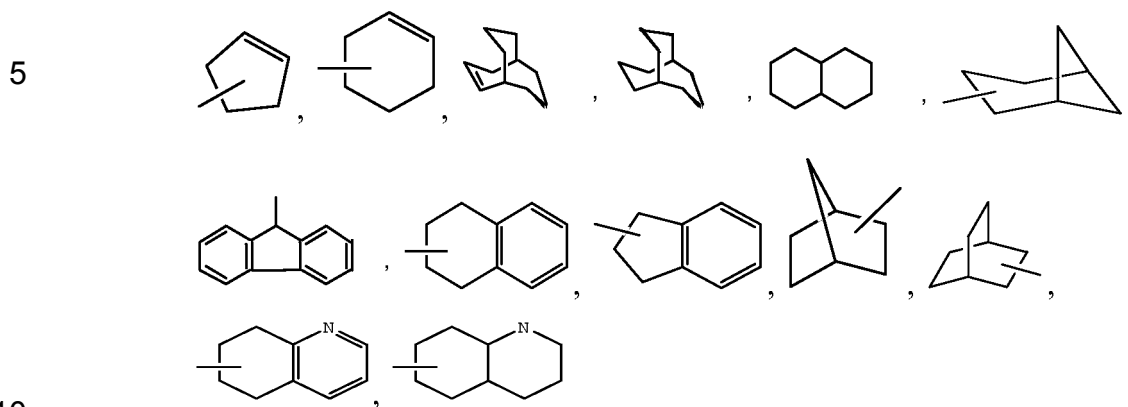
El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o poli-cíclicos. Cicloalquilo de C_{3-7} intenta incluir grupos cicloalquilo de C_3 , C_4 , C_5 , C_6 y C_7 . Un ejemplo de
15 grupos cicloalquilo incluye, pero no está limitado a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. Según se usa aquí, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" intenta significar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros
20 estable 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. Ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo,
25 ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo,

cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, 5 fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo, y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se mostró arriba, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a 10 menos que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando el término se usa "carbociclo", intenta incluir "arilo". Un anillo puenteado se presenta cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. 15 Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se hace notar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo es puenteado, los sustituyentes descritos para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

25 En consecuencia, en los compuestos de la fórmula I,

el término "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclooctilo, etc., así como los siguientes sistemas de anillo:



y similares, los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos en cualesquiera átomos disponibles de los anillo.

Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen



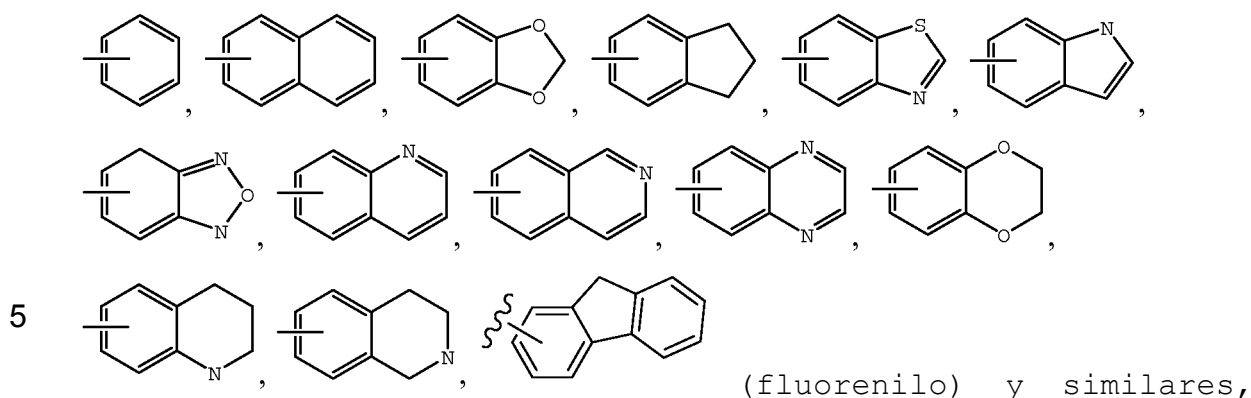
El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

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

20

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

Así, ejemplos de grupos arilo incluyen:



los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo que se prefiere es fenilo sustituido opcionalmente.

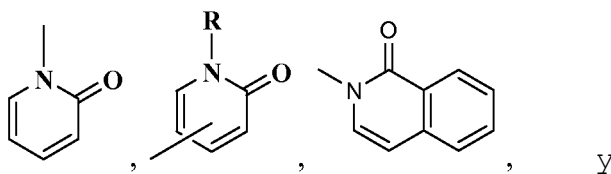
- 10 Los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se pueden usar indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros no sustituidos, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los
- 15 cuales al menos uno de los anillos tiene por lo menos un heteroátomo (O, S o N), el anillo que contiene heteroátomo tiene de preferencia 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo de tal grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o
- 20 azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden
- 25 ser opcionalmente cuaternizados. Los anillos fusionados que

completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados. El grupo heterociclo puede ser fijado en cualquier átomo de nitrógeno o carbono
 5 disponible. Según se usa en la presente, los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclilo" incluyen grupos "heteroarilo", como se define abajo.

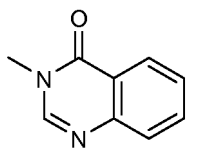
Además de los grupos heteroarilo descritos abajo, ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen
 10 azetidínilo, pirrolidinilo, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isocazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-
 15 piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares. Ejemplos de grupos heterociclo bicíclicos incluyen quinuclidinilo. Grupos heterociclilo monocíclicos

20

adicionales incluyen



25



El término "heteroarilo se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 ó 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros aromáticos sustituidos y no sustituidos los cuales tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, el anillo que contiene heteroátomo tiene de preferencia 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo 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 en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizados. Grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede ser fijado en cualquier átomo de nitrógeno o carbono

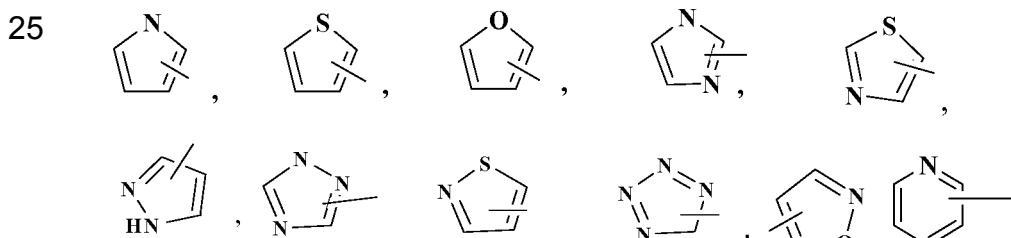
disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si ese anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo es adicionalmente sustituido opcionalmente con =O (oxo).

- 5 Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tidiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, 10 piridazinilo, triazinilo y similares.

- Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 15 bencimidazolilo, benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofuraniilo, cromonilo, coumariniilo, benzopiraniilo, cinnoliniilo, quinoxaliniilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.

- 20 Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantroliniilo, acridiniilo, fenantridiniilo, xantenilo y similares.

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



5

y similares, los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

A menos que se indique lo contrario, cuando se haga
10 referencia a arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo) nombrados específicamente, la referencia
15 intenta incluir anillos que tengan 0 a 3, de preferencia 0 a 2 sustituyentes seleccionados de aquellos indicados arriba para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea adecuado.

El término "carbociclilo" o "carbocíclico" se
20 refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado en el cual todos los átomos de todos los anillos son carbono. Así, el término incluye anillo cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos de anillo, todavía más típicamente 5 o 6 átomos de anillo. Los
25 carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos de anillo, por

ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Ejemplos de carbociclos mono- y bicíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 5 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 ser sustituido en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan de aquellos indicados arriba 10 para grupos cicloalquilo y arilo.

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

Cuando se usa el término "insaturado" en al presente para referirse a un anillo o grupo, el anillo o 15 grupo puede ser completamente insaturado o parcialmente insaturado.

A lo largo de la descripción, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser seleccionados por un experto en el campo para proporcionar porciones estables y 20 compuestos así como compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para elaborar compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en una forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que 25 también estén dentro del alcance de esta invención. A menos

que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto de la invención se entiende que incluye la referencia a la forma libre y a sales del mismo. El término "sales" indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sales" puede incluir zwitteriones (sales interiores), por ejemplo, cuando un compuesto de la fórmula I contenga tanto una porción básica, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, como una porción ácida, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables y no tóxicas), tales como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las cuales el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación, y de esta manera, se contemplan dentro del alcance de la invención. Sales de los compuestos de la fórmula I pueden formarse, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal se precipite o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetatos (tales como aquellos formados con ácido acético o

ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético),
 adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos,
 bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos,
 alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos,
 5 digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos,
 glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos,
 hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico),
 bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno),
 yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos
 10 (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con
 ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinos,
 nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-
 fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos,
 salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos
 15 formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como
 aquellos mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos,
 toluensulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos y
 similares.

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio,
 20 sales de metal alcalino tales como sales sodio, litio y
 potasio; sales de metal alcalinotérreo tales como sales
 calcio y magnesio; sales bario, zinc y aluminio; sales con
 bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como
 trialquilaminas tales como trietilamina, procaína,
 25 dibencilamina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-

dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los

5 grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos), haluros

10 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, hidrogensulfato, metansulfonato, fosfato o nitrato.

15 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que son, dentro del alcance del juicio médico correcto, adecuados para usarse en contacto con el tejido de seres humanos y animales sin toxicidad

20 excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

Según se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los

25 compuestos descritos en donde el compuesto de origen se

purifica al hacer sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del presente compuesto formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, estas sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad

estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo son preferidos. Listas de sales
5 adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), la descripción del cual se incorpora aquí por referencia.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los
10 compuestos de la presente invención, ya sea mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que sean isómeros ópticos a través de la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que sean isómeros ópticos en virtud de la rotación
15 limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Abarca muy particularmente las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tengan la actividad específica. Las formas
20 racémicas pueden ser resueltas por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccional, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos de
25 los métodos convencionales, tales como, por ejemplo,

formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

La presente invención intenta incluir todos los isótopos de átomos que se presenten en los presentes
5 compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A manera 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 isotópicamente
10 marcados de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o por procedimientos análogos a aquellos descritos aquí, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.

15 Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención también son contemplados. El término "profármaco" indica un compuesto que, después de su administración a un sujeto, sufre conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula I, y/o una
20 sal y/o solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar
25 ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirvan como

profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos de la fórmula I *per se*. Estos profármacos se administran de preferencia oralmente toda vez que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la

5 influencia de las enzimas digestivas. Se puede usar administración parenteral cuando el éster *per se* sea activo, o en aquellos casos en los que la hidrólisis ocurra en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la fórmula I incluyen alquilbencilo de C₁₋₆,

10 4-metoxibencilo, indazinilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxycarboniloxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, por ejemplo, metoxycarboniloximetilo o etoxycarboniloximetilo,

15 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 penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden ser preparados mediante técnicas convencionales conocidas en

20 la técnica.

Varias formas de profármaco se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de estos derivados de profármaco véase:

a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier

25 (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, 5 Harwoos Academic Publishers (1991); y

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992), cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia.

Los compuestos de la fórmula I y sales de los
10 mismos pueden existir en su forma tautomérica, en la cual los átomos de hidrógeno son transportados a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas son en consecuencia redispuestos. Se debe entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que
15 existan, están incluidas dentro de la invención. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*.

Se debe entender además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la fórmula I también están dentro del alcance de la presente invención. Los
20 métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan las funciones celulares estimuladas por IL-23 e IFN α , incluyendo transcripción génica. Otro tipo de funciones celulares que
25 pueden ser moduladas por los compuestos de la presente

invención incluyen, pero no están limitadas a, respuestas estimuladas por IL-12.

En consecuencia, los compuestos de la fórmula I tienen utilidad para tratar condiciones asociadas con la modulación de la función de IL-23 o IFN α , y particularmente la inhibición selectiva de la función de IL-23, IL-12 o IFN α , al actuar en Tyk2 para mediar la transducción de señales. Estas condiciones incluyen enfermedades asociadas con IL-23, IL-12, o IFN α en las cuales mecanismos patógenos son mediados por estas citocinas.

Según se usa en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluyen: (a) prevenir o retrasar la ocurrencia del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando este mamífero esté predispuesto al estado de enfermedad pero aún no haya sido diagnosticado como teniéndolo; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una reducción completa o parcial de los síntomas o estado de enfermedad, y/o aliviar, reducir, bajar o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como moduladores de respuestas celulares estimuladas por IL-23, IL-12 e IFN α , los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar enfermedades asociadas con IL-23, IL-12 e IFN α , incluyendo,

pero no limitadas a, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra hospedero, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales

5 como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, nefritis por lupus, lupus eritematoso discoide, psoriasis; enfermedades auto-inflamatorias incluyendo CAPS, TRAPS, FMF, stills de inicio en la adultez, artritis idiopática juvenil de inicio

10 sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes tipo 2, arterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos, tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos

15 proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico y

20 Shigellosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e

25 infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las condiciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas 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 por lupus, lupus eritematoso discoide, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo inflamatorio inducido por endotoxinas, tuberculosis, arterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debido a infección, caquexia secundaria a infección, formación queloide,

formación de tejido cicatrizal, colitis ulcerosa, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y

5 Shigellosis; enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales incluyendo infección de

10 hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad, y herpes; accidente cerebrovascular, isquemia de miocardio, isquemia en ataques cardíacos por embolia, hiposia orgánica [si es que esto es hipoxia],

15 hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, condiciones asociadas con prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. Los métodos de

20 tratamiento preferidos son aquellos en los que la condición se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, métodos de tratamiento preferidos

25 son aquellos en los que la condición se selecciona de lesión

de perfusión de isquemia, incluyendo lesiones de perfusiones por isquemia cerebral que se originan a partir de embolia o lesión de perfusión de isquemia cardiaca que se origina a partir de infarto de miocardio. Otro método de
5 tratamiento preferido es uno en el cual la condición es mieloma múltiple.

Cuando los términos "condición asociada a IL-23, IL-12 e IFN α " o "enfermedad o trastorno asociado a IL-23, IL-12 e IFN α " se usan aquí, cada uno intenta abarcar todas las
10 condiciones identificadas arriba como si se repitiera en longitud, así como cualquier otra condición que sea afectada por IL-23, IL-12 e IFN α .

La presente invención proporciona entonces métodos para tratar tales condiciones, que comprenden administrar al
15 sujeto que lo requiera una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo. "Cantidad terapéuticamente efectiva" intenta incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra sola o en combinación para
20 inhibir la función de IL-23, IL-12 e IFN α y/o tratar enfermedades.

Los métodos para tratar condiciones asociadas con IL-23, IL-12 e IFN α pueden comprender administrar compuestos de la fórmula I solos o en combinación unos con otros y/u
25 otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar tales

condiciones. En consecuencia, "cantidad terapéuticamente efectiva" también intenta incluir una cantidad de la combinación de compuestos reclamada que es efectiva para inhibir la función de IL-23, IL-12 e IFN α y/o tratar

5 enfermedades asociadas con IL-23, IL-12 e IFN α .

Ejemplos de éstos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfostina, fármacos anti-inflamatorios supresores de citocina (CSAIDs), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico

10 y otros inmunosupresores; inhibidores de translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG); fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINEs) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivirales tales como abacavir;

15 agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); anti-maláricos tales como hidroxicloroquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, y

20 rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los anteriores y otros agentes terapéuticos, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en el *Physicians' Desk*

25 *Reference* (PDR) o según se determine de otro modo por

alguien de capacidad ordinaria en la técnica. En los métodos de la presente invención, estos otros agentes terapéuticos pueden ser administrados antes de, simultáneamente con, o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar condiciones asociadas a IL-23, IL-12 e IFN α al inhibir la transducción de señales mediada por Tyk2, incluyendo enfermedades mediadas por IL-23, IL-12 e IFN α como las descritas arriba.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como los descritos arriba y pueden formularse, por ejemplo, al emplear vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizadores, saborizantes, etc.) de acuerdo con las técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica.

En consecuencia, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se

refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con

5 un número de factores muy dentro del alcance de aquellos de capacidad ordinaria en la técnica. Estos incluyen sin limitación el tipo y naturaleza del agente activo que esté siendo formulado; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contenga el agente; la

10 ruta de administración deseada de la composición; y la indicación terapéutica que esté siendo atacada. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una variedad de formas de dosis sólidas y semisólidas. Estos

15 portadores pueden incluir un número de ingredientes y aditivos diferentes aparte del agente activo, estos ingredientes adicionales estando incluidos en la formulación por una variedad de razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc.,

20 bien conocidos por aquellos de capacidad ordinaria en la técnica. Descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, y factores implicados en su selección, se encuentran en una variedad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo,

25 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a edición (1985),

la cual se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados por cualquier medio adecuado para la

5 condición que será tratada, la cual puede depender de la necesidad de un tratamiento específico de sitio o cantidad de fármaco que será suministrada. Se prefiere generalmente la administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel, y un tratamiento sistemático se

10 prefiere para condiciones cancerosas o precancerosas, aunque otros modos de suministro son contemplados. Por ejemplo, los compuestos pueden ser suministrados oralmente, tal como en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas incluyendo

15 jarabes. Tópicamente, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por medio de técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como

20 soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente tal como por spray de inhalación; tópicamente, tal como en forma de una crema o ungüento; rectalmente tal como en forma de supositorios; o liposómicamente. Formulaciones de dosis única que

25 contengan vehículos o diluyentes farmacéuticamente

aceptables no tóxicos pueden ser administradas. Los compuestos pueden ser administrados en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación extendida. Liberación inmediata o liberación extendida puede
5 lograrse con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación extendida, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Ejemplos de composiciones para administración
10 tópica incluyen un portador tópico tal como en PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Ejemplos de composiciones para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen,
15 ácido algínico o alginado de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de viscosidad, y edulcorantes o agentes saborizantes tales como aquellos conocidos en la técnica; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo,
20 celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también se pueden
25 suministrar oralmente por administración sublingual y/o

bucal, por ejemplo, con tabletas moldeadas, comprimidas o liofilizadas. Ejemplos de composiciones pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sucrosa y/o ciclodextrinas. También incluidos en estas formulaciones pueden ser excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a mucosas tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa en sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Lubricantes, deslizantes, saborizantes, agentes colorantes y estabilizadores también pueden ser añadidos para facilidad de fabricación y uso.

Ejemplos de composiciones para administración por aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones que puedan contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para incrementar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en la técnica.

Ejemplos de composiciones para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables

que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes parenteralmente aceptables y no tóxicos, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes
5 dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Ejemplos de composiciones para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por
10 ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicerilo sintéticos o polietilenglicoles, los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

15 La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención puede determinarse por alguien de capacidad ordinaria en la técnica, e incluye ejemplos de cantidades de dosis para un mamífero de aproximadamente 0.05 a 1,000 mg/kg; 1-1,000 mg/kg; 1-50
20 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1,000 mg/kg de peso corporal del compuesto activo al día, que puede administrarse en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación
25 para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá

de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y severidad de la condición particular. Los sujetos preferidos para tratamiento incluyen animales, muy preferiblemente especies de mamíferos tales como humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Así, cuando se usa el término "paciente" en la presente, este término intenta incluir todos los sujetos, muy preferiblemente especies de mamíferos que sean afectadas por la modulación de funciones mediadas por IL-23, IL-12 e IFN α .

15 ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de desplazamiento de sonda

El ensayo de desplazamiento de sonda se lleva a cabo como sigue: en una placa de 385 pocillos, compuestos de prueba junto con proteína marcada con His expresada recombinantemente que corresponde a aminoácidos 575-869 de Tyk2 humana (secuencia mostrada abajo) a 2.5 nM, 40 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]metilsulfonil)benzamida) (preparación descrita abajo) y 80 µg/mL de esferas de ensayo de proximidad por

centelleo con marcados His de cobre (Perkin Elmer, # de catálogo RPNQ0095) en 50 mM de HEPES, pH 7.5, que contiene 100 µg/mL de albúmina de suero bovino y 5% de DMSO se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La cantidad de sonda marcada radioactivamente (preparación descrita abajo) unida a Tyk2 se cuantificó después mediante conteo por centelleo y la inhibición por el compuesto de prueba calculada por comparación con pocillos ya sea sin inhibidor (0% de inhibición) o sin Tyk2 (100% de inhibición). El valor IC₅₀ se define como la concentración de compuesto de prueba requerida para inhibir la unión de la sonda radiomarcada en 50%.

Secuencia de proteínas de Tyk2 marcada con Hig recombinante (575-869):

MGSSHHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN
 VYEGRLPvVEG SGDPEEGKMDDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHHDIA
 LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEHGPLDVWLRRE
 RGHVPMWKM VVAQQLAS AL S YLENK LVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS
 PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWLPE CLPGGANSLS TAMDKWGFGA
 TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHfyQRQHRLPEPSCPQLA TLTSQCLTYE
 PTQRPSFRTI LRDLTRL.

La preparación de 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]metilsulfonil)benzamida, se llevó a cabo como se

describe abajo:

Ácido 2-([³H]metilsulfonil)benzoico: ácido 2-mercaptobenzoico (2.3 mg, 0.015 mmol) y carbonato de cesio (2 mg, 0.006 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 5 mL. El matraz se fijó a una línea de vacío de vidrio con puertos y se introdujo DMF anhidra (0.5 mL) con agitación magnética. Una ampula de yoduro de metilo tritiado (200 mCi, Perkin-Elmer lote 3643419) se añadió a un matraz de reacción y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Análisis HPLC en proceso con detección radiométrica indicó 80% de conversión en el producto deseado mediante comparación con estándar auténtico. Sin purificación, el producto bruto se hizo reaccionar con mCPBA (10 mg, 0.058 mmol) pre-disuelto en CH₂Cl₂ (1 mL) a temperatura ambiente con agitación. La reacción se agitó durante 7 horas y se añadió más mCPBA (10 mg, 0.058 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 24 horas y el análisis HPLC indicó conversión de 35-40% en el producto de sulfonato deseado. El producto bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Luna 5 µm C18 (10x250 cm); A: MeOH/H₂O=15/85 (0.1% de TFA); B: MeOH; 270 nm; 0-8 min 0% de B 1 ml/min; 8-10 min 0% B 1-3 ml/min; 10-55 min 0% B 3 ml/min; 55-65 min 0-10% B 3 ml/min; 65-75 min 10-50% B 3 ml/min; 75-80 min 50-100% B 3 ml/min) para dar 81 mCi

(40% de rendimiento radioquímico) de producto ácido 2-
 ([³H]metilsulfonil)benzoico identificado por su co-
 elución de HPLC con un estándar auténtico. La pureza
 radioquímica se midió por HPLC para ser 99% (Luna 5 μ C18
 5 (4.6 x 150 cm); A: H₂O (0.1% de TFA); B: MeOH; 1.2
 ml/min; 270 nm; 0-10 min 20% de B; 10-15 min 20-100% de
 B; 15-25 min 100% de B. El producto se disolvió en
 acetonitrilo anhidro para dar una actividad de solución
 final de 5.8 mCi/mL.

10 (R)-N-(1-(3-(8-Metil-5-(metilamino)-8H-imidazo[4,5-
 d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-
 ([³H]metilsulfonil)benzamida: Una solución de ácido 2-
 ([³H]metilsulfonil)benzoico (23.2 mCi) en acetonitrilo se
 añadió a un matraz de fondo redondo de 5 mL que luego se fijó
 15 a una línea de vacío y se evaporó cuidadosamente hasta la
 sequedad. (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 WO 2004/106293 y Dyckman et al., *Bioorganic
 and Medicinal Chemistry Letteres*, 383-386 (2011)) (1.1 mg,
 20 0.0033 mmol) y PyBOP (2 mg, 0.0053 mmol) disueltos en DMF
 anhidra (1.5 mL) fueron añadidos al matraz seguidos por N,N-
 diisopropiletilamina (0.010 mL). La solución clara resultante
 se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Análisis
 HPLC (Luna 5 μ C18 (4.6 x 150 cm); A; H₂O (0.1% de TFA); B:
 25 MeOH; 1.2 ml/min; 335 nm; 0-20 min 50% de B; 20-25 min 50-

100% de B; 25-30 min 100% de B) indicó aproximadamente una compresión del 20% en el producto deseado mediante comparación del tempo de retención con una muestra de (*R*)-*N*-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-
5 b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-(metilsulfonil)benzamida no radiomarcada. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Luna 5 μ C18 (10 x 250 cm); A: MeOH/H₂O = 50/50 (0.1% de TFA); B: MeOH; 335 nm; 0-40 min 0% de B 3 ml/min; 40-45 min 0-100% de B 3 ml/min). La rutina
10 de purificación se llevó a cabo una segunda vez para producir un total de 1.7 mCi (7% de rendimiento radioquímico) del producto deseado en pureza radioquímica de 99.9%. El análisis espectral de masas del producto tritiado (*m/z* *M*+*H* 527.33) se usó para establecer la actividad específica a 80.6
15 Ci/mmol.

Ensayo de células T Kit225

Células T Kit225 con un reportero de luciferasa dependiente de STAT integrado establemente fueron colocadas en placas de RPMI (Gibco) que contenía 10% de FBS inactivado
20 con calor (Gibco) y 100 U/mL de PenStrep (Gibco). Las células fueron luego estimuladas ya sea con 20 ng/mL de IL-23 recombinante humana o 200 U/mL de IFN α recombinante humano (PBL InterferonSource) durante 5-6 horas. La expresión de luciferasa se midió usando el sistema de ensayo de Luciferasa
25 STEADY-GLO® (Promega) de acuerdo con las instrucciones del

fabricante. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con pocillos de control sin inhibidor para 0% de inhibición y pocillos de control no estimulados para 100% de inhibición. Se generaron curvas de respuesta a dosis para

5 determinar la concentración requerida para inhibir 50% de respuesta celular (IC_{50}) como se deriva por análisis de regresión no lineal.

Datos de ensayo

10

15

20

Ejemplo	Datos de desplazamiento de sonda (EC_{50} , μM)	Reportero Kit225 de IL-23, LE (IC_{50} , μM)	Reportero Kit225 de IFNa, LE (IC_{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

25

Ejemplo	Datos de desplazamiento de sonda (EC_{50} , μM)	Reportero Kit225 de IL-23, LE (IC_{50} , μM)	Reportero Kit225 de IFNa, LE (IC_{50} , μM)
14	0.17	3.15	0.87
15	0.25	0.60	0.24

5

10

15

20

25

Ejemplo	Datos de desplazamiento de sonda (EC ₅₀ , µM)	Reportero Kit225 de IL-23, LE (IC ₅₀ , µM)	Reportero Kit225 de IFNa, LE (IC ₅₀ , µM)
39	0.02	0.08	0.16
40	0.067-0.2	0.17	0.16

5

10

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

15

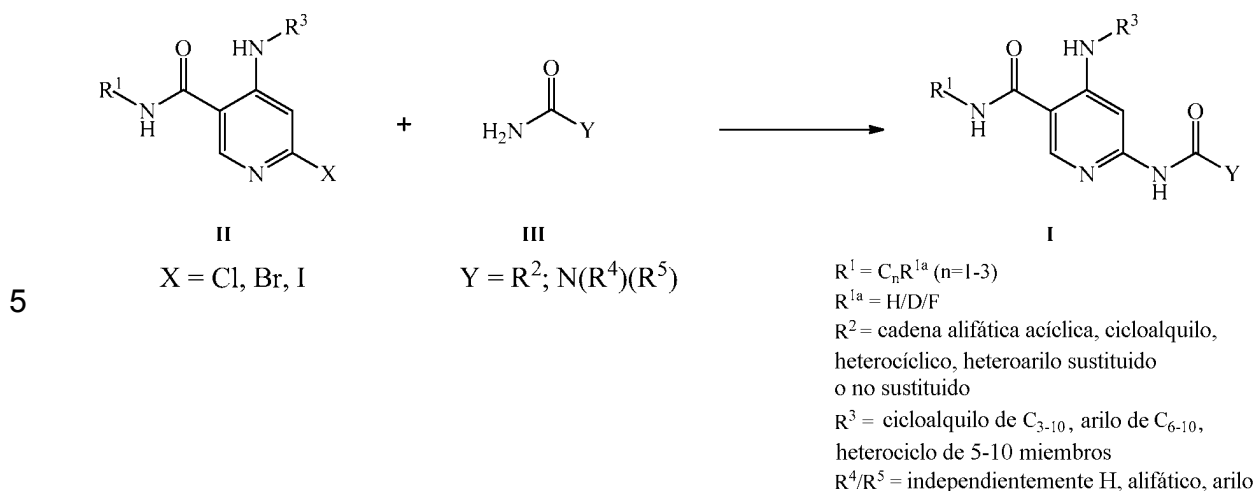
20

25

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados por varios métodos disponibles para aquellos expertos en la técnica de química orgánica. Los esquemas de reacción sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen abajo. Estos esquemas de reacción son ilustrativos y no intentan limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para preparar los compuestos descritos aquí. Diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. Además, las diferentes etapas en la síntesis pueden llevarse a cabo en una secuencia alternativa con el fin de dar el compuesto o compuestos deseados. Ejemplos de

compuestos de la presente invención preparados por métodos descritos en los esquemas de reacción generales se dan en la sección de preparaciones y ejemplos establecida en la presente abajo. Varios de
5 los compuestos descritos fueron quirales, algunos fueron preparados con mezclas racémicas, mientras que otros fueron preparados como un solo enantiómero. En cada caso la preparación de los ejemplos homoquirales, o la preparación del enantiómero
10 opuesto, se puede llevar a cabo por técnicas conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, compuestos homoquirales pueden prepararse por separación de productos racémicos mediante HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los
15 compuestos ejemplares pueden prepararse por métodos conocidos por dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero no están limitados a, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermediarios racémicos que
20 sirven para controlar la diastereoselectividad de transformaciones, proporcionando productos enantio-enriquecidos después del corte del auxiliar quiral.

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



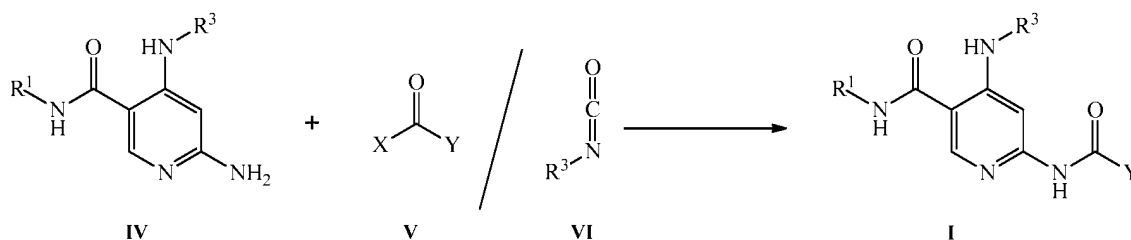
El esquema de reacción 1 ilustra la preparación de compuestos del título de la invención (**I**) a partir de halopiridinas intermedias (**II**) y amida/urea (**III**). Este acoplamiento puede verse afectado por muchas de las maneras conocidas para lograr el desplazamiento de 2-halo-piridinas por tales grupos. Esto incluye, pero no está limitado a, la *N*-arilación de amidas catalizada por paladio. Una variedad de fuentes de paladio puede usarse para afectar el acoplamiento incluyendo tales sales de paladio(**II**) (por ejemplo, diacetato de paladio) así como paladio neutro (tal como tetrakis trifenilfosfina paladio o tris(dibencilidenacetona)dipaladio). Un gran número de ligandos catalizadores son adecuados para esta transformación incluyendo bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (BrettPhos) y muchos otros con los que aquellos versados en la química sintética están familiarizados (véase

Surry, D.S. et al., XXXVII. *Chem. Sci.*, 2:27-50 (2011)). Se puede emplear una variedad de bases (tales como carbonato de potasio, *terc*-butóxido de sodio, carbonato de cesio y similares) así como un número de solventes (tales como 1,4-
 5 dioxano, tolueno y dimetilacetamida y similares). Como alternativa, una 6-amino-nicotinamida (**IV**) puede acoplarse con un derivado de carboxilato (**V**) o isocianato (**VI**) para hacer **I** (esquema de reacción 2). El acoplamiento de **IV** a **V** para producir **I** puede lograrse por muchas de las formas
 10 miríadas conocidas para preparar carboxamidas. Por ejemplo, la condensación de ácido (**V**, X = OH) con amina (**IV**) puede llevarse a cabo por tratamiento de **V** con un reactivo de activación, tal como una carbodiimida hidrosoluble (EDC), en presencia de un N-hidroxi triazol (HOAt o HOBt, o similar) y
 15 amina (**IV**) en presencia de base (de preferencia trietilamina, diisopropiletilamina, o similares) en un solvente aprótico polar adecuado (N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, o similares). Reactivos de combinación alternativos, reactivos que combinen un reactivo de
 20 activación 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) puede usarse en presencia de una base. Como alternativa, la condensación del
 25 haluro de acilo (**V**, X = F, Cl) o isocianato (**VI**) con la amina

IV (llevada a cabo típicamente en presencia de una base tal como piridina o trietilamina en un solvente aprótico) puede proporcionar entonces el producto **I** deseado.

Esquema de reacción 2. Acoplamiento de amino-nicotinamida **IV**

5

con **V**/**VI**

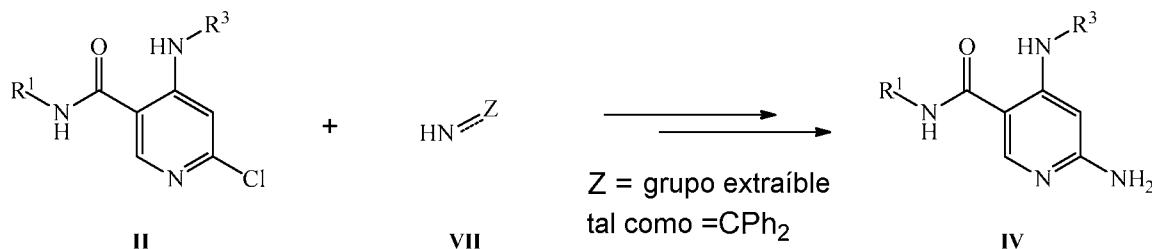
10

X = Cl, F, OH

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

VII

15



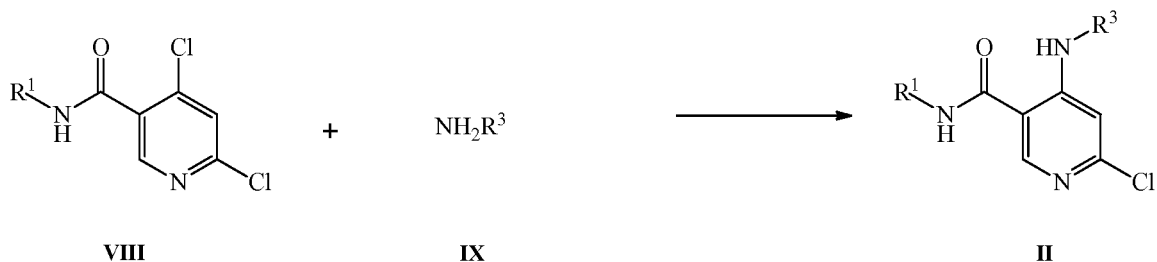
20

El esquema de reacción 3 ilustra la síntesis de 6-amino-nicotinamida **IV**. Esto se logra tradicionalmente usando un procedimiento de dos etapas, mediante el cual un equivalente de amoníaco se acopla con el cloruro y después en una etapa separada el grupo protector o activador se elimina para revelar la amina primaria, aunque acoplamientos directos nuevos de amoníaco se estén desarrollando (véase por ejemplo: Lundgren, R.J. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49:4071-4074 (2010)). Una variedad de estrategias de varias etapas para

25

instalar un grupo $-NH_2$ se conocen aunque la mayoría emplean acoplamiento cruzado catalizado con paladio y una amina protegida. Estas condiciones comúnmente emplean grupos tales como benzofenona imina como la fuente de amoniaco (véase: 5 Wolfe, J.P. et al., *tetrahedron Lett.*, 38:6367-6370 (1997)) aunque se pueden usar numerosas otras aminas incluyendo 4-metoxibencilamina (acoplada de una manera análoga al esquema de reacción 1 y eliminada en presencia de un ácido aprótico en un solvente polar).

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

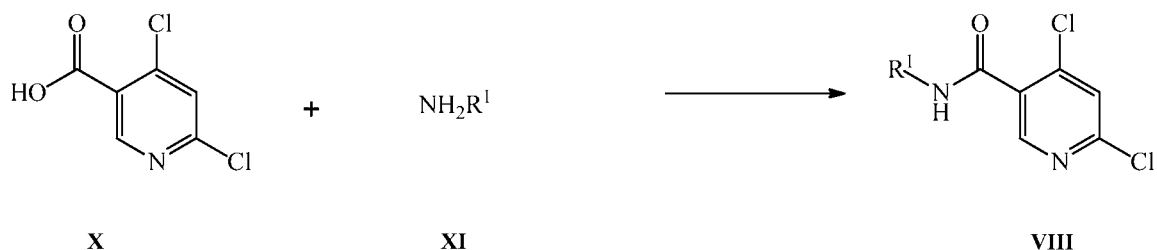


- 15 **VIII** **IX** **II**
- El esquema de reacción 4 ilustra el desplazamiento selectivo del grupo 4-cloro de **VIII** por la amina **IX** para proporcionar el intermediario **II**. El desplazamiento del dihaluro es muy comúnmente 20 logrado en presencia de una base, tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio o *N,N*-diisopropiletilamina o relacionados, pero también es concebible que podría lograrse bajo condiciones térmicas elevadas en ausencia de un catalizador, o en 25 presencia de un catalizador de ácido. En todos los

casos un número de solventes son adecuados, incluyendo tetrahidrofurano, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona. Debido a la reactividad incrementada de la posición 4 con respecto a la posición 6 de la 4,6-dicloronicotinamida es razonable asumir que estrategias alternativas también podrían contemplarse por alguien experto en la técnica de síntesis química.

Esquema de reacción 5. Acoplamiento de ácido

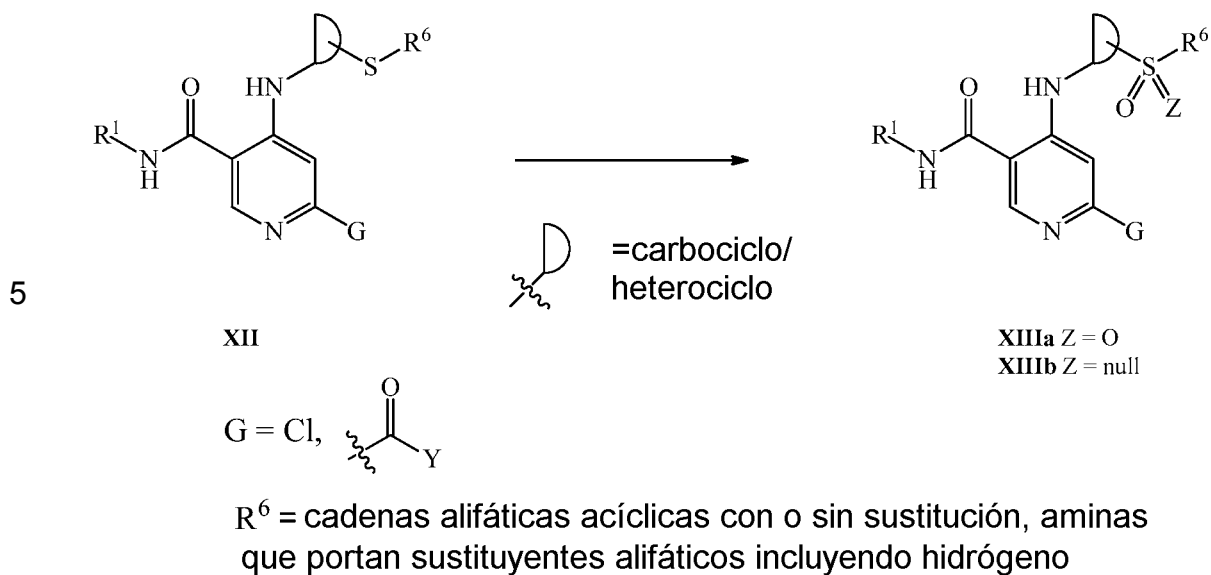
carboxílico **X** con amina **XI**



El esquema de reacción 5 ilustra la preparación del intermediario **VIII** a partir de ácido carboxílico **X** disponible comercialmente (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 la miríada de formas conocidas para preparar carboxamidas por la condensación deshidratante de ácidos carboxílicos y aminas. Por ejemplo, la condensación del ácido **X** con amina (NH_2R_1 , **XI**, en donde para estos propósitos R_1

está limitado a CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 y CD_2CD_3) se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de **X** con un reactivo de activación, tal como carbodiimida hidrosoluble (EDC), en presencia de un N-
5 hidroxitriazol (HOAt o HOBT, o similar) y amina en presencia de base (de preferencia trietilamina, diisopropiletilamina, o similares) en un solvente aprótico polar adecuado (N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, o similar). Reactivos
10 de combinación alternativos, tales como HATU o BOP pueden usarse en presencia de una base. El ácido carboxílico **X** también puede convertirse en un cloruro de ácido mediante tratamiento con un agente clorante adecuado (cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o
15 similares). De manera similar, **X** puede convertirse en un fluoruro de acilo después de la exposición a un agente fluorante (tal como fluoruro cianúrico). La condensación del haluro de acilo (cloruro o fluoruro) con la amina **XI** (llevado a cabo típicamente en
20 presencia de una base tal como piridina o trietilamina en un solvente aprótico) se puede entonces proporcionar la amida **VIII**.

Esquema de reacción 6. Oxidación de los sulfuros colgantes



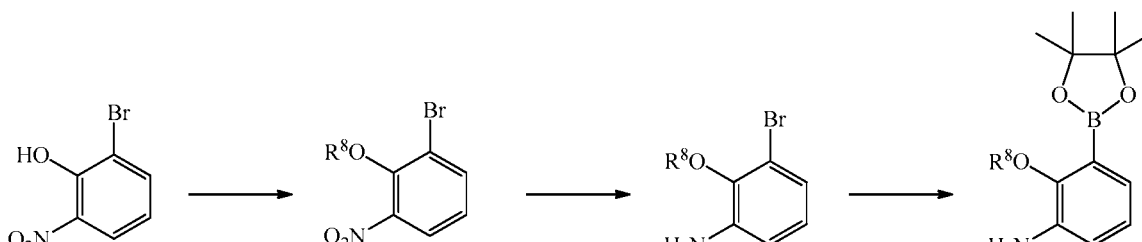
10 El esquema de reacción 6 ilustra cómo los sulfuros colgantes pueden oxidarse a sulfonas o sulfóxidos correspondientes y, aunque no se ilustre, también es posible llevar a cabo estas oxidaciones en **II** y después funcionalizar en la posición C6 como se muestra en el esquema de reacción

15 1. El sulfuro (**XII**) puede oxidarse a la sulfona (**XIIIa**) usando un oxidante tal como tungstato de sodio o ácido 3-cloroperbenzoico en un solvente orgánico tal como diclorometano o ácido acético. La oxidación parcial de los sulfóxidos (**XIIIb**) requiere generalmente condiciones más

20 leves tales como peróxido de hidrógeno en ácido acético; sin embargo, es posible usar las mismas condiciones que cuando se desee la sulfona si se inactiva la reacción en el momento adecuado.

Esquema de reacción 7. Síntesis de anilinas **IX**

25

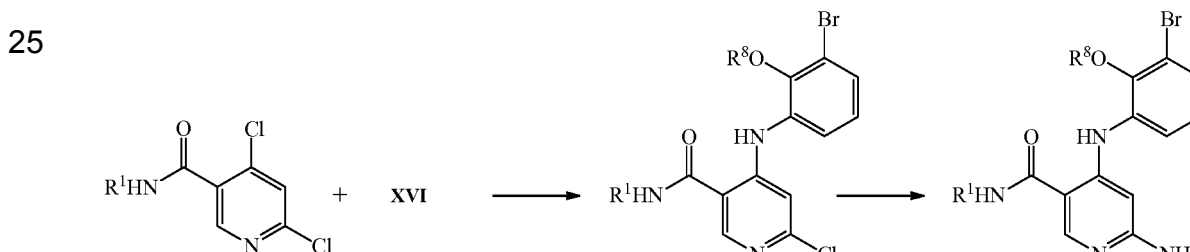


5

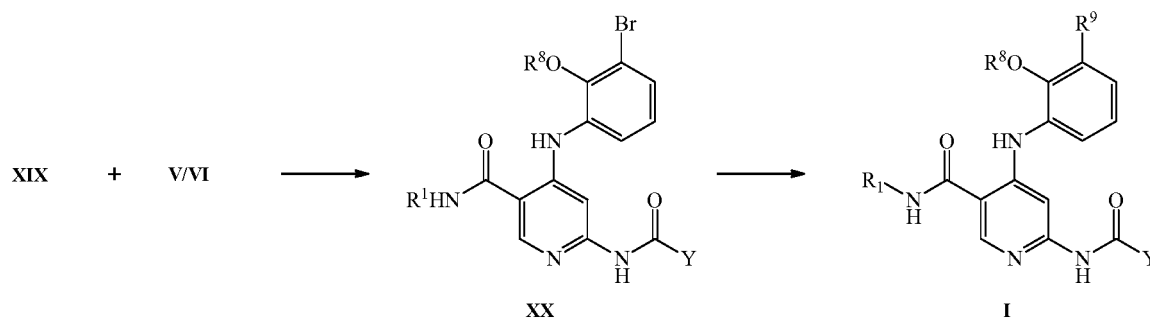
Un gran número de anilinas que fueron empleadas
10 en el esquema de reacción 4 están disponibles
comercialmente; sin embargo, algunas no. Una estrategia
para la síntesis de muchas anilinas no disponibles
comercialmente se describe en el esquema de reacción 7.
El **XIV** disponible comercialmente puede convertirse en el
15 éter **XV** usando la síntesis de éter de Williamson. La
formación de éter de 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
de potasio, hidruro de sodio, trietilamina o cualquier
20 número de otros, seguido por la adición de un electrófilo
compatible, tal como un grupo funcional alifático,
bencílico o alílico que incorpora un grupo saliente, más
comúnmente un haluro, pero también son compatibles
mesilatos/tosilatos y otros grupos. La reacción se lleva
25 a cabo típicamente en un solvente aprótico polar tal como

tetrahidroufrano o dimetilformamida. El grupo nitro de **XI** es luego reducido a la amina (**XVI**) usando un catalizador heterogéneo tal como paladio, zinc o hierro y una fuente de hidrógeno tal como hidrógeno (gas), cloruro de amonio o ácido clorhídrico, estas reacciones se llevan a cabo típicamente en solventes alcohólicos. La borilación del bromuro de arilo puede lograrse usando catálisis de paladio (véase Ishiyama, T. et al., *J. Org. Chem.*, 60:7508 (1995)); sin embargo, el intercambio de halógenos de metal seguido por la reacción con borano electrófilo es otro enfoque común. Elk éster borónico (**XVII**) puede acoplarse mediante acoplamiento de Suzuki a una amplia variedad de haluros de arilo y heteroarilo usando un número de catalizadores diferentes, ligandos, bases y solventes. Una combinación de reactivos común es cloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio, como el catalizador, fosfato de potasio tribásico (en agua), como la base, haciendo reaccionar con un bromuro de arilo usando dioxano como el solvente; 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 Miyaoura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457-2483 (1995).

Esquema de reacción 8. Preparación alternativa de **I**



5



10

El esquema de reacción 8 ilustra un medio mediante el cual diversidad en el R⁹ (**I**) puede introducirse al final de la secuencia sintética. En esta estrategia **VIII** y **XVI** pueden acoplarse siguiendo los mismos procedimientos que los descritos en el esquema de reacción 4. El intermediario **XVIII** puede convertirse en la amina primaria

15

mediante la adición de una amina protegida (ya sea a través de condiciones de N-arilación catalizada con paladio térmicas o selectivas) seguidas por desprotección, por ejemplo, 4-metoxifenil)metanamina puede introducirse bajo condiciones estrictamente térmicas seguidas por desprotección con un ácido prótico

20

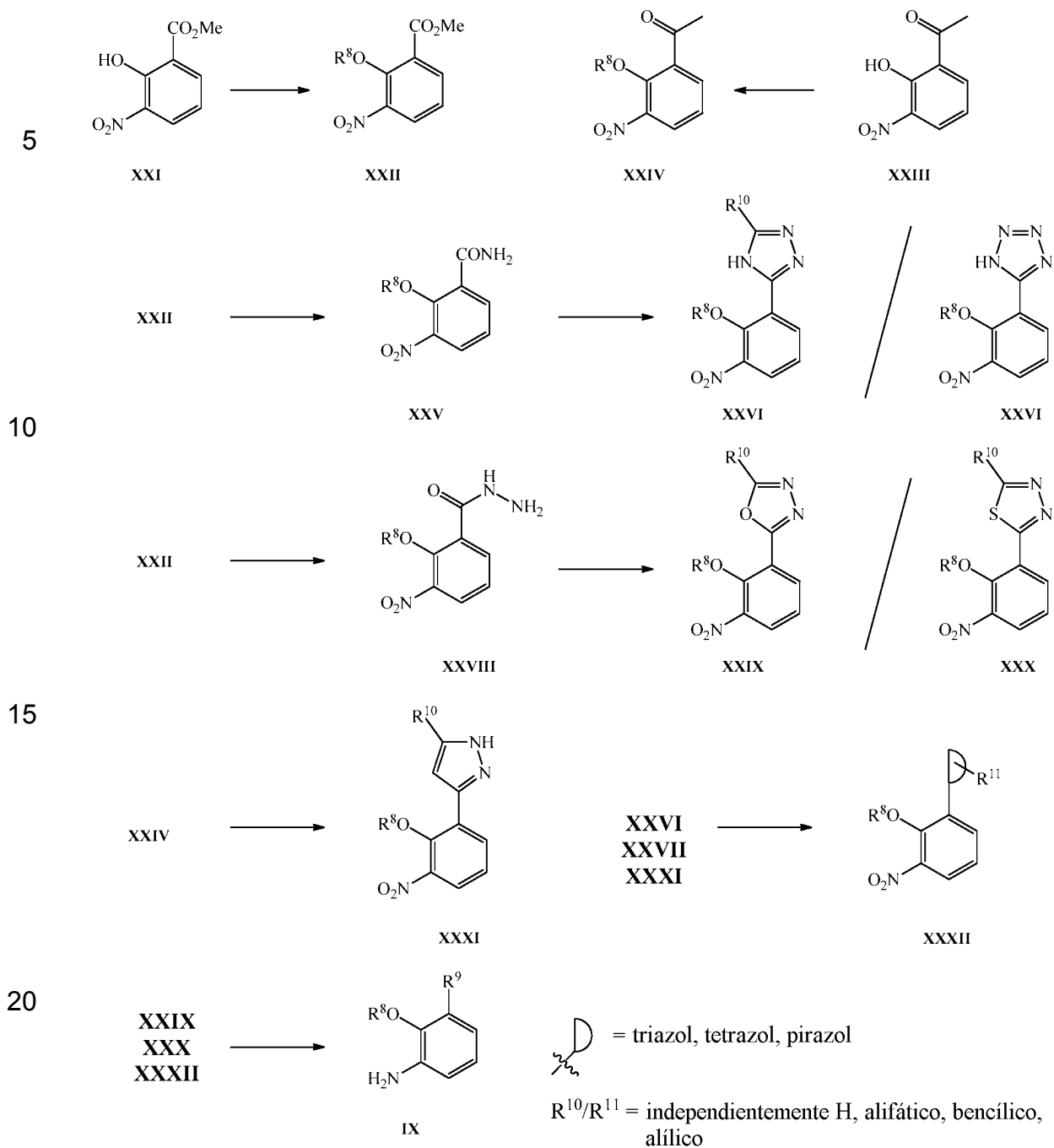
(tal como ácido trifluoroacético) para proporcionar **XIX**. La adición de **V/VI** a la amina libre puede lograrse usando las mismas técnicas que las descritas en el esquema de reacción 2. La conversión en **I** puede lograrse usando la reacción de acoplamiento de Suzuki como se describió en el esquema de reacción 7, así como otras estrategias de acoplamiento

25

cruzado tales como acoplamientos cruzados de Stille y Negishi (véase:

Stanforth, S.P., *Tetrahedron.*, 54:263-303 (1998)).

Esquema de reacción 9. Síntesis alternativa de anilinas **IX**



El esquema de reacción 9 ilustra la manera en la

25 que algunos de los heterociclos pueden ser construidos

directamente fuera de la funcionalidad carbonilo para llegar a las anilinas 9 sin el uso de una reacción de acoplamiento catalizada con metales de transición. El **XXI** disponible comercialmente puede convertirse en el éter **XXII** a través de

5 las técnicas descritas en el esquema de reacción 7, de manera similar **XXIII** puede convertirse en **XXIV**. **XXII** Puede convertirse en la amida **XXV** usando directamente amoniaco e hidróxido de amonio en metanol, o mediante saponificación, lograda usando una base acuosa con un co-solvente orgánico

10 polar como tetrahidrofurano y un co-solvente de alcohol como metanol, y formación de amida (descrita en el esquema de reacción 5. La amida **XXV** puede convertirse en un triazol a través de la formación de la amidina usando reactivos tales como dimetilacetal de N,N-dimetilacetamida o dimetilacetal de

15 N,N-dimetilformamida seguida por exposición a hidrazina en presencia de ácido acético. Como alternativa, el tetrazol **XXVII** puede prepararse a partir de **XXV** mediante reacción con triazidoclorosilano (generado *in situ* a partir de tetraclorosilano y azida de sodio, véase: El-Ahl, A-A.S. et

20 al., *Tetrahedron Lett.*, 38:1257-1260 (1997)). La hidrazida **XXVIII** puede convertirse en el oxadiazol a través de una reacción de condensación con un ortoformiato u ortoacetato bajo condiciones catalizadas con ácido o térmicas, usando comúnmente el ortoformiato/ortoacetato como el solvente.

25 Como alternativa, la variante aceto de la hidrazida **XXVIII**

puede convertirse en el tiazol mediante exposición a un reactivo sulfonante tal como un reactivo de Lawesson y después condensación bajo condiciones térmicas, típicamente en solvente aprótico polar tal como dioxano. La cetona **XXIV**

5 puede convertirse en el pirazol **XXXI** mediante condensación con dimetilacetal de N,N-dimetilacetamida o dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (o relacionados) seguida por reacción con hidrazina en presencia de ácido acético. En los casos de **XXVI**, **XXVII** y **XXXI** el heterociclo puede hacerse reaccionar

10 más con un electrófilo tal como órgano-haluros, epóxidos o especies carbonilo activadas (bajo condiciones básicas) usando una base inorgánica tal como carbonato de potasio, una amina terciaria tal como trietilamina, o una base fuerte tal como hidruro de sodio) o con éteres vinílicos tales como

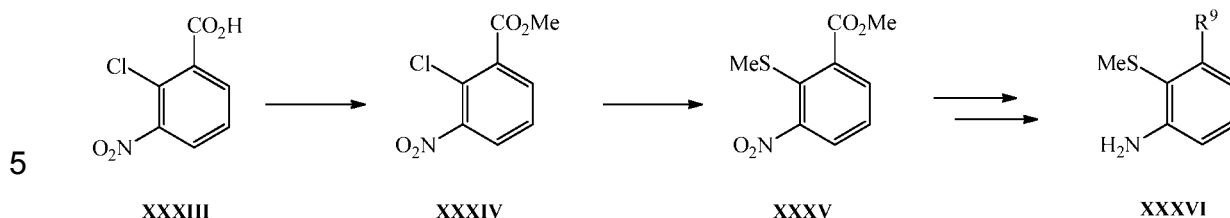
15 etoxieteno (bajo condiciones ácidas). Otros electrófilos tales como haluros de sililo podrían ser también exitosos al igual que potencialmente una N-arilación catalizada con paladio selectiva. Finalmente los compuestos nitro pueden convertirse en la anilina 9 a través de la reducción usando

20 condiciones similares a las descritas en el esquema de reacción 7. Esta lista va más allá de una recolección detallada de los heterociclos disponibles a partir de manipulaciones de grupos funcionales comunes de porciones carbonilo y sus derivados (tales como cianuros) véase: Caron,

25 S., *Practical Synthetic Organic Chemistry*, 609-647 (2011) y

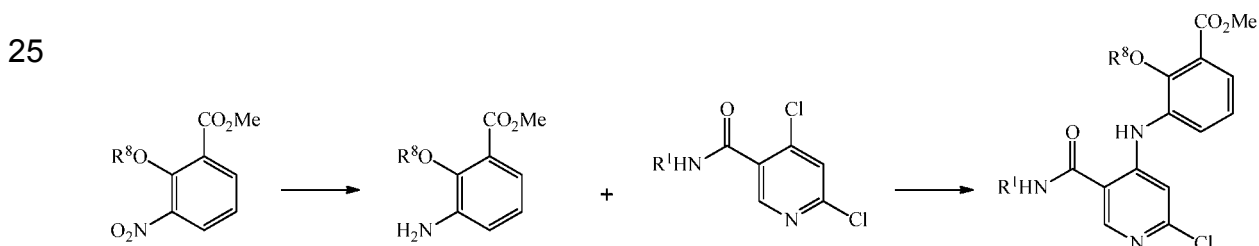
referencias ahí.

Esquema de reacción 10. Síntesis de tioanilinas **XXXVI**



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

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



5

10

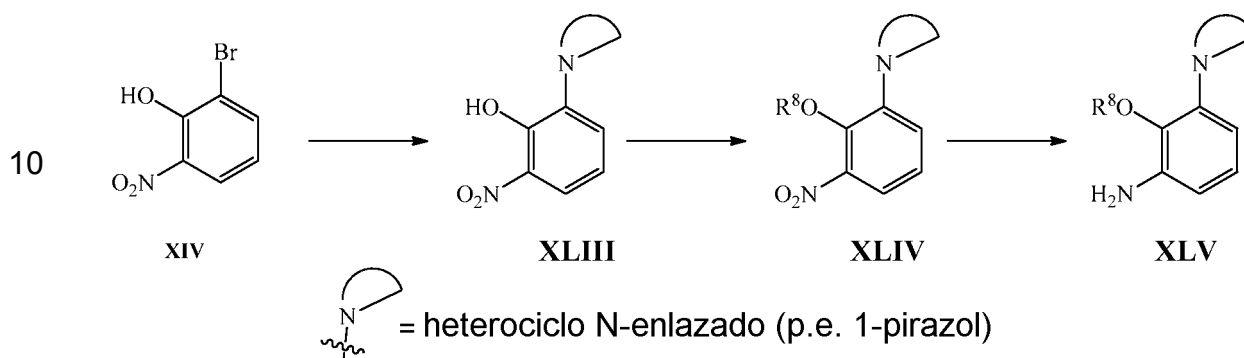
15 El esquema de reacción 11 ilustra otra forma del
compuesto final **I**. En esta estrategia, la anilina **XXXVII**
(hecha a través de reducción del compuesto nitro **XXII** por
analogía del esquema de reacción 7) se añade al dicloruro
VIII usando las técnicas del esquema de reacción 4. La
20 conversión en **XXXIX** puede lograrse usando las mismas técnicas
que las descritas en el esquema de reacción 1. La
saponificación del éster metílico (**XXXIX**) para proporcionar
el ácido **XL** se logra típicamente bajo condiciones acuosas
empleando una base hidrosoluble fuerte tal como hidróxido de
25 potasio, litio o sodio usando tetrahidrofurano y un co-

solvente de alcohol. El ácido **XL** puede convertirse en varios heterociclos usando las técnicas descritas en el esquema de reacción 9, o se puede acoplar con una amina para generar la amida **XLII** como el producto final como se describe en el

5 esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 12. Síntesis de anilinas **XLV** (variante de

IX)



El esquema de reacción 12 ilustra otra variante de

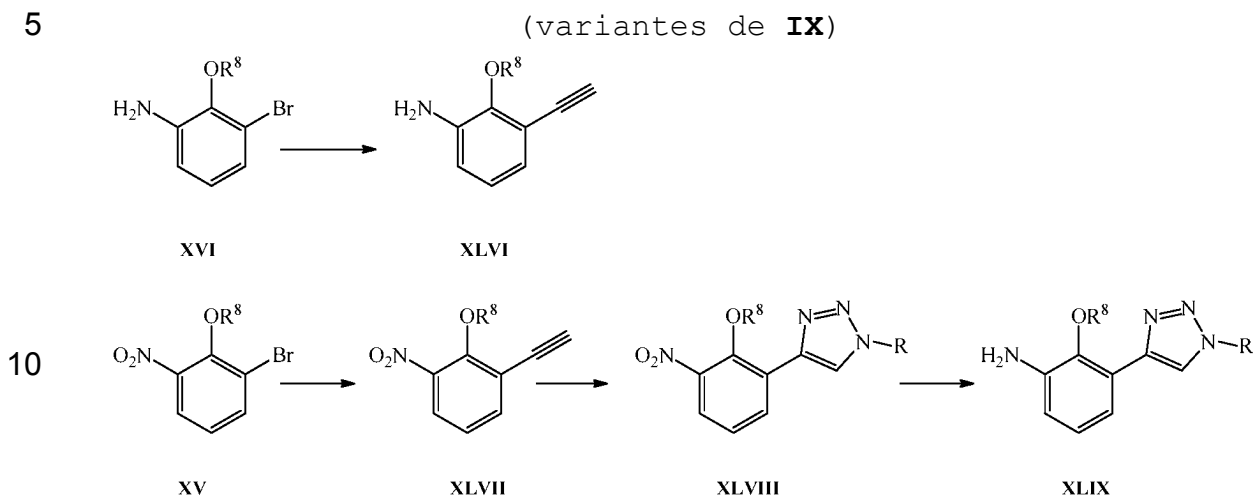
15 **IX**, en donde la anilina ha sido sustituida con un heterociclo a través de un enlace carbono-nitrógeno. Iniciando a partir de **XIV** disponible comercialmente, se puede usar una condensación de Ullman (para una revisión reciente véase: Mannier, F. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48:6954-6971

20 (2009)). Esta reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de una sal cobre (tal como óxido de cobre(I)), una base inorgánica (tal como carbonato de cesio) y comúnmente un ligando (aunque algunos solventes tales como DMF pueden adoptar el papel del ligando). El fenol **XLIII** puede

25 convertirse en el éter **XLIV** usando las condiciones de éter de

Williamson como las descritas en el esquema de reacción 7. La conversión en la anilina (**XLV**) se logra por reducción del grupo nitro como se describió en el esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 13. Síntesis de anilinas **XLVI** y **XLIX**

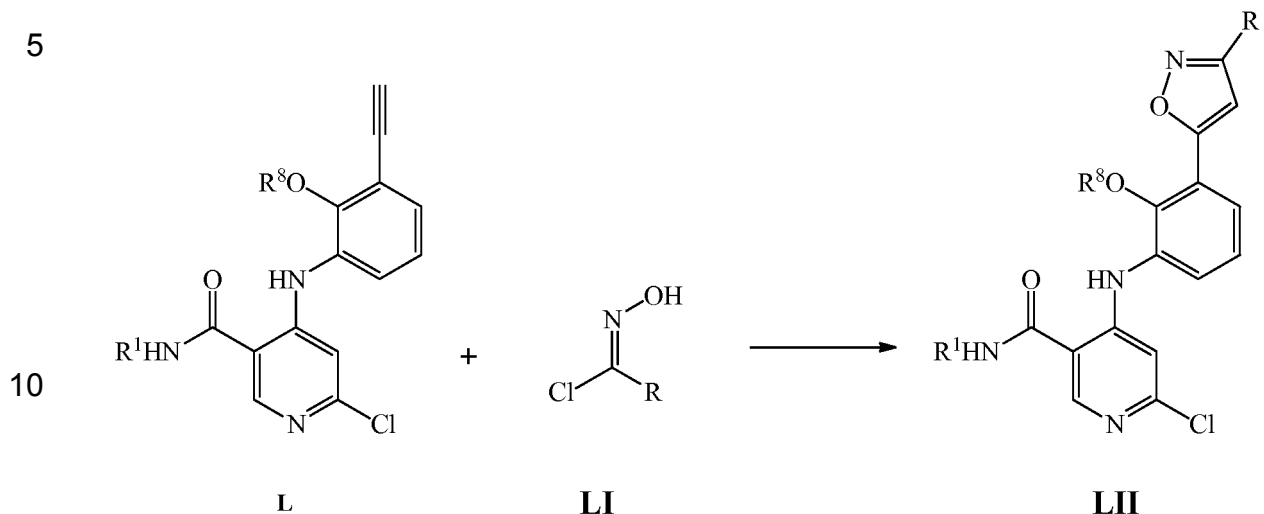


El esquema de reacción 13 describe la síntesis de anilinas **XLVI** y **XLIX**. Se puede usar acoplamiento de Sonogashira de **XXVIII/XV** con etiniltrimetilsilano seguida por remoción del grupo sililo usando una base leve (tal como carbonato de potasio en un solvente aprótico tal como metanol) o una fuente de fluoruro (tal como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de potasio) para proporcionar los alquinos terminales **XLVI** y **XLVII**. El acoplamiento de Sonogashira se lleva a cabo usando un catalizador de paladio (tal como tetrakis trifenilfosfina paladio), un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre (I), y una base (típicamente una base de amina tal como trietilamina o diisopropilamina) usando ya sea la base como el solvente o un

solvente polar tal como dimetilformamida; sin embargo, se ha llevado a cabo una gran cantidad de trabajo en hacer la reacción con diferentes ligandos y aditivos e incluso en ausencia de los 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 describió en el esquema de reacción 4 y luego convertirse en el ligando objetivo **I** como se describió en el esquema de reacción 1 o elaborarse más usando las técnicas descritas para **XLVIII** (por seguir). **XLVII** Puede convertirse en el 1,2,3-triazol usando la cicloadición de Huisgen (o "química click"). Esta reacción se lleva a cabo entre un alquino y una azida usando un catalizador de cobre (comúnmente sulfato de cobre (II)), un agente reductor (tal como ascorbato de sodio, la reacción se puede llevar a cabo en un número de solventes/co-solventes incluyendo agua, alcohol *terc*-butilico, tetrahidrofurano y tolueno. Se ha llevado a cabo una gran cantidad de trabajo al describir 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 lleva a cabo con un grupo extraíble tal como pivalato de metilo esto puede eliminarse y el triazol alquilarse como se describió en el esquema de reacción 9. De otra manera el grupo nitro puede reducirse

como se describió en el esquema de reacción 7 y **XLIX** puede llevarse más adelante a reaccionar con **VIII** como se describió en el esquema de reacción 4.

Esquema de reacción 14. Síntesis de **LII**

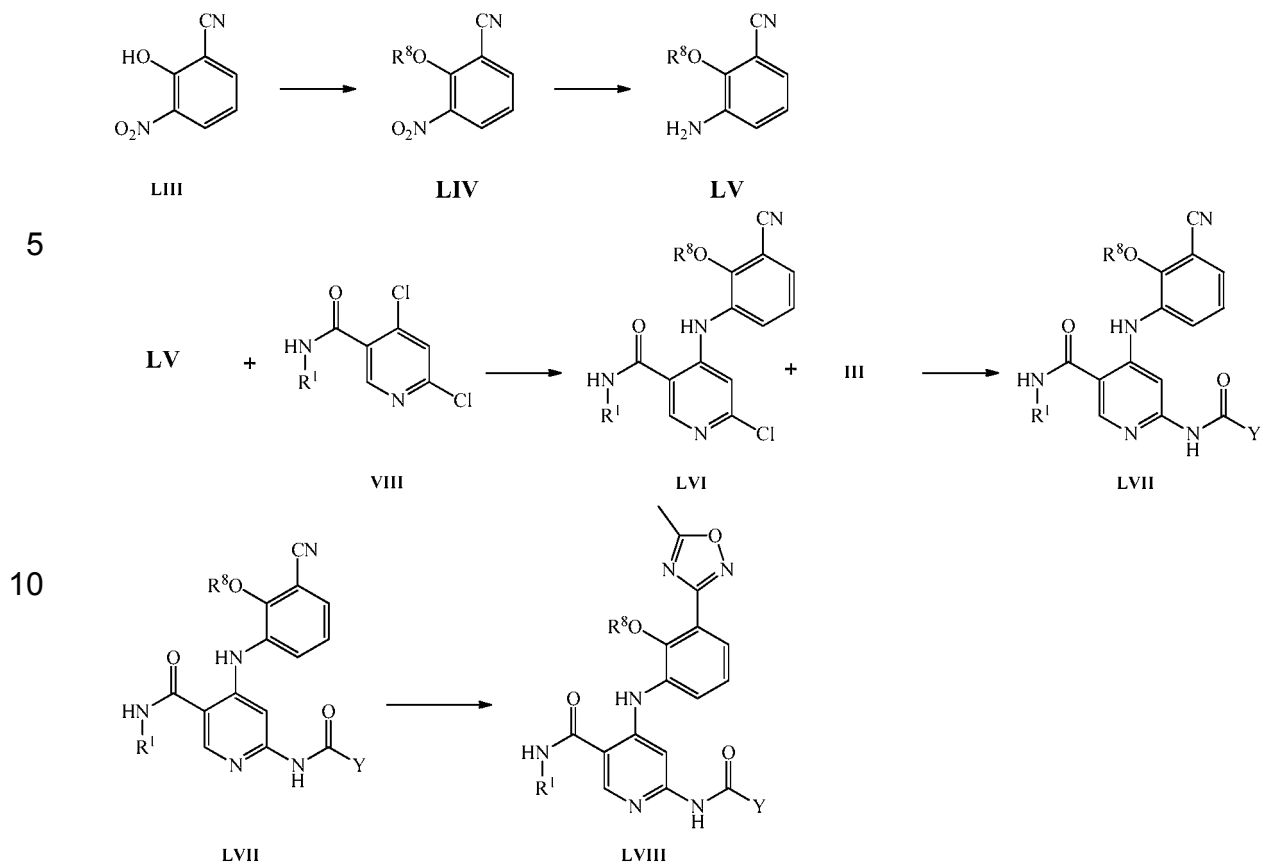


El esquema de reacción 14 ilustra la síntesis de los penúltimos compuestos **LII** (convertidos en ligandos objetivo usando los procedimientos de acoplamiento descritos en el esquema de reacción 1).

15 El intermediario **L** (preparado usando las técnicas descritas en el esquema de reacción 13 y esquema de reacción 4) puede convertirse en el isoxazol **LII** usando una cicloadición [3+2] con un óxido de nitrilo

20 (formado *in situ* a partir de cloruro de N-hidroxiimidoilo y una base no nucleófila suave). La reacción se puede llevar a cabo térmicamente en solventes apróticos (tales como diclorometano) pero trabajo reciente ha descrito la utilidad de catalizadores en la reacción, véase: Grecian, S. et al.,

25 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47:8285-8287 (2008).

Esquema de reacción 15. Síntesis de **LVIII**

El esquema de reacción 15 ilustra la síntesis de compuestos objetivo **LVII** y **LVIII**. **LIII** disponible comercialmente puede convertirse en la anilina **LV** siguiendo las estrategias delineadas en el esquema de reacción 7. La adición de **LV** a **VIII** sigue las técnicas descritas en el esquema de reacción 4 para proporcionar **LVI**, que se puede acoplar con **III** siguiendo las estrategias descritas en el esquema de reacción I. La conversión del **LVII** que contiene ciano en el oxadiazol **LVIII** puede lograrse a través de la adición nucleofílica de hidroxilamina al cianuro, llevada a cabo bajo condiciones básicas típicamente en un solvente

prótico polar tal como agua o alcohol, seguido por acilación y condensación con anhídrido acético, llevada a cabo al calentar el intermediario con anhídrido acético en un solvente aprótico polar.

5

EJEMPLOS

La preparación de compuestos de la fórmula I, e intermediarios usados en la preparación de compuestos de la fórmula I se puede llevar a cabo usando procedimientos ilustrados en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Estos métodos y condiciones usadas en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no intentan ser limitativos, sino que intentan demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la fórmula I. Los materiales de partida y reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito aquí, están ya sea disponibles comercialmente de manera general, o se reportan en la literatura química, o pueden prepararse usando procedimientos descritos en la literatura química.

20

En los ejemplos dados, la frase "secado y concentrado" se refiere generalmente al secado de una solución en un solvente orgánico sobre ya sea sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido por filtración y eliminación del solvente del filtrado (generalmente bajo presión reducida y a una temperatura adecuada para la

25

estabilidad del material que se está preparando). Se llevó a cabo cromatografía en columna con cartuchos de gel de sílice pre-empacados usando un aparato de cromatografía de presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el solvente o
 5 mezcla de solventes indicada. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Las siguientes abreviaturas son usadas:

NaHCO₃ (ac) = bicarbonato de sodio acuoso saturado

salmuera = cloruro de sodio acuoso saturado

10 DCM = diclorometano

DIEA = *N,N*-diisopropiletilamina

DMAP = 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

15 EDC = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

EtOAc = acetato de etilo

HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol hidratado

20 rt = temperatura ambiente (generalmente alrededor de 20-25°C)

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

Las preparaciones indicadas abajo son para la síntesis de reactivos que no se obtuvieron a partir de fuentes comerciales y se emplearon para la preparación de los compuestos de la fórmula I de la invención. Todos los compuestos quirales en las tablas y esquemas de reacción son racémicos a menos que se especifique lo contrario.

La cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa de fase inversa ("HPLC") se llevó a cabo con cromatógrafos de líquido Shimadzu 8A usando columnas YMC S5 ODS (20 x 100, 20 x 250 ó 30 x 250 milímetros ("mm")). La elución por gradientes se llevó a cabo con mezclas de metanol ("MeOH")/agua en presencia de ácido trifluoroacético al 0.1% ("TFA").

Método de HPLC analítico empleado en la caracterización de los ejemplos

HPLC Analítica se llevó a cabo en cromatógrafo de líquidos Shumadzu LC10AS usando los siguientes métodos:

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

Gradiente lineal de 0 a 100% de solvente B durante 4 minutos ("min"), con 1 minuto ("min") de retención a 100% de B.

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

Columna: YMC S5 ODS Ballistic 4.6 x 50 mm

Velocidad de flujo: 4 mililitros ("mL")/min

Solvente A: ácido fosfórico al 0.2%, 90% de agua, 10% de metanol

Solvente B: 0.2% de ácido fosfórico, 90% de metanol y 10% de agua.

Método B:

Columna: PHENOMENEX® Luna C18(2), 4.6 x 50 mm x 5 µm

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

Amortiguador: 0.1% de TFA

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

Tiempo de gradiente: 4 min

Velocidad de flujo: 4 mL/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS (ESI⁺)

Detector 3: ELSD

Método C:

Columna: Waters SunFire C18, 4.6 x 50 mm x 5 µm

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

Amortiguador: 0.1% de TFA

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

Tiempo de gradiente: 4 min

Velocidad de flujo: 4 mL/min

Tiempo de análisis: 5 min

5

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS (ESI⁺)

Detector 3: ELSD

Método D:

10

Columna: PHENOMENEX® Luna C18(2), 4.6 x 50 mm

x 5 µm

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

metanol:agua

Amortiguador: 0.1% de TFA

15

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

Tiempo de gradiente: 4 min

Velocidad de flujo: 4 mL/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

20

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS (ESI⁺)

Detector 3: ELSD

Método E:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50

25

mm, partículas 1.7 µm

	Fase móvil: (A) 5:95 acetonitrilo:agua; (B)
	95:5 acetonitrilo:agua
	Amortiguador: 10 mM de acetato de amonio
	Intervalo de gradientes: 0-100% de B
5	Tiempo de gradiente: 3 min
	Velocidad de flujo: 1.11 mL/min
	Tiempo de análisis: 4 min
	Detección:
	Detector 1: UV a 220 nm
10	Detector 2: MS (ESI ⁺)
	Detector 3: ELSD
	Método F:
	Columna: Waters SunFire C18, (4.6 x 150 mm),
	3.5 µm
15	Fase móvil: (A) 15:95 acetonitrilo:agua; (B)
	95:5 acetonitrilo:agua
	Amortiguador: 0.1% de TFA
	Intervalo de gradientes: 0-100% de B
	Tiempo de gradiente: 12 min
20	Velocidad de flujo: 4 mL/min
	Tiempo de análisis: 15 min
	Detección:
	Detector 1: UV a 220 nm
	Detector 2: UV a 254 nm
25	Método G:

- Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas 1.7 μ m
- Fase móvil: (A) 5:95 acetonitrilo:agua; (B) 95:5 acetonitrilo:agua
- 5 Amortiguador: 0.05% de TFA
- Intervalo de gradientes: 0-100% de B
- Tiempo de gradiente: 3 min
- Velocidad de flujo: 1.11 mL/min
- Tiempo de análisis: 4 min
- 10 Detección:
- Detector 1: UV a 220 nm
- Detector 2: MS (ESI⁺)
- Detector 3: ELSD
- Método H:
- 15 Columna: (LCMS) Ascentis Express C18, 4.6 x 50 mm, partículas de 2.7 μ m
- Fase móvil: (A) 5:95 acetonitrilo:agua; (B) 95:5 acetonitrilo:agua
- Amortiguador: 10 mM de acetato de amonio
- 20 Intervalo de gradientes: 0-100% de B
- Tiempo de gradiente: 4 min
- Velocidad de flujo: 4 mL/min
- Tiempo de análisis: 5 min
- Detección:
- 25 Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS (ESI⁺)

Método I:

Columna: Xbridge C18, 4.6 x 50 mm, partículas
de 5 µm

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

Amortiguador: 0.05% de TFA

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

Tiempo de gradiente: 4 min

10 Velocidad de flujo: 4 mL/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS (ESI⁺)

15 Método J:

Columna: (LCMS) BEH C18, 2.1 x 50 mm,
partículas de 1.7 µm

Fase móvil: (A) agua; (B) acetonitrilo

Amortiguador: 0.05% de TFA

20 Intervalo de gradientes: 2%-98% de B (0 a 1
min) 98% de B (a 1.5 min) 98%-2% de B (a 1.6 min)

Tiempo de gradiente: 1.6 min

Velocidad de flujo: 0.8 mL/min

Tiempo de análisis: 2.2 min

25 Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS (ESI⁺)

Método K:

Columna: (LCMS) BEH C18, 3.0 x 50 mm,

5 partículas 1.7 µm

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

95:5 acetonitrilo:agua

Amortiguador: 10 mM de acetato de amonio

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

10

Tiempo de gradiente: 1.8 min

Velocidad de flujo: 1.2 mL/min

Tiempo de análisis: 4 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

15

Detector 2: MS (ESI⁺)

Método L:

Columna: (LCMS) SunFire C18 2.1 x 30 mm,

partículas de 2.5 µm

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

20 metanol:agua

Amortiguador: 0.1% de TFA

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

Tiempo de gradiente: 2 min

Velocidad de flujo: 1 mL/min

25

Tiempo de análisis: 3 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS (ESI⁺)

Método M:

5 Columna: (LCMS) SunFire C18 2.1 x 30 mm,
partículas de 3.5 µm

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

Amortiguador: 0.1% de TFA

10 Intervalo de gradientes: 0-100% de B

Tiempo de gradiente: 4 min

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

15 Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS (ESI⁺)

Método N:

Columna: YMC ProC18 ODS, 4.6 x 50 mm

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

Amortiguador: 0.2% de H₃PO₄

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

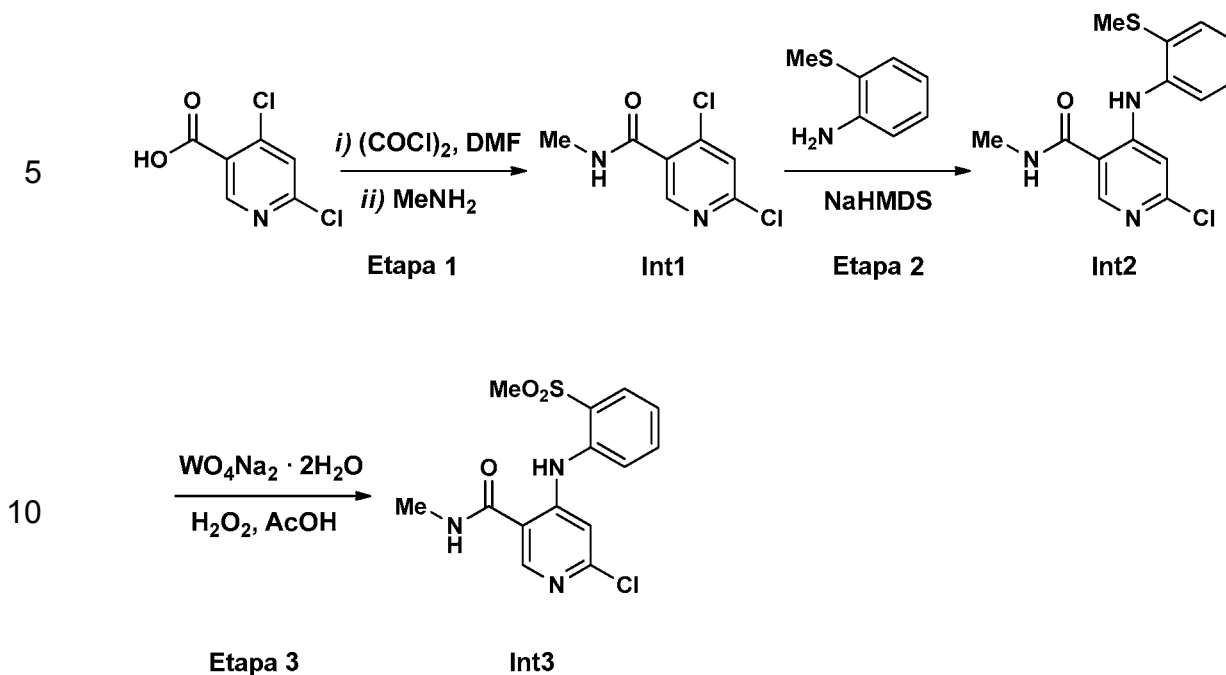
Tiempo de gradiente: 4 min

Velocidad de flujo: 4 mL/min

25 Tiempo de análisis: 4 min

Detección: 220 nm

Preparación 1



Etapa 1

15 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 se añadió subsecuentemente durante 5 min cloruro de oxalilo (82 mL, 938

20 mmol). La reacción se mantuvo a 0°C durante 1 hora y después se concentró bajo presión reducida. el recipiente de reacción se recargó con cloroformo y se reconcentró, esto se repitió una vez más, produciendo un aceite café. El aceite se disolvió en cloroformo (500 mL) y se enfrió a 0°C. Al

25 recipiente de reacción enfriado se le añadió metilamina (2 M

en THF, 390 mL, 780 mmol) de una manera gradual. Se mantuvo la agitación a 0°C durante 1 hora y luego la reacción se inactivó mediante la adición de agua. El producto se extrajo con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (solución acuosa saturada de cloruro de sodio) y luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El producto crudo (52 g) se combinó con otro lote del material bruto (27 g) y después se purificó usando cromatografía por vaporización eluyendo con 40-50% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionando 73 g del producto Int1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8.60 (bm, 1H), δ 8.47 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 2.78 (d, J = 4.6 Hz, 3H). Tiempo de retención LC 1.25 min [A]. Espectrometría de masas ("MS") (E+) m/z : 205 (MH^+).

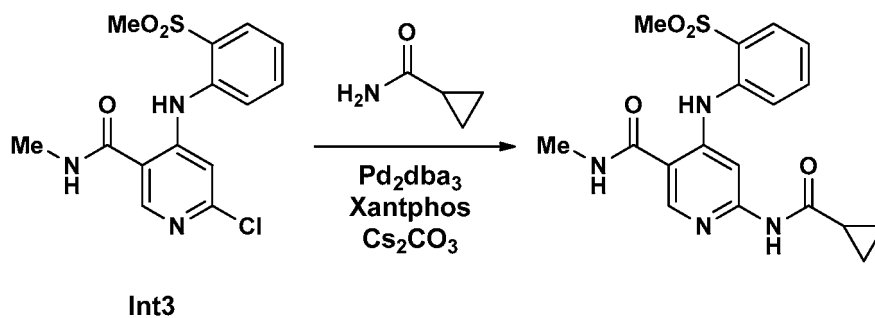
15 Etapa 2

A una solución de Int1 (1.8 g, 8.78 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 68 mL) se le añadió 2-(metiltio)anilina (1.83 g, 13.2 mmol) seguida por solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS, 1M en THF, 61 mL, 61 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se inactivó con agua. El producto bruto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y purificó mediante cromatografía automática (0-100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar Int2 (2.16 g, 80% de rendimiento). ^1H RMN

(400MHz, 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 LC: 0.86 min [J]. MS (E+) m/z : 308 (MH^+).

5 Etapa 3

Int2 (900 mg, 2.92 mmol) se suspendió 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 tungstato de sodio dihidratado (964 mg, 2.92 mmol). La reacción se completó después de 30 minutos, y luego se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con bisulfito de sodio acuoso saturado y una vez con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron después sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron bajo presión reducida y purificaron con cromatografía en gel de sílice automática (0-100% de EtOAc/hexanos), produciendo el producto sulfona Int3. 1H RMN (400MHz, 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 LC: 0.72 min [J]. MS (E+) m/z : 339 (MH^+).



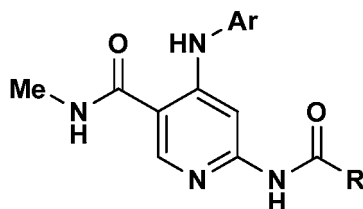
5

Ciclopropanecarboxamida (22.5 mg, 0.26 mmol) se combinó con Int3 (30 mg, 0.088 mmol). Al recipiente se le añadió dimetilacetamida (DMA, 0.6 mL) seguida por tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3 , 8.1 mg, 0.0088 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 10 mg, 0.018 mmol) y carbonato de cesio (Cs_2CO_3 , 115 mg, 0.35 mmol). El recipiente se evacuó después y se volvió a llenar 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 L). La solución se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), se filtró, concentró y purificó usando HPLC preparativa. El producto se recolectó como la sal TFA y después se disolvió en ~15 mL de agua, a esto se le añadió c. 100 mL de bicarbonato de sodio saturado (NaHCO_3 , solución acuosa) y se agitó durante 10 minutos. El producto se extrajo (x3) de la suspensión usando diclorometano (DCM), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y recolectó para dar 16.3 mg de 1 (48% de rendimiento). ^1H RMN (500MHz, methanol- d_4) 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),

25

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 .70 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.98 (dq, $J=7.4, 4.0$ Hz, 2H). Tiempo de retención LC: 1.11 min [E]. MS (E+) m/z : 389 (MH^+).

5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al producto del ejemplo 1.



10

Ejemplo No.	Ar	R	Rt (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
6			1.43 [E]	439
7			1.24 [E]	391

15

20

25

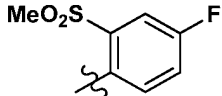
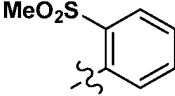
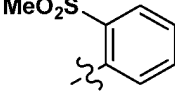
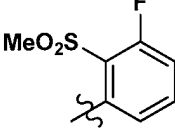
Ejemplo No.	Ar	R	Rt (min) [Método]	m/z [$M+H$] ⁺
8			1.44 [E]	417
9			1.65 [E]	479

5

10

15

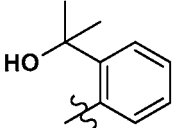
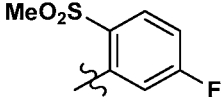
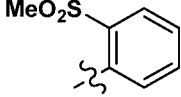
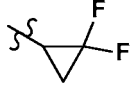
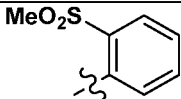
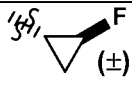
20

15			1.26 [E]	407
16			1.06 [E]	392
17			0.97 [E]	378
18			1.11 [E]	407

25

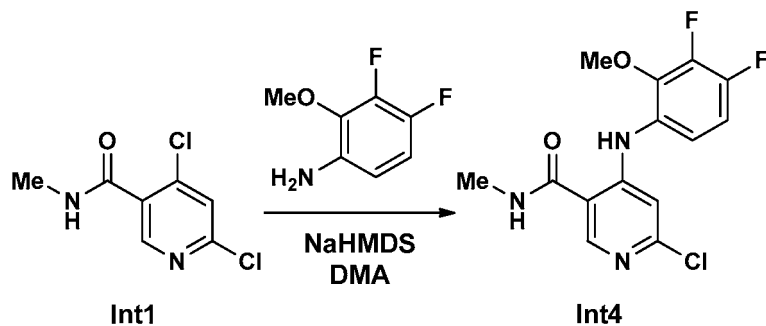
Ejemplo No.	Ar	R	Rt (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
----------------	----	---	----------------------	-----------------------------

5

19			1.25 [E]	369
20			1.19 [E]	407
21			1.79 [E]	425
22			1.15 [E]	407

Preparación 2

10



15

A una solución agitada de Int1 (250 mg, 1.22 mmol) se le añadió 3,4-difluoro-2-metoxianilina (194 mg, 1.22 mmol) seguido por NaHMDS (1M en THF, 8.5 mL, 8.5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se ejecutó durante dos horas y después se añadió HCl acuoso para ajustar el pH a ~5.

20

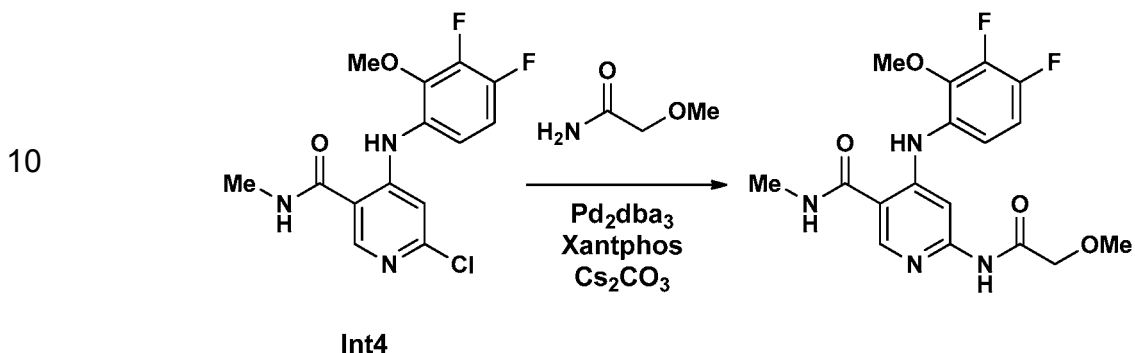
La suspensión se filtró y se lavó con agua, el sólido residual se recolectó como producto puro. El filtrado se extrajo con DCM, se lavó 3x con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía automática (0%-100% de EtOAc/hexanos). Las

25

fracciones puras se combinaron con el sólido recolectado

durante la filtración para proporcionar Int4 (400 mg, 100% de rendimiento). ^1H RMN (400MHz, cloroformo-d) δ 10.05 (br. s., 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 (br. s., 1H), 4.00 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 3.04 (d, $J=4.8$ Hz, 3H). Tiempo de retención LC: 0.90 min [J]. MS (E+) m/z : 328 (MH^+).

Ejemplo 23



2-Metoxiacetamida (37 mg, 0.42 mmol) se combinó con Int4 (100 mg, 0.305 mmol). Al recipiente se le añadió dimetilacetamida (1 mL) seguida por Pd_2dba_3 (27 mg, 0.030 mmol), Xantphos (35 mg, 0.061 mmol) y carbonato de cesio (297 mg, 0.92 mmol). El recipiente se evacuó después y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces y luego se calentó a 145°C durante 2 horas. El producto bruto se diluyó con DMF y se filtró, antes de ser purificado usando HPLC preparativa proporcionando 28 mg (24% de rendimiento) de 23. ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 LC:

15

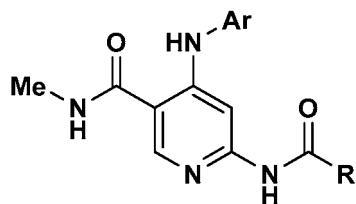
20

25

6.14 min [F]. MS (E+) m/z : 381 (MH^+).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al producto del ejemplo 23.

5



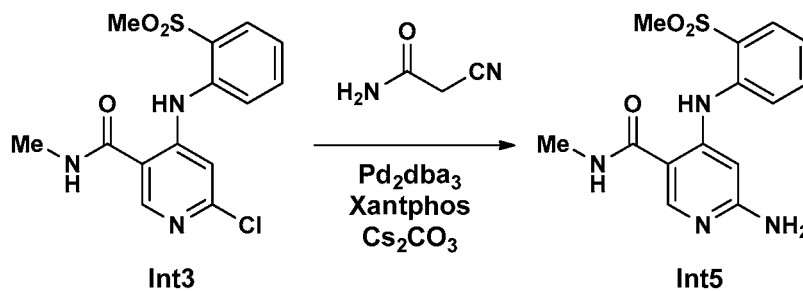
10

Ejemplo No.	Ar	R	Rt (min) [Método]	m/z [M+H] ⁺
24			5.47 [F]	351
25			6.39 [F]	377
26			1.40 [E]	427

15

Preparación 3

20



25

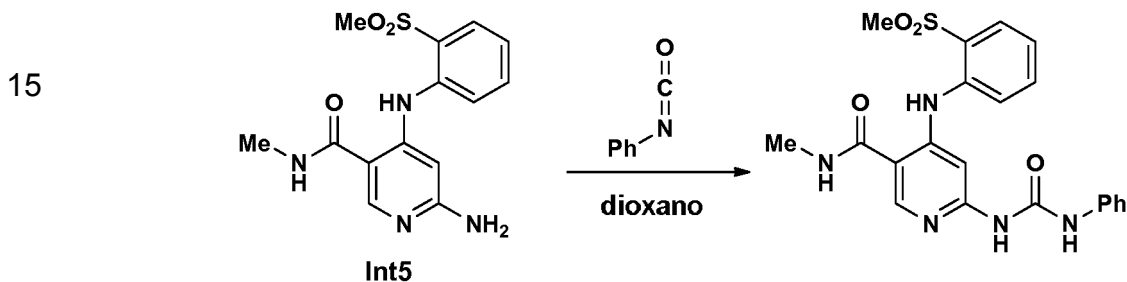
2-Cianoacetamida (11 mg, 0.13 mmol) se combinó con Int3 (30 mg, 0.088 mmol). Al recipiente se le añadió dimetilacetamida (DMA, 0.6 mL) seguida por

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd_2dba_3 , 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). El recipiente se evacuó después y se volvió a

5 llenar con nitrógeno tres veces y luego se calentó a 145°C durante 1 hora. El producto deseado no se formó; sin embargo, Int5 se observó por LCMS y se recolectó subsecuentemente al enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, absorbiendo la solución bruta sobre

10 sílice y purificando mediante cromatografía automática (0-100% de MeOH/DCM). Tiempo de retención LC: 0.55 min [J]. MS (E+) m/z : 321 (MH^+).

Ejemplo 27



Int5 (40 mg, 0.125 mmol) se combinó en 1,4-dioxano

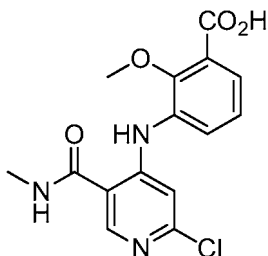
20 (1 mL) con isocianatobenceno (15 mg, 0.125 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La solución bruta se diluyó con DMF, se filtró y purificó usando HPLC preparativa para proporcionar 27 (15.8 mg, 27%). ^1H RMN (500MHz, metanol- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=3.5$

25 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 (br. s., 1H), 7.07 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). Tiempo de retención LC: 1.39 min [E]. MS (E+) m/z : 440 (MH^+).

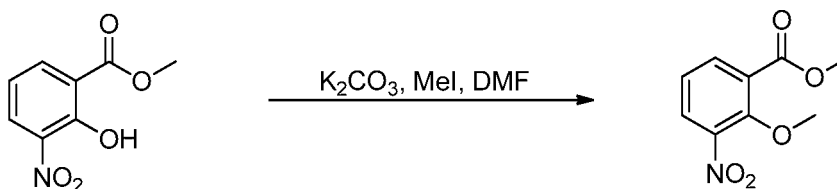
Preparación 4

5



10

Etapa 1



15

A una solución de 2-hidroxí-3-nitrobenzoato de metilo (10 g, 50.7 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (14.02 g, 101 mmol) seguido por la adición de yoduro de metilo (6.34 mL, 101 mmol) y la mezcla anaranjada resultante se calentó a 60°C

20

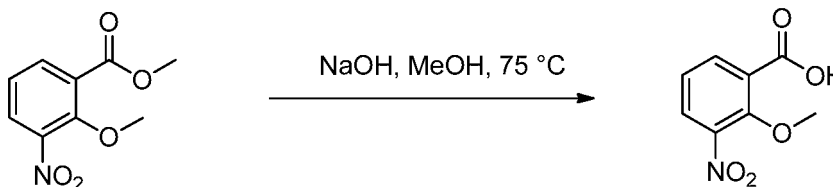
durante 1 hora. El análisis LCMS en este momento mostró conversión completa y limpia en un producto principal de acuerdo con el producto esperado (observado MH^+ 212). Se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se añadió hielo triturado (~100 mL) seguido por agua hasta un volumen total

25

de ~400 mL causando que un bonito sólido amarillo se

cristalizara de la solución. Se agitó durante pocos minutos para dar una bonita suspensión que luego se recolectó sólida por filtración al vacío y el sólido amarillo inicialmente resultante se enjuagó con agua adicional (~100 mL) hasta que
5 todo el color amarillo se hubiera enjuagado en el filtrado dando un sólido casi blanco en el embudo. El sólido se secó parcialmente en el embudo y luego se transfirió a un matraz de fondo redondo y se secó más al vacío durante la noche para dar 10.5 g (98%) de un sólido amarillo como 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo. LCMS MH⁺ 212.
10

Etapa 2



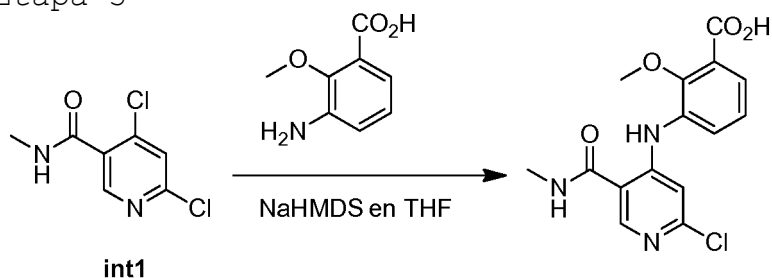
15

2-Hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (2.85 g, 13.50 mmol) se disolvió en metanol caliente (10 mL) a 75°C para hacer una solución clara y se añadió por goteo hidróxido de sodio acuoso 1N (28.3 mL, 28.3 mmol). La mezcla se calentó
20 bajo reflujo durante 15 minutos, después de lo cual el análisis HPLC indicó conversión completa a un producto más polar. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se concentró para eliminar el metanol y la solución acuosa resultante se enfrió en un baño de hielo y se hizo ácida por
25 una adición por goteo de HCL 1M (40 mL) hasta que el pH fuera

de ~1. El sólido precipitado resultante se recolectó por filtración, se enjuagó con agua y se secó sobre el filtro para dar el producto ácido 2-metoxi-3-nitrobenzoico (2.48 g, 12.58 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC

5 (Método N) T.A. = 1.57 min.

Etapa 3



10

15

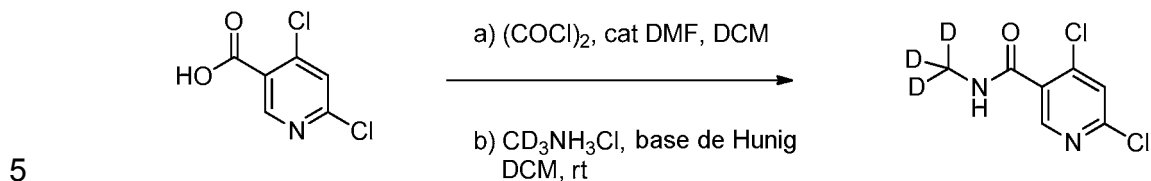
20

25

Se disolvió 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 bis(trimetilsilil)amida de sodio (1.0 M en THF) (2.93 mL, 2.93 mmol) por goteo a través de una jeringa a temperatura ambiente durante ~5 minutos causando una ligera exotermia. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió lleno triturado para inactivar la reacción. Después de agitar durante ~30 minutos, el pH de la mezcla se ajustó con HCl 1N acuoso a ~1 y el sólido resultante que se había precipitado se recolectó por filtración al vacío, se enjuagó con agua y se secó sobre el filtro para dar preparación 4, ácido 3-((2-cloro-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)amino)-2-metoxibenzoico (156 mg, 0.465 mmol, 63.5% de rendimiento), como un sólido canela. HPLC RT (método N) = 2.57 min. LCMS

MH+ 336.1.

Preparación 5



A una suspensión de ácido 4,6-dicloronicotínico (3 g, 15.63 mmol) en diclorometano (90 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (1.778 mL, 20.31 mmol) seguido por 3 gotas de DMF causando cierta efervescencia. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante ~1.5 hora tiempo después del cual la mezcla se volvió una solución casi clara. Se eliminó una pequeña alícuota, se concentró hasta la sequedad y se disolvió en MeOH y se analizó por LCMS que indicó la conversión completa del material de partida ácido para dar el éster metílico indicando que la conversión completa del ácido en el cloruro de ácido había tenido lugar. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (~20 mL) y se volvió a concentrar, y el proceso se repitió para asegurar remoción 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 por goteo con una jeringa a base de Hunig (8.19 mL, 46.9 mmol). Una vez que se completó la reacción, el baño de

10

15

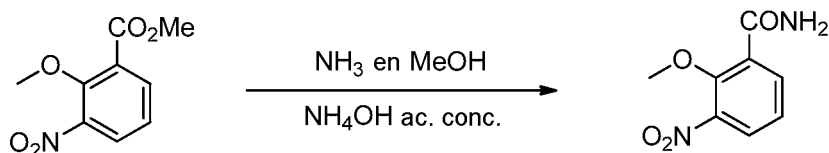
20

25

hielo se retiró y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, el análisis LCMS indicó conversión completa y limpia en el producto CD3-amida deseado (observado MH+ 208). La mezcla se diluyó con diclorometano (~100 mL) y se lavó con HCl acuoso 1N (3 x 100 mL) después salmuera antes de secar sobre sulfato de sodio anhidro, decantando y concentrando al vacío. Esto dio 2.7 g de un sólido blanquecino que se purificó mediante cromatografía por vaporización en gel de sílice preparativo usando EtOAc/hexanos como el eluyente. Las fracciones que contenían el producto activo UV principal se recolectaron y concentraron al vacío para dar 2.42 g (74%) de un sólido blanco como el producto puro (preparación 5). LCMS MH+ 209.2.

Preparación 6

Etapa 1



2-Metoxi-3-nitrobenzoato de metilo (de la etapa 1 preparación 4, 11 g, 52.1 mmol) se disolvió en una solución fría de amoníaco en metanol (7N, 250 mL) y se añadió hidróxido de amonio acuoso concentrado (100 mL). El matraz se tapó y la solución resultante se dejó agitar suavemente a

temperatura ambiente durante la noche (~17 h). El análisis LCMS indicó compresión completa en producto más polar de acuerdo con el producto de amida deseado (MH+ observado 197). La mezcla de reacción se concentró en el rotovap usando un

5 baño de agua ligeramente caliente para producir una suspensión acuosa del producto. Esta suspensión se diluyó con agua adicional (~300 mL) y se sonicó brevemente, después el sólido se recogió por filtración al vacío y el sólido amarillo resultante se enjuagó con agua adicional (~100 mL).

10 El sólido se secó al aire en el embudo durante varias horas y luego al vacío para dar 7.12 g de un sólido amarillo como el producto puro 2-metoxi-3-nitrobenzamida. Se obtuvo una segunda cosecha de producto al extraer el filtrado con EtOAc (3 x 100 mL) seguido por lavado de los extractos con

15 salmuera, secado sobre sulfato de sodio anhidro, decantado y concentración al vacío para dar 1.67 g de producto adicional como un sólido amarillo (86% de rendimiento combinado total). LCMS Observada MH+ 197.

Etapa 2

20



2-Metoxi-3-nitrobenzamida de la etapa 1 (7.1 g, 36.2 mmol) se suspendió en DMF-DMA (48.5 mL, 362 mmol) y la

25 mezcla se calentó a 95°C dando una solución amarillo pálido y

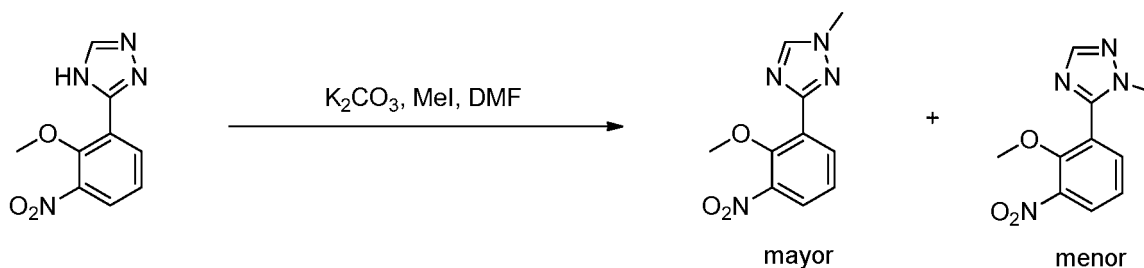
clara. Después de calentar durante ~30 minutos a esta temperatura, la LCMS indicó la conversión casi completa del material de partida para dar un componente ligeramente menos polar como el componente principal que tenía un MH⁺ aparente
5 de 225 que fue consistente con producto formilado como un intermediario esperado a partir de la reacción de DMF-DMA. La reacción se enfrió y se concentró en el rotovap y el aceite amarillo resultante se sometió a destilación azeotrópica 2x con DCE (porciones de 40 mL) para asegurar la
10 eliminación completa de cualquier DMF-DMA residual. El aceite crudo así obtenido se disolvió inmediatamente en 35 mL de etanol y se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

En un matraz separado se separó una mezcla de etanol (150 mL) y AcOH (35 mL) y la solución resultante se
15 enfrió en un baño de hielo. Una vez enfriado, se añadió por goteo hidrazina hidratada (17.59 mL; 362 mmol). En este momento, la solución que contenía el aducto de DMF-DMA crudo del sustrato preparada arriba se transfirió por goteo durante ~15 minutos a través de cánula a la mezcla
20 enfriada con hielo bien agitada previamente preparada que contenía la hidrazina. Durante la adición, un sólido amarillo pálido se formó en la solución. Una vez que se completó la adición, la mezcla amarilla turbia resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente y agitar durante
25 ~4 horas. El análisis LCMS en este momento mostró

principalmente el triazol deseado como el producto principal (MH+ observado 221). La mezcla de reacción en este momento se concentró en el rotovap para eliminar algo del etanol, se diluyó con agua adicional y se filtró para recolectar el sólido. El sólido se lavó con porciones adicionales de agua, se secó al aire en el embudo y luego al vacío para dar 5.5 g (69%) de un sólido amarillo pálido como el producto deseado. LCMS Observada MH+ 221.

Etapa 3

10



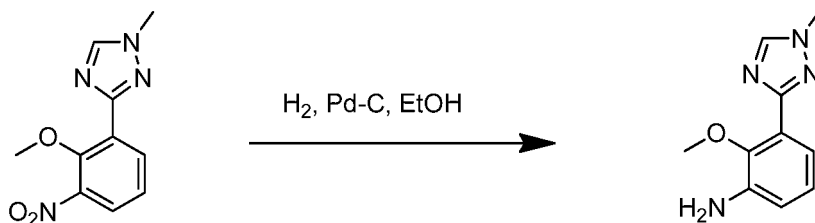
15

3-(2-Metoxi-3-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol de la etapa 2 (2.23 g, 10.13 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) y se añadió carbonato de potasio (4.20 g, 30.4 mmol). Después de enfriar la mezcla resultante en un baño de hielo, se añadió lentamente por goteo por medio de una jeringa durante 2 minutos una solución de yodometano (0.855 mL, 13.67 mmol) en DMF (5 mL). Una vez que se completó la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante ~4 horas, el análisis LCMS indicó conversión

25

completa y limpia en la mezcla regioisomérica de productos en relación a ~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
5 mL) y los extractos combinados se lavaron con 10% de LiCl acuoso (2 x 20 mL), agua (20 mL) luego salmuera antes de concentrar para dar 2.17 g (91%) de un aceite amarillo como el producto bruto que se solidificó hasta un sólido amarillo después del reposo. El análisis LCMS indicó
10 producto relativamente puro como una mezcla de regioisómeros (~2:1). MH⁺ Observada por LCMS 235. Este material bruto se combinó con otro lote de producto bruto adicional (~0.45 g) de una reacción similar previa y el material se purificó mediante SFC para resolver los
15 isómeros (condiciones: columna = IC quiral 3x25 cm, 5 µm; temperatura de columna = 35°C; velocidad de flujo = 200 mL/min; fase móvil = CO₂/MeOH = 80/20; programa de inyección = apilado (2.3 min/ciclo), 2.5 ml/por inyección; concentración de muestreador (mg/mL): 60
20 mg/mL; longitud de onda de detector = 220 nm) para dar 1.87 g (65%) del isómero principal como un sólido amarillo pálido. LCMS MH⁺ 235. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (dd, J=7.9, 1.8 Hz, 1), 7.89 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1H),
25 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

Etapa 4



5

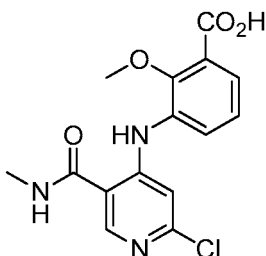
Una solución de 3-(2-metoxi-3-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol de la etapa 3 (1.87 g, 7.98 mmol) se disolvió en etanol (50 mL) y la solución se burbujeó con nitrógeno durante pocos minutos antes de añadir 5% de Pd-C (0.850 g, 0.399 mmol) seguido por burbujeo con hidrógeno desde un balón durante pocos minutos y luego permitiendo que la mezcla se agitara bajo un balón de hidrógeno durante 1.5 horas a temperatura ambiente. El análisis LCMS en este momento indicó conversión completa y limpia del material de partida para dar un solo producto más polar de acuerdo con el producto de anilina esperado (MH⁺ observado 205). La mezcla se burbujeó después con nitrógeno para desactivar el catalizador y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, lavando con cantidades adicionales de EtOH y el filtrado claro e incoloro resultante que contenía el producto se concentró al vacío para dar un aceite incoloro. Este material se sometió a destilación azeotrópica con dos porciones de tolueno seco (~25 mL cada una) para dar un sólido blanquecino que se secó más al vacío para dar 1.5 g (92%) de un sólido blanco de flujo libre como el producto

25

puro. LCMS MH⁺ de 205. ¹H RMN (400MHz, metanol-d₄) δ 8.54-8.41 (m, 1H), 7.12 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.02-6 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

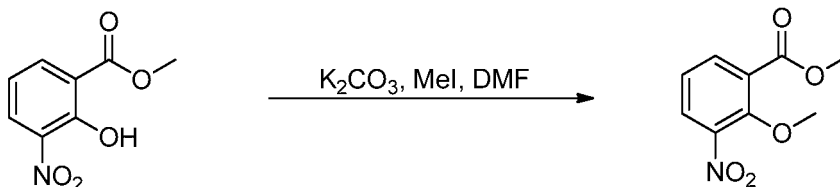
Preparación 7

5



10

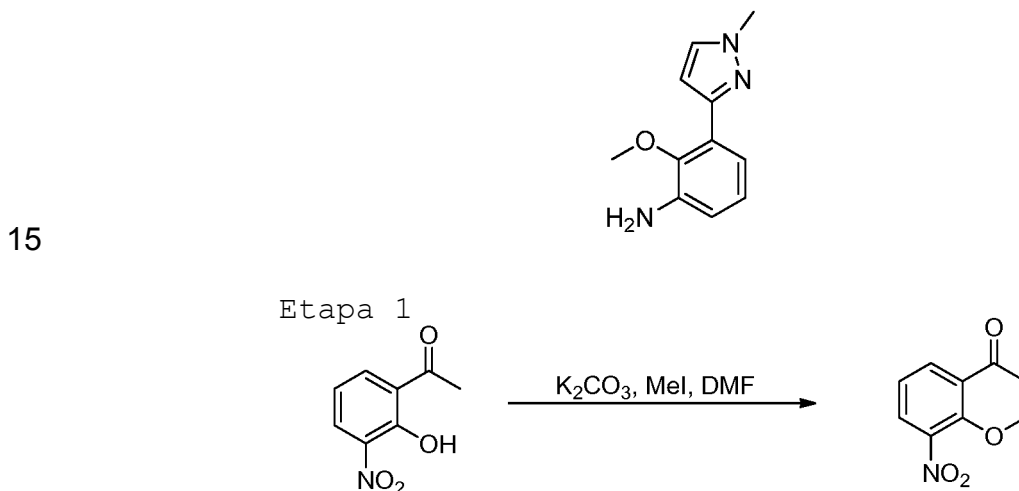
Etapa 1



A una solución de 2-hidroxí-3-nitrobenzoato de metilo (10 g, 50.7 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (14.02 g, 101 mmol) seguido por la adición de yoduro de metilo (6.34 mL, 101 mmol) y la mezcla naranja resultante se calentó a 60°C durante 1 hora. El análisis LCMS en este momento mostró conversión completa y limpia en un producto principal de acuerdo con el producto esperado (MH⁺ observado 212). Se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se añadió hielo triturado (~100 mL) seguido por agua hasta un volumen total de ~400 mL causando que un bonito sólido amarillo se cristalizara de la solución. Se agitó durante pocos minutos

para dar una bonita suspensión que después se recogió sólida por filtración al vacío y el sólido inicialmente amarillo resultante se enjuagó con agua adicional (~100 mL) hasta que todo el color amarillo se hubiera enjuagado dentro del
 5 filtrado dando un sólido casi blanco en el embudo. El sólido se secó parcialmente con aire en el embudo y luego se transfirió a un matraz de fondo redondo y se secó más al vacío durante la noche para dar 10.5 g (98%) de un sólido amarillo como 2-hidroxí-3-nitrobenzoato de metilo. LCMS MH+
 10 212.

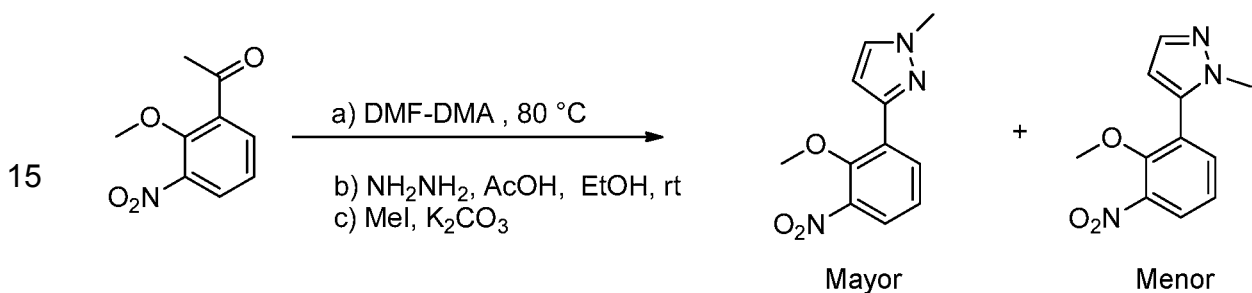
Preparación 8



20 Una suspensión de 1-(2-hidroxí-3-nitrofenil)etanona (1.00 g, 5.52 mmol) y carbonato de potasio (3.05 g, 22.08 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió por goteo yodometano (1.338 mL, 16.56 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a
 25 temperatura ambiente durante la noche. El análisis LCMS

indicó que cierto material de partida sin reaccionar quedaba, 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 inactivó mediante la adición de agua para dar una solución seguida por el ajuste del pH con HCl 1N 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 de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto, 1-(2-metoxi-3-nitrofenil)etanona (1.05 g, 5.38 mmol, 97% de rendimiento) como un aceite color pardo. HPLC (método N) T.A. = 1.86 min.

Etapa 2



Una suspensión de 1-(2-metoxi-3-nitrofenil)etanona (450 mg, 2.306 mmol) en DMF-DMA (8.48 g, 68.4 mmol) se calentó a 80°C dando una solución clara. Después de agitar a esta temperatura durante ~30 minutos, la reacción se enfrió, se diluyó con 100 mL de EtOAc, se lavó con agua (3x), luego salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite color pardo como el intermedio crudo (432 mg). A este material se le

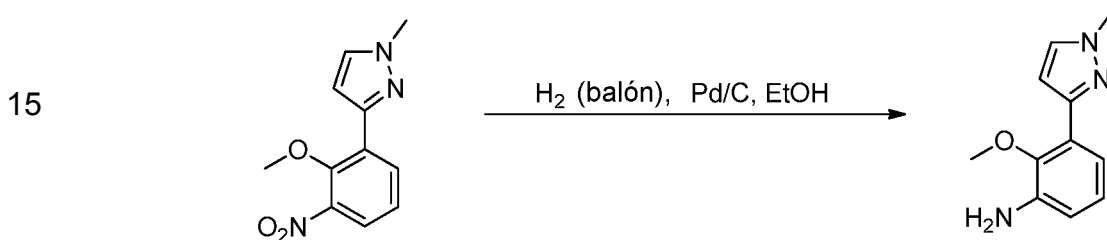
añadió etanol (4.0 mL) para hacer una solución parda homogénea y fue seguido por enfriamiento en un baño de hielo. En este momento, se añadió lentamente por goteo con una jeringa y con buena agitación hidrazina hidratada
5 (0.217 mL, 6.92 mmol). Una vez que se completó la adición, la reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y después se calentó a 80°C durante 1 hora, luego se enfrió a la temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La
10 mezcla resultante se concentró para eliminar el etanol, se diluyó con 100 mL de EtOAc, se lavó con agua durante 3 veces, luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para dar un semisólido color pardo como el intermedio de pirazol crudo. A este intermedio
15 se le añadieron 4 mL de acetona y carbonato de potasio (956 mg, 6.92 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de añadir yodometano (0.577 mL, 9.22 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de
20 reacción se concentró y se dividió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con agua (3x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío para dar un aceite color pardo como el producto bruto. Este material se purificó mediante
25 cromatografía en gel de sílice por vaporización usando

mezclas de hexanos/EtOAc como el eluyente. Fracciones que contenían el componente activo uv principal fueron combinadas y concentradas al vacío para dar 155 mg (29% de rendimiento total) de un aceite color pardo que se

5 determinó que era el producto deseado como una mezcla de regioisómeros (~4-5:1). HPLC (método N) T.A. = 2.50 min (regioisómeros no resueltos). HPLC (Método N) RT = 2.50 min (regioisómeros no resueltos). LCMS (m+1) = 235. ¹H

10 RMN (400MHz, 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).

Etapa 3



A una solución clara de producto de la etapa 2 (0.15 g, 0.643 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadió Pd/C

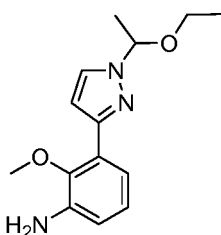
20 (10% en carbón) (0.021 g, 0.019 mmol). El matraz se evacuó y se suministró con gas hidrógeno desde un balón durante 3 h. El balón de hidrógeno se retiró y la reacción se burbujeó con nitrógeno, se añadieron 50 mL de EtOH, y la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se

25 concentró para dar 2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-

il)anilina (120 mg, 0.590 mmol, 92% de rendimiento) como preparación 8 que contenía ~20% de un regioisómero menor. HPLC (Método N) T.A. = 0.96 min, (mayor) y 1.12 min (menor). LCMS (m+1) = 204.

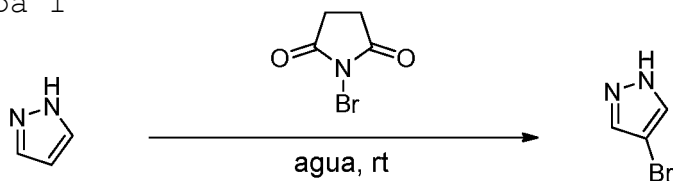
5

Preparación 9



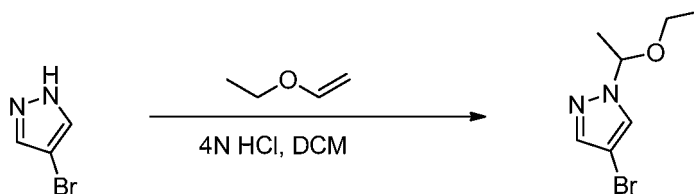
10

Etapa 1



A una suspensión de 1H-pirazol (10 g, 147 mmol) en
 15 agua (150 mL) a temperatura ambiente se le añadió NBS (26.1 g, 147 mmol) en una porción (precaución: exotérmico) y la mezcla se hizo blanca lechosa y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos
 20 combinados se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto deseado, 4-bromo-1H-pirazol (21.5 g, 146 mmol, 100% de rendimiento) como un aceite inicial que se solidificó después del reposo. HPLC
 25 (Método N) T.A. = 0.87 min.

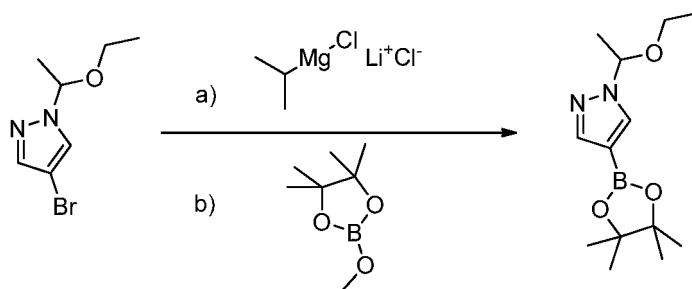
Etapa 2



5 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 temperatura ambiente durante 30
 10 minutos, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso (30 mL),
 se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y las dos
 capas obtenidas fueron separadas. La capa orgánica se
 lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se
 concentró bajo presión reducida para dar 28 g de producto
 15 crudo. Este material se purificó mediante cromatografía
 por vaporización en gel de sílice usando mezclas de
 hexanos/acetato de etilo como el eluyente. Fracciones que
 contenían el producto activo uv mayor se combinaron y
 concentraron al vacío para dar 13.2 g (41%) de un aceite
 20 claro como el producto deseado. HPLC (Método N) T.A. =
 2.34 min. ¹H RMN (400MHz, cloroformo-d) δ 7.61 (s, 1H),
 7.47 (s, 1H), 5.48 (q, J=5.9 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H),
 3.35 (dq, J=9.5, 7.0 Hz, 1H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.21-1.12
 (m, 3H).

25

Etapa 3



5

En un frasco secado en horno se cargó una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1.0 M en THF) 6.32 ml, 8.22 mmol) a temperatura ambiente y 4-bromo-1-(1-etoxietil)-1H-pirazol de la etapa 2 (1.00 g, 4.56 mmol) se añadió por goteo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución obtenida se enfrió después a -20°C y se añadió por goteo con una jeringa 2-metoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.731 g, 10.95 mmol). Una vez que se completó la reacción, la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó en este momento por la adición de NH_4Cl saturado acuoso (15 mL) lo que causó que se formara un precipitado blanco. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con hexanos (140 mL x 2). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar 1.20 g (99%) del producto deseado como un aceite incoloro. ^1H RMN (400MHz, cloroformo-d) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.55 (q, $J=5.9$ Hz, 1H),

10

15

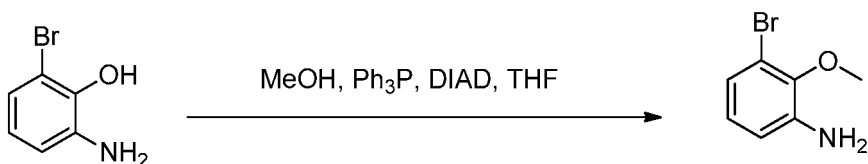
20

25

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).

Etapa 4

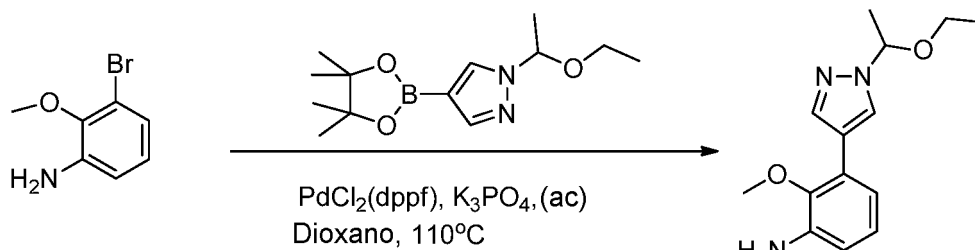
5



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 temperatura ambiente se le añadió trifenilfosfina (11.16 g, 42.5 mmol). Después de agitar durante pocos minutos, se añadió entonces DIAD (12.41 mL, 63.8 mmol) por goteo mediante jeringa durante ~5 minutos (exotérmico). Una vez que se completó la adición, la reacción que se había calentado debido a la reacción exotérmica se dejó agitar a temperatura ambiente durante ~1 hora. La mezcla resultante se concentró después para eliminar los volátiles y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía por vaporización en gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo como el eluyente. Fracciones que contenían el producto activo uv principal se combinaron y concentraron al vacío para dar 2.35 g (55%) de un aceite café oscuro como el producto deseado. HPLC (Método N) T.A. = 1.33 min. LCMS MH^+ 202/204 (patrón de isótopo de bromuro observado).

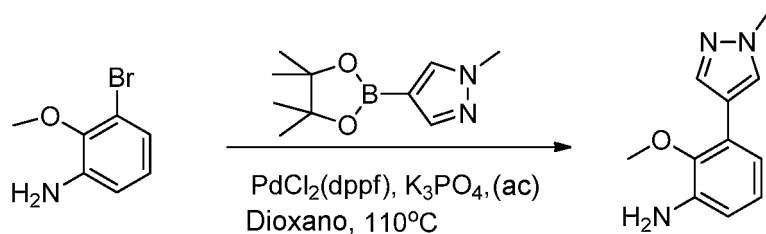
Etapa 5

25



A un frasco de reacción cargado con 3-bromo-2-
5 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 de potasio acuoso (2.0 M) (1.485 ml,
2.97 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó al burbujear
10 argón a través de la mezcla durante ~5 minutos. Luego se
añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.033g, 0.045 mmol) y la mezcla se
calentó a 110°C durante 3 horas para enfriarse después a la
temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con
EtOAc (100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre
15 sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para dar un
aceite negro como la mezcla de productos crudos. Este
material se purificó mediante cromatografía por vaporización
en gel de sílice usando mezclas de solventes y
hexanos/acetato de etilo como el eluyente. Las fracciones
20 que contenían el componente activo uv principal se recogieron
y combinaron, luego se concentraron al vacío para dar el
producto deseado, preparación 9 (355 mg, 1.358 mmol, 91% de
rendimiento) como un aceite que se solidificó después del
reposo. HPLC (Método N) T.A. = 1.58 min. LCMS (m+1) =
25 262.1.

Preparación 10



5

A un frasco 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

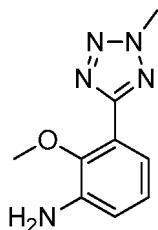
10 añadió fosfato de potasio acuoso (2.0 M) (5.54 mL, 11.09 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó al burbujear argón a través de la mezcla durante ~5 min. Se añadió después PdCl₂(dppf) (0.122 g, 0.166 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con

15 EtOAc (200 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para dar un aceite color pardo como la mezcla de productos brutos. Este material se purificó mediante cromatografía por vaporización en gel de sílice usando mezclas de hexanos/acetato de etilo

20 como el eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron recogidas, combinadas y concentradas al vacío para dar 0.87 g (77%) del producto deseado (preparación 10) como un aceite que se solidificó después del reposo. HPLC (Método N) = 0.89 min. LCMS MH+204.1.

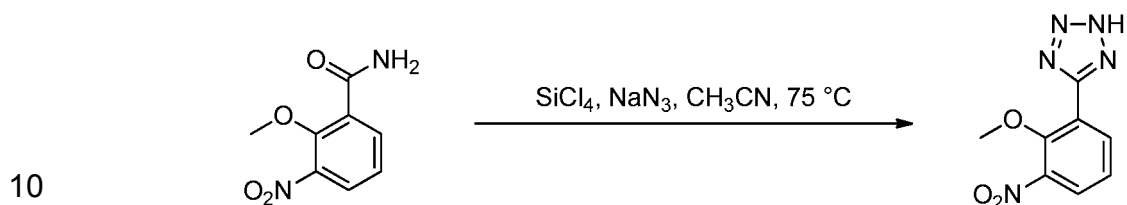
25

Preparación 11



5

Etapa 1



10

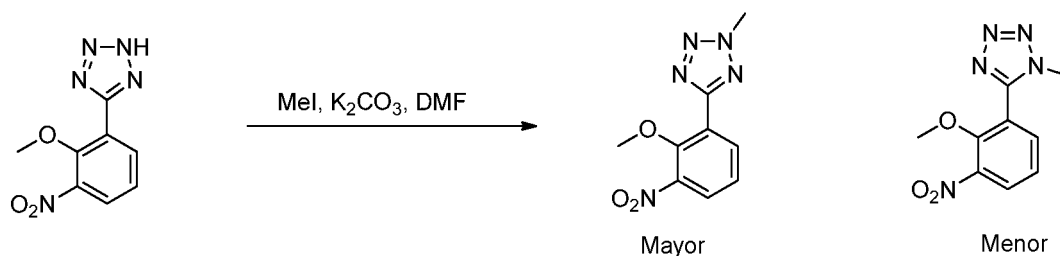
Azida de sodio (1.193 g, 18.35 mmol) se suspendió en acetonitrilo (10.0 mL) a temperatura ambiente y se añadió tetracloruro de silicio (0.772 mL, 6.73 mmol) causando que la mezcla de reacción se volviera de un color blanco lechoso.

15 En este momento, 2-metoxi-3-nitrobenzamida de la etapa 1 de la preparación 6 (1.20 g, 6.12 mmol) fue añadida como sólido y la mezcla se calentó a 75°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se añadió agua (50 mL) para dar una suspensión que se sonicó y el sólido resultante

20 que se había formado se recolectó por filtración al vacío, se enjuagó con agua, y se secó en el filtro para dar el producto, 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-2H-tetrazol (1.20 g, 5.43 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido amarillo. HPLC (Método N) T.A. = 1.57 min. LCMS MH+ 222.1.

25

Etapa 2



5 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 temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo

10 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 10% de LiCl acuoso (2 x 40 mL), agua (40 mL), después salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro antes de concentrar para dar 1.30 g de un aceite amarillo como el

15 producto bruto como una mezcla de regioisómeros (~2:1) por análisis HPLC. Para resolver los isómeros, este material se purificó mediante cromatografía SFC usando las condiciones - columna: Cell 45 x 25 cm, 5 μ m; temperatura de columna = 40°C; velocidad de flujo = 200 mL/min; fase móvil = CO₂/MeOH

20 = 80/20; programa de inyección = apilado (2.5 min/ciclo), 3.5 mL/por inyección; concentración de muestreador (mg/mL): 30 mg/mL; longitud de onda de detector = 220 nm. Esto dio 0.735 g (58%) de un sólido color pardo que se asignó como el isómero mayor 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-2-metil-2H-tetrazol y

25 0.334 g (26%) de un sólido pardo que se asignó como el

isómero menor 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-1-metil-1H-tetrazol.

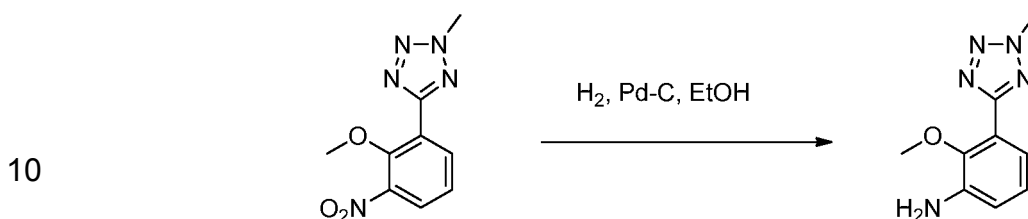
Isómero mayor: HPLC (Método N) T.A. = 2.14 min.

LCMS MH+ 236.1.

Isómero menor: HPLC (Método N) T.A. = 1.57 min.

5 LCMS MH+ 236.1.

Etapa 3



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 burbujeó con nitrógeno durante pocos minutos antes de

15 añadir 5% de Pd-C (0.165 g, 0.155 mmol) seguido por burbujeo con hidrógeno desde un balón durante pocos minutos y luego dejando que la mezcla se agitara bajo un balón de hidrógeno durante 1.5 hora a temperatura ambiente. El análisis LCMS en

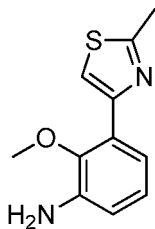
20 este momento indicó una conversión completa y limpia del material de partida para dar un solo producto más polar de acuerdo con el producto de anilina esperado (MH+ observado 206). La mezcla se burbujeó después con nitrógeno para desactivar el catalizador y la mezcla se filtró a través de un filtro millipore de 45 μ lavando con cantidades

25 adicionales de EtOH y el filtrado incoloro y transparente

resultante que contenía el producto se concentró al vacío para dar un aceite incoloro. Este material se sometió a destilación azeotrópica con dos porciones de tolueno seco (~25 mL cada una), luego se secó más al vacío para dar un aceite incoloro inicialmente que se solidificó inicialmente para dar un sólido blanco como el producto (preparación 11), 2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)anilina (630 mg, 3.07 mmol, 99% de rendimiento). HPLC (Método N) T.A. = 0.74 min. LCMS (m+1) = 206.1.

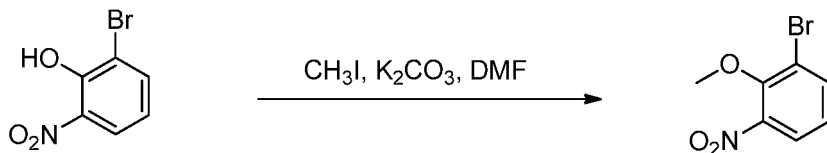
10

Preparación 12



15

Etapa 1



20

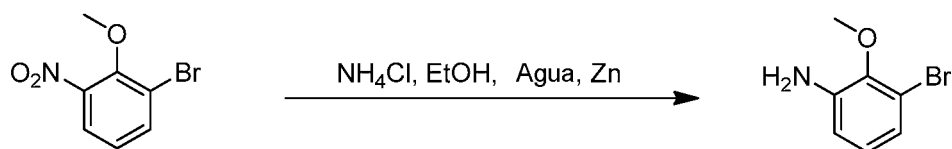
A una solución de 2-bromo-6-nitrofenol (5 g, 22.94 mmol) en DMF (18 ml) se le añadió carbonato de potasio (9.51 g, 68.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, después se añadió yodometano (2.87 ml, 45.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HPLC y LCMS Indicaron conversión completa en producto. Se añadió agua fría (75 mL), se agitó/sonificó, y

25

el sólido se recogió por filtración. Este material se disolvió después en EtOAc (150 mL). Esta solución se lavó 1x 10% LiCl, 1x salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, luego se filtró y concentró. Se cargó en un cartucho de gel de sílice de 120 g, después se purificó mediante cromatografía por vaporización eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos. Fracciones que contenían el producto se concentraron para dar un sólido amarillo pálido como el producto 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno (4.997 g, 20.46 mmol, 89% de rendimiento).

LCMS Dio MH^+ muy débil.

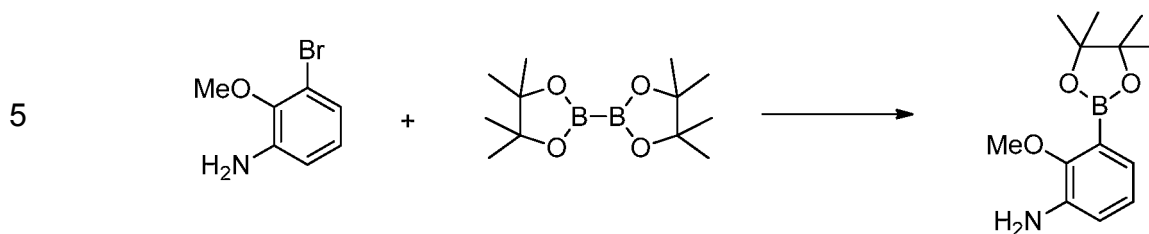
Etapa 2



Una mezcla de 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno de la etapa 1 (3 g, 11.64 mmol), metal de zinc (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 temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó después con diclorometano (200 mL), y se filtró. El filtrado se lavó con agua (50 mL), se secó (sulfato de sodio) 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 purificación por cromatografía por vaporización, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos.

Dio 3-bromo-2-metoxianilina (2.11 g, 9.92 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite incoloro.

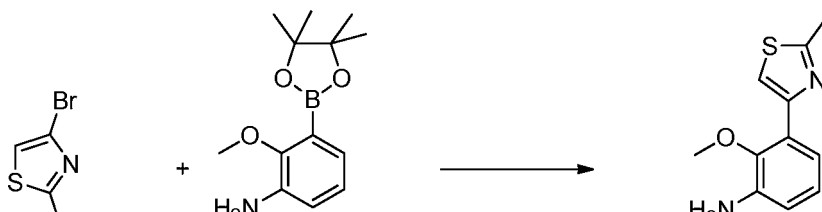
Etapa 3



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'-bis(1,3,2-dioxaborolano) (3.66 g, 14.40 mmol), complejo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.392 g, 0.480 mmol) y acetato de potasio (2.83 g, 28.8 mmol) en dioxano (32 mL) en un matraz se calentó a reflujo ($\sim 100^\circ\text{C}$) durante la noche, luego se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío en Celite®. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización usando una columna de gel de sílice de 120 g (carga sólida) eluyendo con 0-50% de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones adecuadas (eluyeron casi 25% de EtOAc/hexanos) fueron recolectadas y concentradas 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, 60.2% de rendimiento) como un sólido blanquecino cristalino. LCMS MH^+ 250.1.

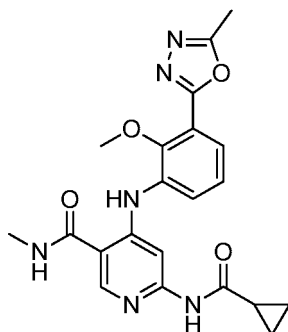
Etapa 4

25



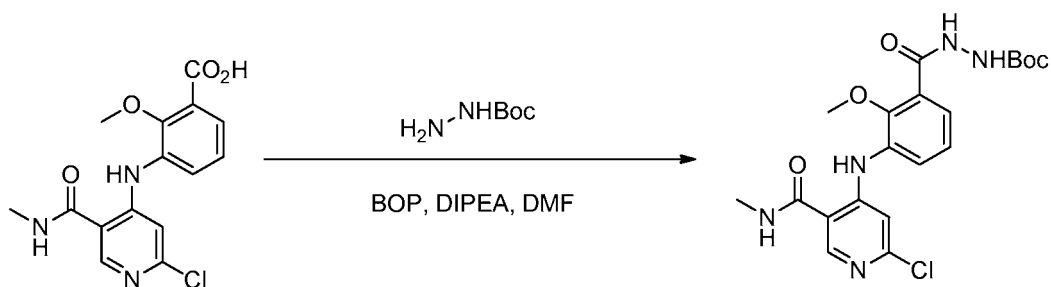
5 Una mezcla agitada de 4-bromo-2-metiltiazol
(128 mg, 0.719 mmol), 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-
1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina de la etapa 3 (197
mg, 0.791 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-
butilfosfino)ferroceno paladio (14.06 mg, 0.022 mmol)
10 en dioxano (4 mL) se desgasificó al burbujear
nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos.
Se añadió rápidamente una solución dibásica de
fosfato de potasio sq 2M (1.078 mL, 2.157 mmol) y la
mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora.
15 LC-MS Mostró conversión completa en la masa de
producto deseada. La mezcla de reacción se enfrió a
la temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc
(75 mL). Esta solución se secó después sobre sulfato
de sodio, se filtró, se concentró y purificó mediante
20 cromatografía por vaporización, eluyendo con 0-100%
de EtOAc en hexanos. Dio 2-metoxi-3-(2-metiltiazol-
4-il)anilina (preparación 12, 122 mg, 0.543 mmol, 75%
de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS MH+
221.1.

5



Etapa 1

10



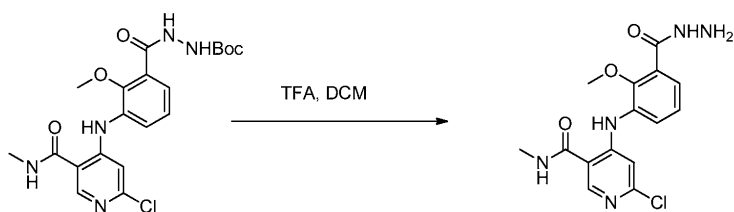
15

20

Se disolvió Preparación 4 (300 mg, 0.894 mmol), hidrazincarboxilato 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 pocos minutos antes de añadir reactivo BOP (435 mg, 0.983 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante ~30 minutos, se añadió agua fría causando que se precipitara un sólido. La suspensión se sonicó brevemente y el sólido se recolectó por filtración y se secó sobre el filtro para dar el producto, 2-(3-((2-cloro-5-(metilcarbamoil)piridin-4-il)amin)-2-metoxibenzoil)hidrazincarboxilato de *tert*-butilo (356 mg, 0.791 mmol, 89% de rendimiento). HPLC (Método N) T.A. = 2.81 min. LCMS (m+1) = 450/452.

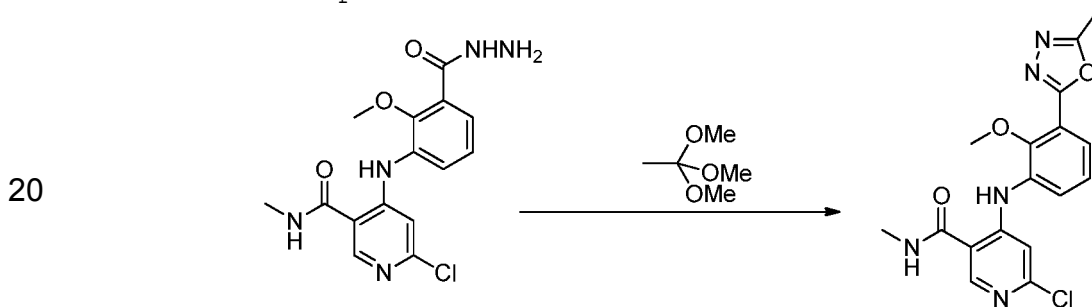
25

Etapa 2



A una 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 solución clara seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró después para eliminar el DCM y TFA, y se añadió DCM (10 mL) y la mezcla se concentró hasta la sequedad de nuevo seguida por la repetición de este proceso una vez más. El aceite amarillo pálido resultante obtenido se trituró con éter (30 mL x2) para dar un sólido casi blanco como la presunta sal TFA del producto final, 6-cloro-4-((3-(hidrazincarbonil)-2-metoxifenil)amin)-N-metilnicotinamida (356 mg, 0.768 mmol, 97% de rendimiento). HPLC (Método N) T.A. = 1.81 min. LCMS (m+1) = 350.

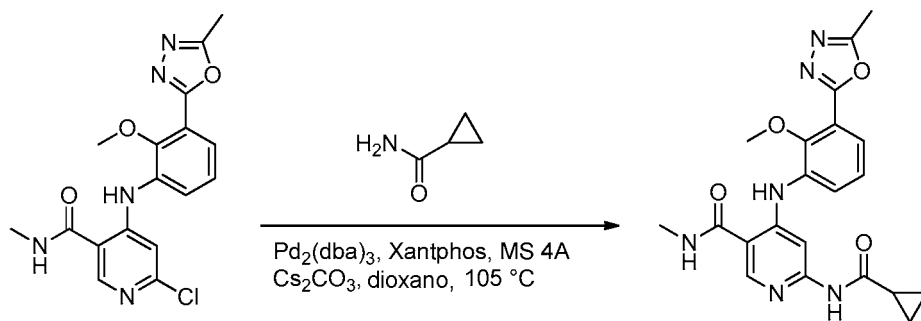
Etapa 3



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 horas, luego se enfrió y se concentró para eliminar

el exceso de 1,1,1-trimetoxietano. Después de enfriar el residuo en un baño de hielo, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 mL) y la mezcla se sonificó para dar una suspensión y el sólido se recolectó por filtración al vacío, se enjuagó con agua, y se secó sobre el filtro para dar el producto como un sólido color pardo (186 mg, 0.498 mmol, 64.8% de rendimiento). HPLC (Método N) T.A. = 2.81 min. LCMS (m+1) = 375.

Etapa 4

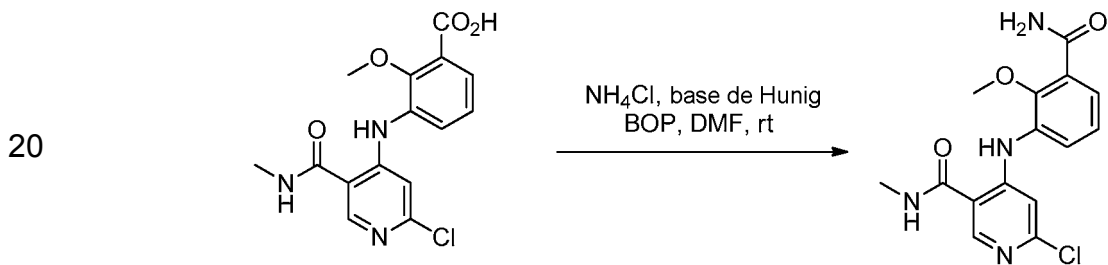


Una mezcla del producto de la etapa 3 (15 mg, 0.040 mmol), ciclopropancarboxamida (6.83 mg, 0.080 mmol), Xantphos (4.64 mg, 8.03 μ mol), tamices moleculares en polvo de 4A (20 mg) y carbonato de cesio (26.1 mg, 0.080 mmol) en dioxano (0.5 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.35 mg, 8.03 μ mol) y la reacción se puso en un bloque de calentamiento a 105°C precalentado. Después de agitar a esta temperatura durante 4 horas, la reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa de fase

inversa con las siguientes condiciones: columna = Waters XBridge C18, 19x200 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10-mM de acetato de amonio; gradiente: 0-100% de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto (ejemplo 28) fue 6.9 mg (41%). HPLC (Método E) T.A. = 1.17 min. HPLC (Método G) T.A. = 0.91 min. LCMS observado MH+ = 423.2. ^1H RMN (500MHz, 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).

Ejemplo 29

Etapa 1



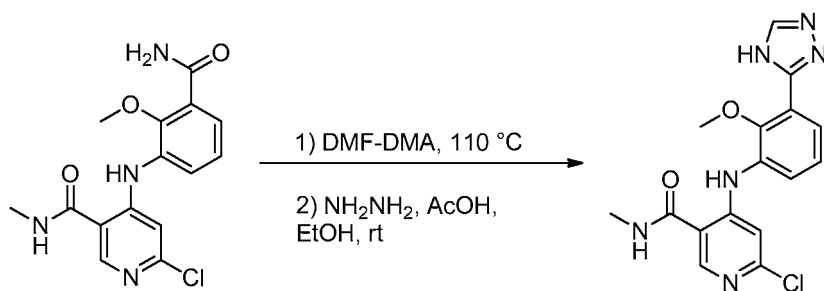
Se mezcló la preparación 4 (1.09 g, 3.25 mmol), base de Hunig (1.701 mL, 9.74 mmol) y cloruro de amonio (0.347 g, 6.49 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente

25

durante pocos minutos y después se añadió BOP (1.867 g, 4.22 mmol) a la suspensión resultante. Se dejó que la suspensión se agitara a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió hielo triturado a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se sonicó brevemente para posteriormente recolectar el sólido precipitado por filtración al vacío y secar al aire el embudo para dar el producto, 4-((3-carbamoyl-2-metoxifenil)amino)-6-cloro-N-metilnicotinamida (1.07 g, 3.20 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido color pardo claro (HPLC (Método N) T.A. = 2.24 min. LCMS (m+1) = 335.

Etapa 2

15



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 solución clara. Después de calentar a esta temperatura durante 3 horas, la reacción se enfrió y se concentró para eliminar 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 clara que se enfrió inmediatamente a -10°C en un baño de salmuera/hielo después

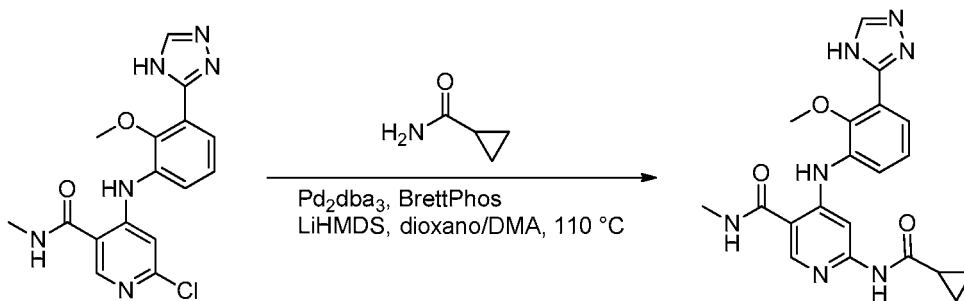
de lo cual se añadió lentamente hidrazina hidratada (0.281 mL, 8.96 mmol) mediante goteo con una jeringa y buena agitación. Una vez que se completó la adición, la suspensión resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente y

5 agitar durante la noche. La mezcla se concentró para eliminar la mayoría del etanol y ácido acético, y la suspensión acuosa resultante se diluyó con agua y los sólidos se recolectaron por filtración al vacío, se enjuagaron con agua adicional y se secaron sobre el filtro para dar el

10 producto, 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amin)-N-metilnicotinamida (280 mg, 0.780 mmol, 87% de rendimiento). HPLC (Método N) T.A. = 2.51 min. LCMS (m+1) = 359/361.

Etapa 3

15



20

A un frasco de reacción se le añadió el producto de la etapa 2 (20 mg, 0.056 mmol), ciclopropanecarboxamida (4.74 mg, 0.056 mmol) y BrettPhos (3.59 mg, 6.69 μ mol) y los contenidos se purgaron con nitrógeno antes de añadir DMA (0.10 mL) y dioxano (0.20 mL). La suspensión

25 resultante se burbujeó con nitrógeno durante un minuto más,

luego se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.10 mg, 5.57 μmol) seguido por LiHMDS (1 M en THF) (0.139 mL, 0.139 mmol) y el frasco de reacción se tapó bajo nitrógeno y se puso en un bloque de calentamiento a 110°C precalentado y la mezcla se dejó

5 agitar a esa temperatura durante 1.5 horas. Después de enfriar, la reacción se inactivó con MeOH, se concentró para eliminar los materiales volátiles y se purificó por LCMS preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm,

10 partículas de 5 μm ; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; gradiente: 0-100% de B durante 20 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las

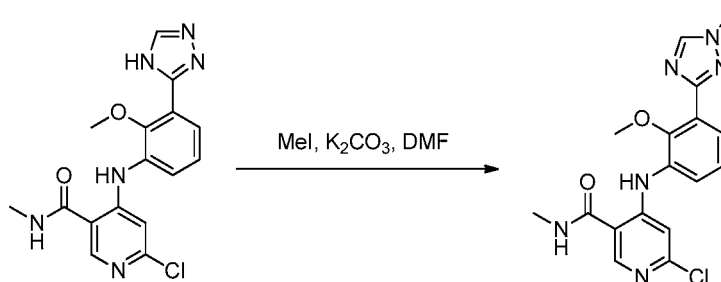
15 fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto (ejemplo 29) fue 15.4 mg (49%). HPLC (Método E) T.A. = 0.98 min. HPLC (Método G) RT = 0.76 min. LCMS observado MH^+ = 408.2. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

20 11.11 (br. s., 1H), 10.82 (br. s., 1H), 8.79 (br. s., 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 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 0.90-0.78 (m, 4H).

Ejemplo 30

25

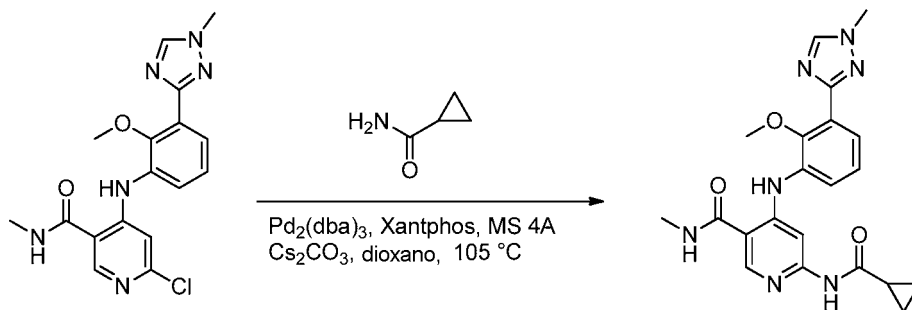
Etapa 1



5

A una suspensión del producto de la etapa 2 del ejemplo SW50 (80 mg, 0.223 mmol) y carbonato de potasio (61.6 mg, 0.446 mmol) en DMF (0.5 mL) a temperatura ambiente se le añadieron 0.3 mL de una solución de yodometano (240 mg, en 2 mL de acetonitrilo). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de inactivar con agua fría. La sonicación breve de la suspensión resultante y filtración al vacío dieron un sólido que se enjuagó con agua y se secó para dar 39 mg (47%) del producto como un sólido blanquecino. HPLC (Método N) T.A. = 2.61 min. LCMS (m+1) = 373.

Etapa 2



20

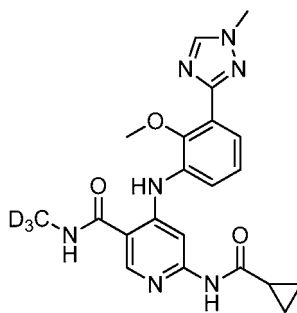
El ejemplo 30 se preparó a partir del producto de la etapa 1 usando las condiciones previamente descritas en la etapa 4 del ejemplo 28 para dar el ejemplo 30 (8%) como un

25

sólido color pardo. HPLC (Método N) T.A. = 2.05 min. LCMS MH+ 422.2. LCMS MH+ 422.2. ^1H RMN (400MHz, metanol- d_4) 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 (br. s., 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).

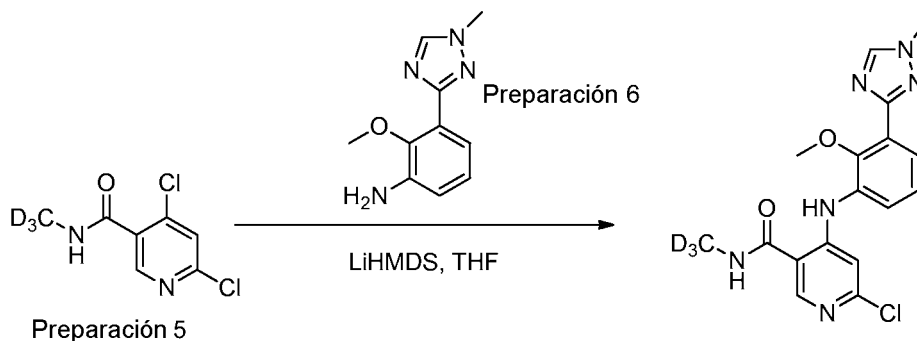
Ejemplo 31

10



Etapa 1

15



20

A una solución clara de la preparación 5 (150 mg, 0.721 mmol) y preparación 6 (155 mg, 0.757 mmol) en THF (2.50 ml) se le añadió una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (2.52 ml, 2.52 mmol) por goteo dando una solución de color ámbar oscuro. Después de agitar a

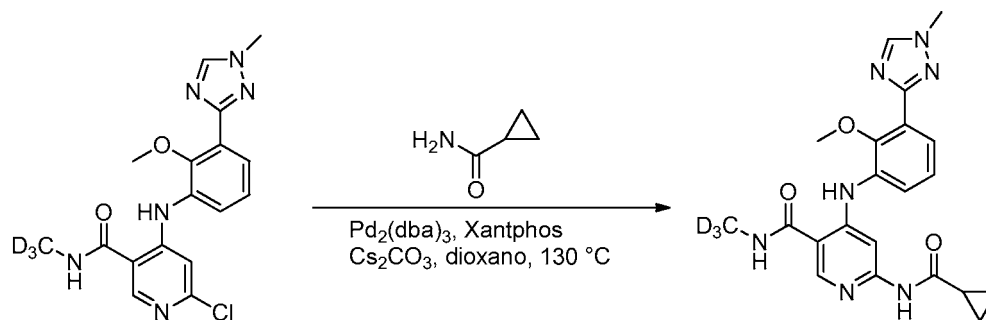
25 temperatura ambiente durante ~40 min., la reacción se enfrió

en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de HCl 1N acuoso (2.5 mL). La mezcla se concentró después para eliminar la mayoría del THF, se diluyó con 15 mL de agua, se sonicó brevemente y después se agitó durante ~1 h para dar una suspensión finamente dispersa. El sólido se recolectó por filtración al vacío, se enjuagó con agua y se secó para dar 256 mg (94%) de un producto deseado como un sólido blanquecino. HPLC (Método N) T.A. = 2.65 min. LCMS (m+1) = 376.3.

10

Etapa 2

15



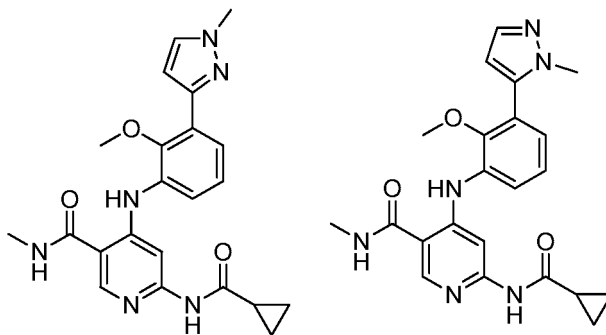
Una mezcla del producto de la etapa 1 (30 mg, 0.080 mmol), ciclopropancarboxamida (13.59 mg, 0.160 mmol), Xantphos (9.24 mg, 0.016 mmol) y carbonato de cesio (78 mg, 0.239 mmol) en dioxano (0.8 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.31 mg, 7.98 μmol) y la reacción se puso en un bloque de calentamiento a 130°C precalentado durante 1 hora. La reacción se enfrió después y se diluyó con DMSO y se purificó mediante LCMS preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5

5 μm ; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio:gradiente: 0-100% de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue 26.3 mg (69%). HPLC (Método G) T.A. = 0.89 min. LCMS observado $\text{MH}^+ = 425.3$. ^1H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (br. s., 1H), 10.61 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.62 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 3.69 (br. s., 3H), 2.01-1.88 (m, 1H), 0.85-0.69 (m, $J=4.4$ Hz, 4H).

15

Ejemplo 32 y ejemplo 33

20

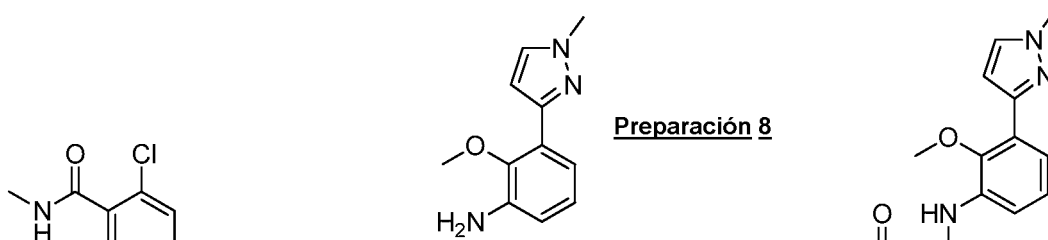


Ejemplo 32

Ejemplo 33

Etapa 1

25

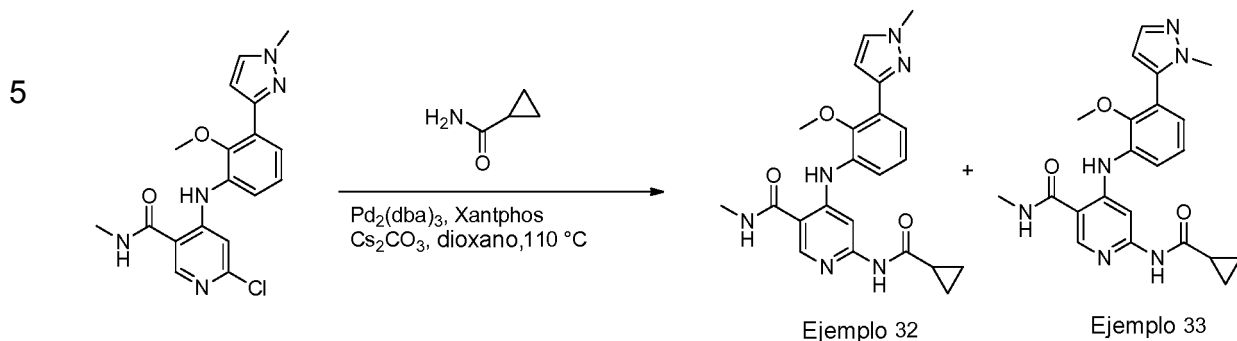


5

Se disolvieron 4,6-dicloro-N-metilnicotinamida (Int1, 110 mg, 0.536 mmol) y preparación 8 como una mezcla de regioisómeros (120 mg, 0.590 mmol) en DMA (1 mL) y se añadieron LiHMDS (1 M en THF) (1.341 mL, 1.341 mmol) por goteo a través de una jeringa a temperatura ambiente ~5 min causando una exotermia ligera para formar una solución ámbar oscuro clara. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió más LHMDS (1 M en THF) (0.6 mL, 0.6 mmol). Después de 30 minutos más de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua para formar una solución clara. La solución se concentró al vacío para eliminar los materiales volátiles y la porción acuosa resultante se ajustó a un pH de ~4 al añadir HCl 1N por goteo causando que se precipitara un sólido. La suspensión resultante se diluyó con agua hasta un volumen de ~40 mL, se agitó durante 1 hora y el sólido se recolectó por filtración al vacío y se secó para dar el producto deseado, 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-N-metilnicotinamida (155 mg, 0.417 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido color pardo. Análisis

de HPLC (método N) indicado a ~4-5:1 mezcla de regioisómeros (T.A. = 3.04, mayor y 3.12 min, menor). LCMS MH⁺ = 372.

Etapa 2



10 La mezcla de producto regioisomérico de la etapa 1 (25 mg, 0.067 mmol), ciclopropancarboxamida (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 burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se añadió

15 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.31 mg, 0.013 mmol) y la reacción se puso en un bloque de calentamiento a 110°C precalentado. Después de agitar a esta temperatura durante 1 hora, la reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con DMSO y se sometió a purificación mediante LCMS preparativa de

20 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 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetontirilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 5-100% de B durante 20

25 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B;

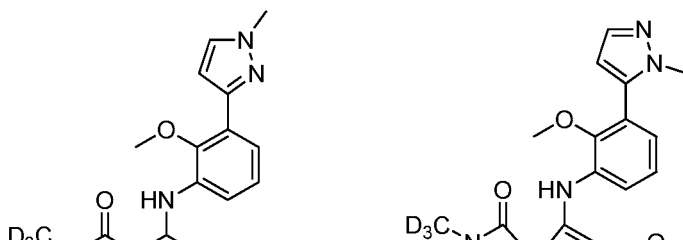
flujo: 20 mL/min.

Las fracciones que contenían el producto mayor se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 14.9 mg (51%) del ejemplo 32. HPLC (Método E) T.A. = 1.35 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.12 min. LCMS observado MH+ = 421.2. ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) 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 menor fueron combinadas y secadas a través de evaporación centrífuga para dar 5.3 mg (17%) del ejemplo 33. HPLC (Método E) T.A. = 1.35 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.05 min. LCMS observado MH+ = 421.2. ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) 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 (br. s., 3H), 2.78 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 1.98 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 0.83 - 0.72 (m, 4H).

Ejemplo 34 y ejemplo 35

25



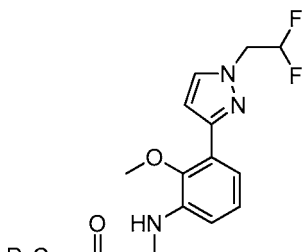
5

El ejemplo 34 y ejemplo 35 se prepararon usando los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33 y al reemplazar Int1 con preparación 5 en la etapa 1 de la preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33. Esto dio 10 3.9 mg (11%) del ejemplo 33. HPLC (Método E) T.A. = 1.30 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.07 min. LCMS observado MH+ = 424.3. ¹H RMN (500MHz, 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 15 (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).

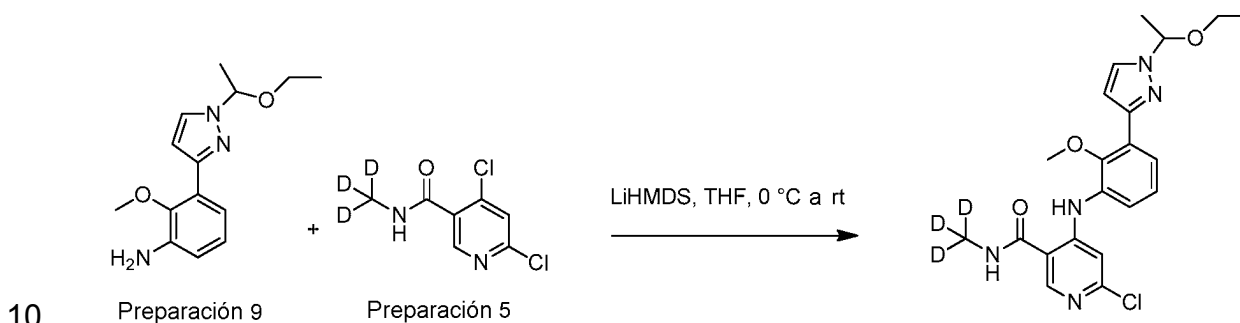
También dio 10.8 mg (30%) del ejemplo 35. HPLC (Método E) T.A. = 1.35 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.04 min. LCMS observado MH+ = 424.3. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 20 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.25 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=6.7 Hz, 1H), 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

25



5 Etapa 1



3-(1-(1-Etoxietil)-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) se disolvieron en THF (10 mL) a temperatura ambiente y la

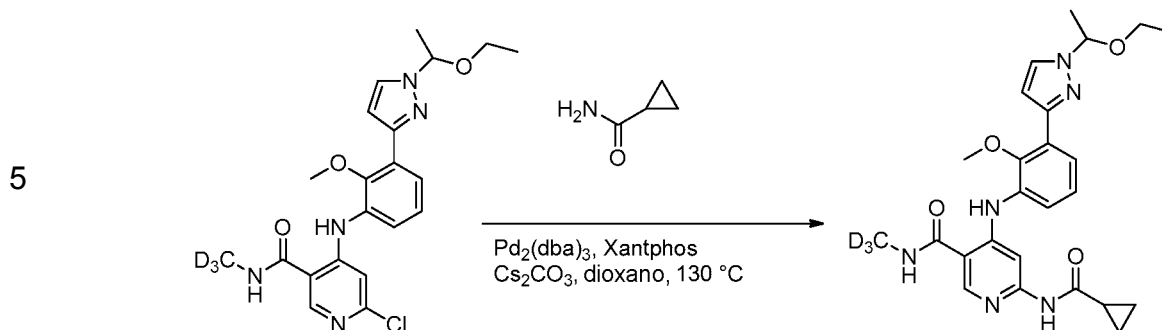
15 solución resultante se enfrió en un baño de hielo después de lo cual se añadió por goteo LiHMDS (1 M en THF, 4.56 mL) a través de una jeringa durante ~1 min. En este momento, la reacción se inactivó con pocas gotas de MeOH y la reacción se concentró y el sólido resultante se purificó mediante

20 cromatografía por vaporización en gel de sílice usando mezclas de solventes de hexano/acetato de etilo como el eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, concentraron y secaron al vacío para dar 720 mg de un sólido café medio como el producto deseado. HPLC

25 (Método N) T.A. = 2.65 min. LCMS MH⁺ 433.3/435.3 (se observó

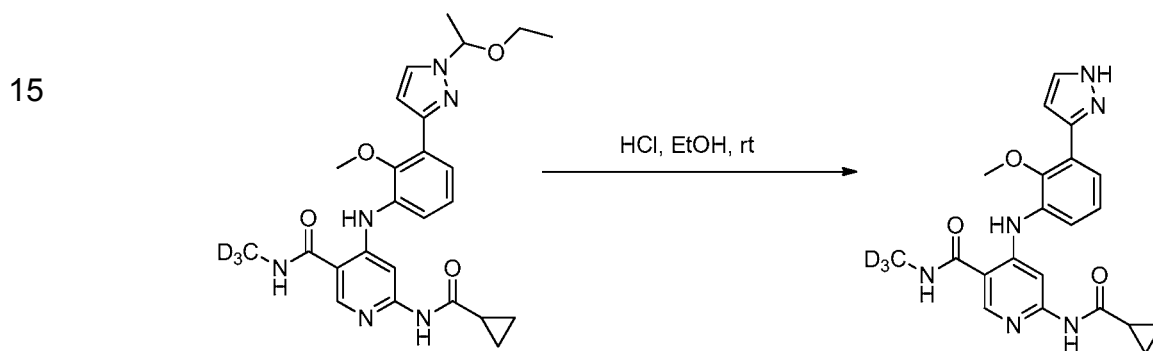
patrón de isótopos de cloruro).

Etapa 2



Usando el producto de la etapa 1, la reacción anterior se llevó a cabo usando un procedimiento similar al descrito en la etapa 2 del ejemplo 31. Esto dio el producto deseado en 86% de rendimiento como un sólido amarillo pálido. LCMS MH⁺ 482.4.

Etapa 3

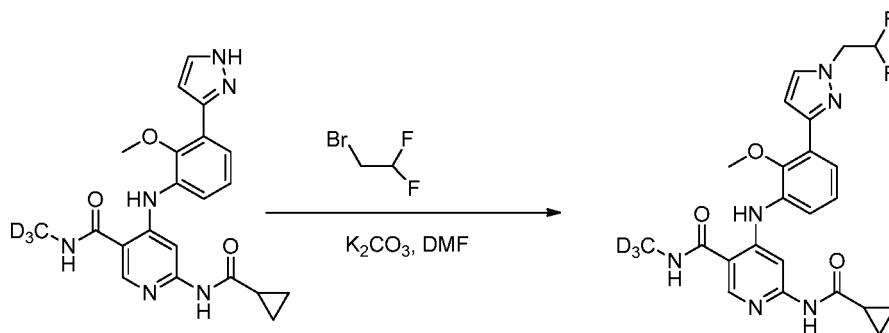


Al producto de la etapa 2 (335 mg, 0.696 mmol) se le añadió EtOH (5 mL) dando una suspensión fina. A esta mezcla a temperatura ambiente se le añadió después HCl (2.5 M en EtOH) (2.78 mL, 6.96 mmol) dando una solución amarilla clara. Después de agitar a temperatura ambiente durante ~3 horas totales, el análisis LCMS mostró conversión completa y

limpia en el producto más polar de acuerdo con el producto deseado. La suspensión resultante se concentró al vacío para eliminar la mayoría del EtOH y se añadió agua (~10 mL) seguida por una lenta adición por goteo de bicarbonato de sodio acuoso saturado con agitación hasta que se obtuviera un pH de ~7. La suspensión se agitó durante la noche, después el sólido se recolectó por filtración al vacío, se enjuagó con agua adicional 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 secó al vacío para dar 251 mg (88%) de un sólido blanquecino como el producto deseado. HPLC (Método N) T.A. = 2.23 min. LCMS MH⁺ 410.4.

Etapa 4

15



20

A una mezcla del producto de la etapa 3 (25 mg, 0.061 mmol) y carbonato de potasio (25.3 mg, 0.183 mmol) en DMF (0.3 mL) a temperatura ambiente se le añadió 2-bromo-1,1-difluoroetano (13.27 mg, 0.092 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (~16 h). La LCMS sólo mostró ~30% de conversión en este momento, por lo

25

que se añadieron carbonato de potasio (25.3 mg, 0.183 mmol) y 2-bromo-1,1-difluoroetano (13.27 mg, 0.092 mmol) adicionales, y la reacción se dejó continuar durante 2 horas más. LCMS En este momento indicó principalmente la

5 conversión en producto (MH⁺ observado por LCMS 474). Se dejó enfriar, se diluyó con DMS, se filtró y se purificó usando LCMS 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:

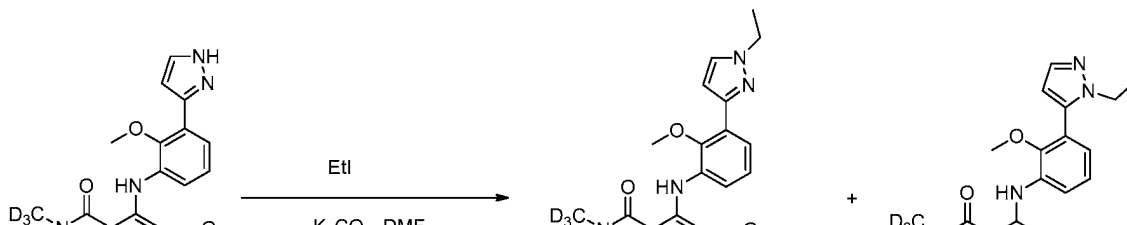
10 agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 10-100% de B durante 15 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Fracciones que contenían el producto deseado mayor se

15 combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto (ejemplo 36) fue 13.9 mg (48%). HPLC (Método E) RT = 1.52 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.27 min. LCMS observado MH⁺ = 474.3. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ

20 10.75 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (br. s., 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

25



5

Usando el producto de la etapa 3 del ejemplo 36, el ejemplo 37 y ejemplo 38 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en la etapa 4 del ejemplo 36 y al reemplazar 2-bromo-1,1-difluoroetano con yodoetano como el reactivo alquilante. Esto dio 13.5 mg (51%) del ejemplo 37 y 8.2 mg (31%) del ejemplo 38.

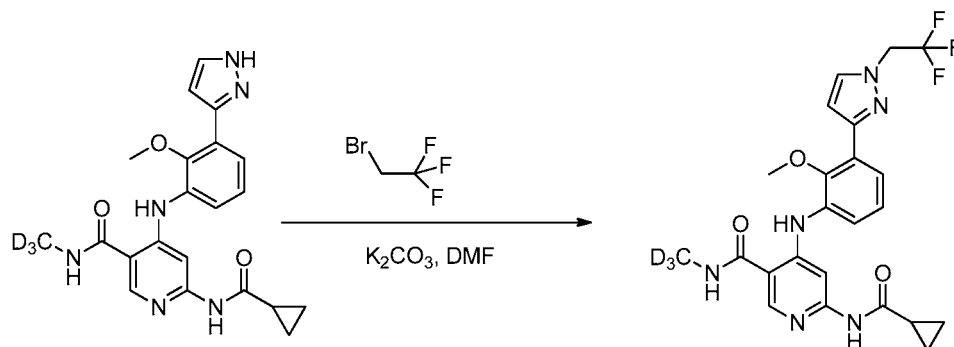
Ejemplo 37: HPLC (Método E) T.A. = 1.45 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.20 min. LCMS observado MH⁺ = 438.3. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.65-11.27 (m, 1H), 11.08-10.78 (m, 1H), 9.08-8.75 (m, 1H), 8.63-8.23 (m, 1H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 6.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.19 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.60 (br. s., 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) RT = 1.44 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.13 min. LCMS observado MH⁺ = 438.3. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (br. s., 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 (q, 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

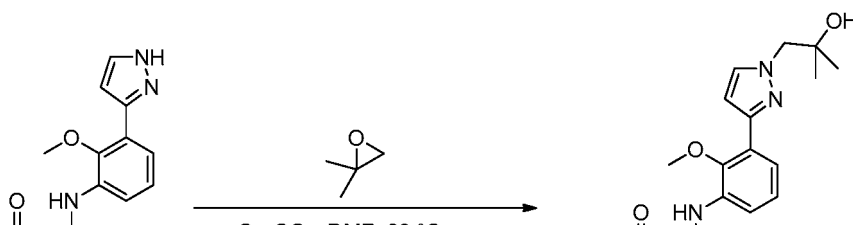
5



Usando el producto de la etapa 3 del ejemplo 36, el ejemplo 39 se preparó usando un procedimiento similar al descrito en la etapa 4 del ejemplo 36 y al reemplazar 2-bromo-1,1-difluoroetano con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano como el reactivo alquilante. Esto dio 5.2 mg (17%) del ejemplo 39. HPLC (Método E) T.A. = 1.58 min. HPLC (Método G) RT = 1.38 min. LCMS observado MH^+ = 492.3. 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) 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 (q, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 0.88-0.69 (m, 4H).

25

Ejemplo 40



5

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 mezclaron en DMF (0.2 mL) y se añadió 2,2-dimetiloxirano (7.04 mg, 0.098 mmol) seguido por calentamiento de la

10 mezcla resultante a 60°C durante la noche (~16 h). La reacción se enfrió y se sometió directamente a purificación mediante LCMS 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

15 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 0-100% de B durante 19 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto deseado

20 se combinaron y secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto (ejemplo 40) fue 13.3 mg (56%). HPLC (Método E) RT = 1.32 min. HPLC (Método G) RT = 1.11 min. LCMS observado MH⁺ = 482.3. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (br. s., 1H), 10.63 (br.

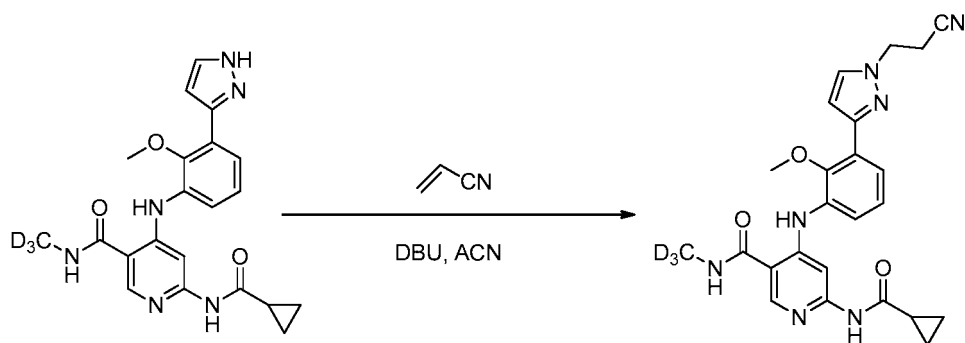
25 s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74

(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 (br. s., 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).

5

Ejemplo 41

10



15

20

25

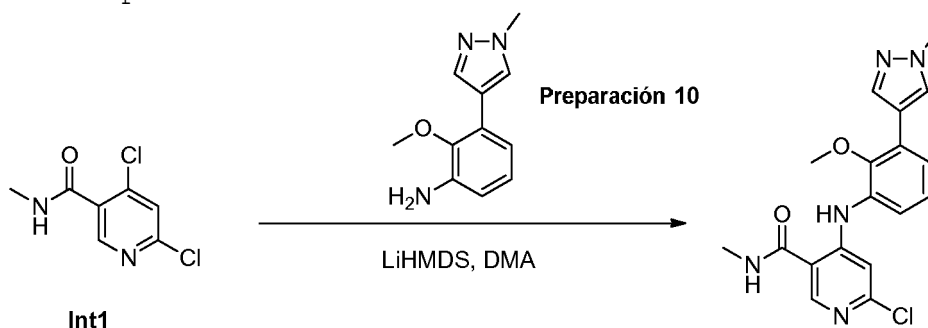
El producto de la etapa 4 del ejemplo 36 (20 mg, 0.049 mmol) se mezcló en acetonitrilo (0.2 mL) para dar una suspensión y se añadió DBU (8.10 μ l, 0.054 mmol) seguido por acrilonitrilo (2.236 μ l, 0.059 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó a 60°C durante la noche (~15 h). La reacción se enfrió y se sometió directamente a purificación mediante LCMS preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 0-100% de B durante 19 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B;

flujo: 20 mL/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron a través de evaporación centrífuga. El rendimiento del producto (ejemplo 40) fue 14.6 mg (65%). HPLC (Método E) RT = 1.33 min. HPLC (Método G) RT = 1.11 min. LCMS observado MH+ = 463.2. ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) 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

Etapa 1

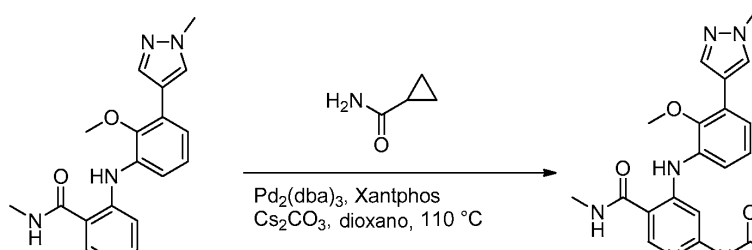
15



La etapa 1 se llevó a cabo usando el procedimiento descrito en la etapa 1 de la preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33 para dar un rendimiento de 82% del producto deseado como un sólido color pardo. HPLC (Método N) T.A. = 3.04 min. LCMS MH+ 372.

Etapa 2

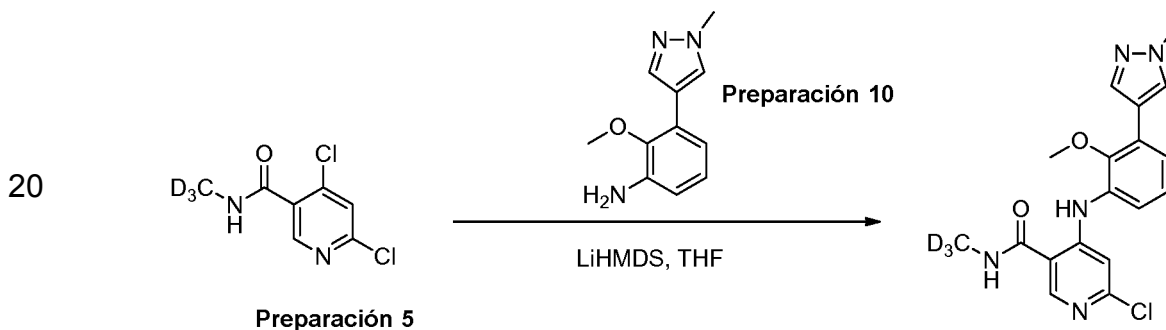
25



La etapa 2 se llevó a cabo usando el
 5 procedimiento como el descrito en la etapa 2 de la
 preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33 para dar un
 rendimiento de 79% del producto deseado (ejemplo 42).
 HPLC (Método E) T.A. = 1.33 min. HPLC (Método G) T.A.
 = 1.08 min. LCMS observado MH^+ = 421.2. 1H RMN
 10 (500MHz, DMSO- d_6) 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,
 15 1H), 0.77 (d, $J=6.1$ Hz, 4H).

Ejemplo 43

Etapa 1

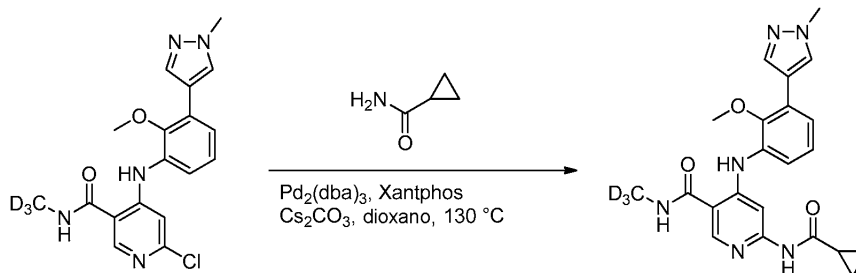


La etapa 1 se llevó a cabo usando el procedimiento
 como el descrito en la etapa 1 de la preparación del ejemplo
 25 32 y ejemplo 33 para dar un rendimiento de 81% del producto

deseado como un sólido amarillo pálido. LCMS MH⁺ 375.

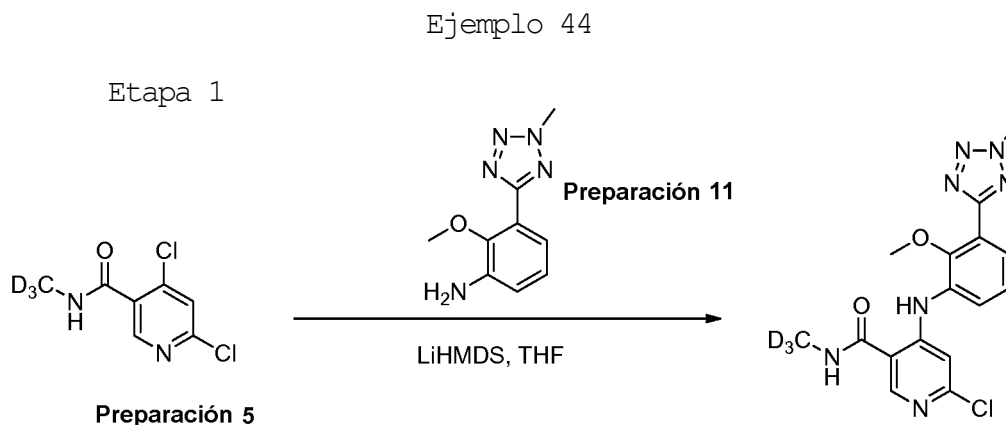
Etapa 2

5



La etapa 2 se llevó a cabo usando el procedimiento como el descrito en la etapa 2 de la preparación del ejemplo 31 para dar un rendimiento de 67% del producto deseado (ejemplo 43). HPLC (Método E) RT = 1.35 min. HPLC (Método G) RT = 1.03 min. LCMS observado MH⁺ = 424.3. ¹H NMR (500MHz, 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 (br. s., 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 (br. s., 1H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

20



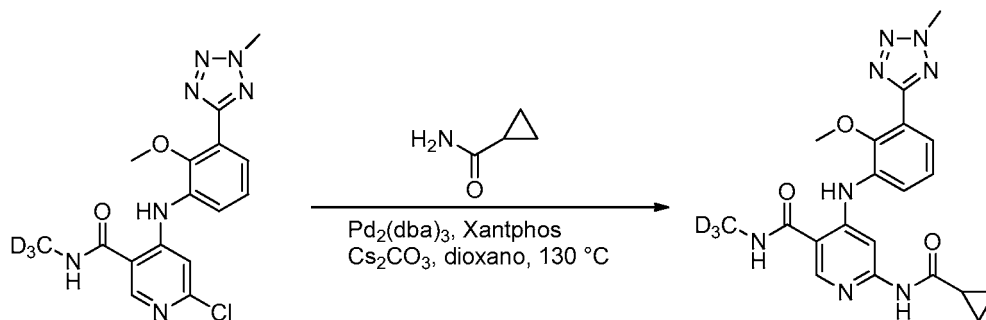
La etapa 1 se llevó a cabo usando el procedimiento como el descrito en la etapa 1 de la preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33

25

para dar un rendimiento de 84% del producto deseado como un sólido café medio. HPLC (Método N) T.A. = 2.88 min. LCMS MH+ 377.3.

Etapa 2

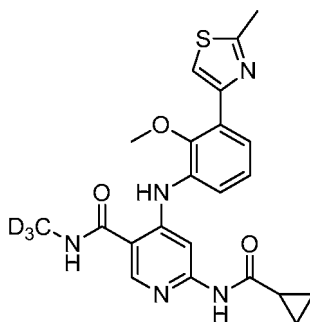
5



La etapa 2 se llevó a cabo usando el procedimiento como el descrito en la etapa 2 de la preparación del ejemplo 31 para dar un rendimiento del 69% del producto deseado (ejemplo 44). HPLC (Método E) RT = 1.31 min. HPLC (Método G) RT = 1.16 min. LCMS observado MH+ = 426.3. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (br. s., 1H), 10.72 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 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 (br. s., 1H), 0.77 (d, $J=5.0$ Hz, 4H).

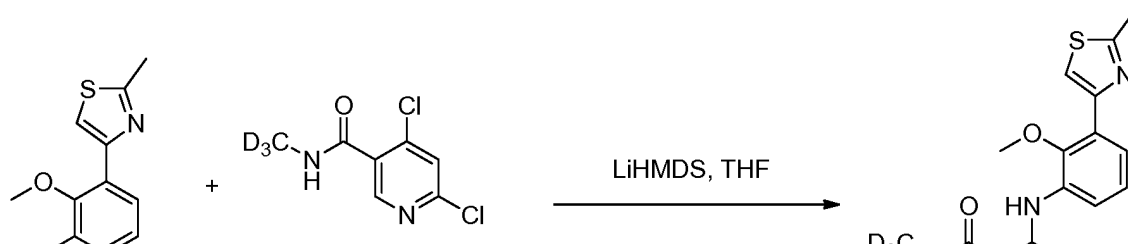
20

Ejemplo 45



Etapa 1

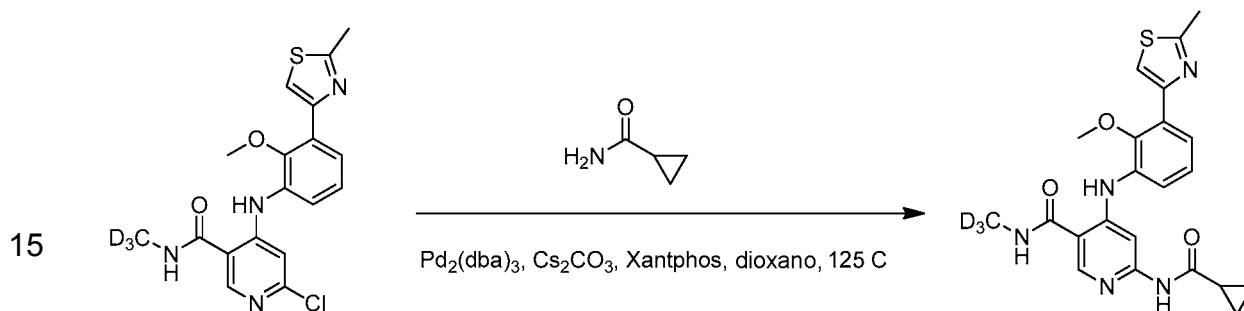
25



5

La etapa 1 se llevó a cabo usando el procedimiento como el descrito en la etapa 1 de la preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33 para dar un rendimiento de 81% del producto deseado como un sólido blanquecino.

Etapa 2



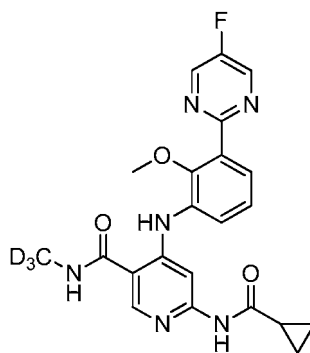
La etapa 2 se llevó a cabo usando el procedimiento como el descrito en la etapa 2 de la preparación del ejemplo 31 para dar un rendimiento de 67% del producto deseado (ejemplo 45). HPLC (Método E) RT = 1.63 min. HPLC (Método G) RT = 1.27 min. LCMS observado $\text{MH}^+ = 441.3$. ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.87 (br. s., 1H), 10.73 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.83 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.25 (t,

25

$J=7.9$ 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

5



10

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 delineado para el ejemplo 45. ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (br. s., 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 LC: 0.68 min [J]. MS (E+) m/z: 440 (MH^+).

25

Compuesto	^1H RMN (metanol- d_4 equivale a $\text{CDCl}_3\text{:MeOD}$ ~1:1 a menos que se indique lo contrario)
2	^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) 8 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),

5

10

15

20

25

Compuesto	^1H RMN (metanol- d_4 equivale a $\text{CDCl}_3\text{:MeOD}$ ~1:1 a menos que se indique lo contrario)
6	^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) 8 10.85 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.63 (q, $J=4.3$ 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),

5

10

15

20

25

Compuesto	¹ H RMN (metanol-d ₄ equivale a CDCl ₃ :MeOD ~1:1 a menos que se indique lo contrario)
10	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) 8 10.84 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 10.79 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.75

5

10

15

20

25

Compuesto	^1H RMN (metanol- d_4 equivale a $\text{CDCl}_3:\text{MeOD} \sim 1:1$ a menos que se indique lo contrario)
14	^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) 8 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),

5

10

15

20

25

Compuesto	¹ H RMN (metanol-d ₄ equivale a CDCl ₃ :MeOD ~1:1 a menos que se indique lo contrario)
19	¹ H RMN (500MHz, metanol-d ₄) 8 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 -

5

10

15

20

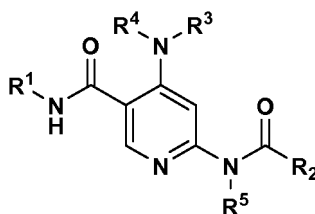
25

Compuesto	^1H RMN (metanol- d_4 equivale a $\text{CDCl}_3:\text{MeOD}$ ~1:1 a menos que se indique lo contrario)
25	^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) 8 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)

REIVINDICACIONES

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

5



I

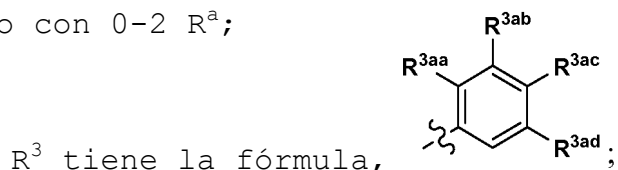
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 R^1 es alquilo de C_{1-3} sustituido por 0-7 átomos de deuterio;

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

R^{2a} cada que se presenta es independientemente hidrógeno, =O, halo, OCF_3 , CN , NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^a , haloalquilo de C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 R^a o un $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de
25 carbono o 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$

sustituido con 0-2 R^a ;



R^{3aa} es alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{a2} ,

5 $S(O)_p R^{c2}$ u OR^{b2} ;

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

R^{a2} cada que se presenta es independientemente halo,

10 OH o alquilo de C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{f2} ;

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

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

R^{d2} es independientemente cada que se presenta F u

15 OH;

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

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno;

R^{11} cada que se presenta es hidrógeno;

R^a cada que se presenta es hidrógeno, F, Cl, Br,

20 OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_r OR^b$, $-(CH_2)_r SR^b$, $-(CH_2)_r C(O)R^b$,

$-(CH_2)_r C(O)OR^b$, $-(CH_2)_r OC(O)R^b$, $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$,

$-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$, $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$, $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$, -

$S(O)_p NR^{11}R^{11}$, $-NR^b S(O)_p R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2 R^c$, alquilo de C_{1-6}

sustituido con 0-3 R^f , haloalquilo de C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclo

25 de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4

heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p sustituido con 0-3 R^f;

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

R^d cada que se presenta es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -OR^c, -(CH₂)_rC(O)R^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)OR^c, alquilo de C₁₋₆ o (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

R^e cada que se presenta es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ y (CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^f;

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

p es 0, 1 o 2; y

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

2. El compuesto de conformidad con la

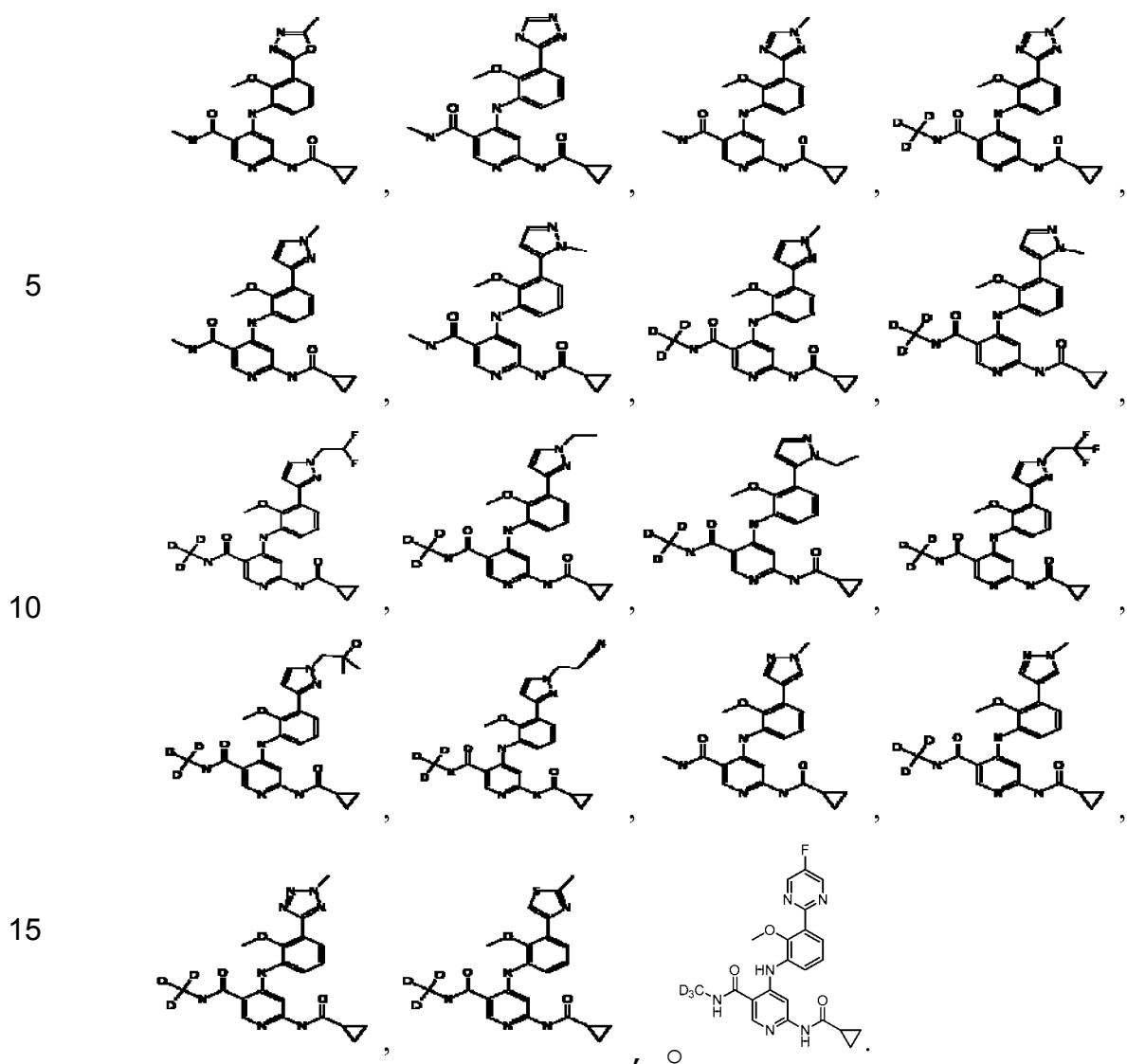
reivindicación 1, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^1 es CH_3 , C_2H_5 , CD_3 o CD_2CD_3 .

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de
5 las reivindicaciones 1-2, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^2 es ciclopropilo sustituido por 0-4 grupos seleccionados de R^{2a} .

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de
10 las reivindicaciones 1-3, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque R^{3aa} es $S(O)_2CH_3$ o OCH_3 .

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones 1-4, o un estereoisómero o sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque tanto R^4 y R^5 son hidrógeno.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero o sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque
20 tiene la fórmula:



7. Una composición farmacéutica caracterizada porque tiene uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

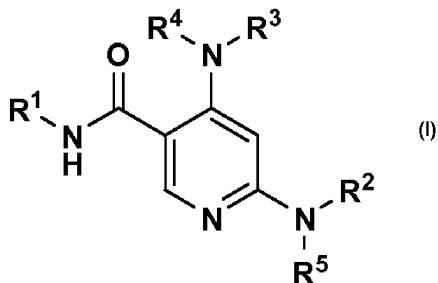
8. Un método para tratar una enfermedad, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-6, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o auto inmune. .

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):

5



10

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define en la presente, son útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α al actuar en Tyk-2 para causar inhibición de transducción de señales.