**Baker & McKenzie S.A.S**
NIT: 900.532.339-9

Av. 82 No. 10-62 Piso 6
Bogotá
Colombia

Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

Doctor
José Luis Salazar
Director de Nuevas Creaciones (C)
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia: Expediente No. **16145375**
Solicitud de Patente de Invención titulada: "*Compuestos de piridilo sustituidos con alquilamida*"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 11055. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

## 1. Respuesta a las Objeciones del Examinador

1.1 Título de la solicitud

El Señor Examinador menciona que: "*El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque la expresión "útiles como moduladores de respuesta de IL-12, IL-23 y/o IFNalfa" hace alusión al uso de la presente solicitud lo cual no es permitido (Art 14 D 486), por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria."*

Con el fin de atender a la anterior observación, me permito presentar un nuevo título para la solicitud como sigue:

**“Compuestos de piridilo sustituidos con alquilamida”**

De esta manera queda superada la anterior objeción.

1.2 Claridad de las reivindicaciones

1.2.1 Reivindicación 1

El Señor Examinador considera que: "*Las reivindicación 1 carece de los requisitos de concisión toda vez que abarca una amplia variabilidad estructural dentro de los radicales propuestos para cada uno de los sustituyentes del grupo farmacofórico (...)*". Por lo tanto, el Señor Examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización acorde a los ejemplos.

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 y solo con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud, presento un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones donde los radicales de la reivindicación 1 han sido fuertemente limitados para corresponder a los ejemplos descritos en la presente invención.

1.2.2 El término "cualquiera de las reivindicaciones"

El Señor Examinador menciona que: *"Las reivindicaciones 3- 7 no son claras pues el término “cualquiera de las reivindicaciones” puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención."*

En relación con la anterior objeción, me permito mencionar que contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, dicha expresión es ampliamente utilizada en el ámbito de las patentes y de ninguna manera le resta claridad a las reivindicaciones que la contienen. Además, dichas reivindicaciones se refieren a reivindicaciones dependientes y por lo tanto la expresión mencionada establece la dependencia de las reivindicaciones en cuestión, agregándole claridad a las mismas.

1.3 Descripción

Además, el Señor Examinador menciona que: "*La Descripción presenta información incompleta en algunas de sus páginas, posiblemente debido a mal escaneo de estas como, por ejemplo: Radicado N°. 16-145375-0000-0000. Pág. 274, 275, 298, 306, 318, 321, 322, 326, 331 entre otros.*"

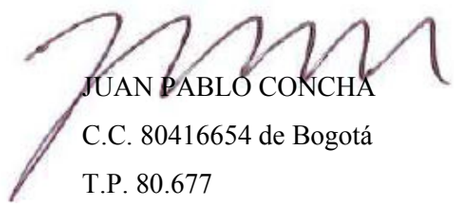
Frente a la anterior observación, me permito presentar, junto con el presente memorial, la Descripción tal como fue originalmente presentada, en un documento Word, para la correcta y completa apreciación de la misma.

1.4 Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio, y al no haberse encontrado documentos que afecten el objeto de esta solicitud. Se puede concluir que la presente solicitud de patente cumple a cabalidad con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo establecidos en la Decisión 486.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA
C.C. 80416654 de Bogotá
T.P. 80.677

Anexos:
- Capítulo descriptivo en versión Word
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 4 reivindicaciones
- Pago de examen de patentabilidad.

4667448-v1\BOGDMS

# COMPUESTOS DE PIRIDILO SUSTITUIDOS CON ALQUILAMIDA ÚTILES COMO MODULADORES DE RESPUESTAS DE IL-12, IL-23 Y/O IFNalfa

## Campo de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos útiles en la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFNα 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 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 IFNα en un mamífero.

## 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 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-12Rβ1, es esencial para la supervivencia y expansión de células Th17 que producen citocinas pro-inflamatorias tales

como IL-17A, IL-17F, IL-6 y TNF-α (McGeachy, M.J. et a., "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-12Rβ1 e IL-12Rβ2. IL-12 es esencial para el desarrollo de células Th1 y secreción de IFNγ, 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 interferón-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-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.,* 198: 1951-1957 (2003)).

En enfermedad humana, la alta expresión de p40 y p19 ha sido medida en lesiones psoriásicas, y células Th17 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 (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 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 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 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, "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60: 1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)).

De hecho, el tratamiento anti-p40, que inhibe tanto IL-12 como IL-23, así como terapias anti-p19 específicas de IL-23 han demostrado ser eficaces en el tratamiento de 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 IFNα así como IFNβ, IFNε, IFNκ e IFNω, actúan a través de un receptor heterodimérico de IFNα/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 interferón tipo I) o expresión incrementada de genes regulados por IFN tipo I (una llamada firma de IFNα) 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 signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)), y varios estudios han demostrado que los niveles de IFNα 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 not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). Un papel directo para IFNα en la patobiología de lupus es evidenciado por la observación de que la administración de IFNα a pacientes con enfermedades malignas o virales puede inducir un síndrome tipo lupus. 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 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 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 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", *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, agentes que inhiban la accion 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 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/Thl and IL-23/Thl7 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 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 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 (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in

Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.* 183:7539-7546 (2009)).

En 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 coticinas y/o interferones, compuestos nuevos capaces de modular citocinas y/o interferones, tales como IL-12, IL-23 y/o IFNα, 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 IFNα 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 IFNα 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 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 tenga un componente inflamatorio o autoinmune.

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

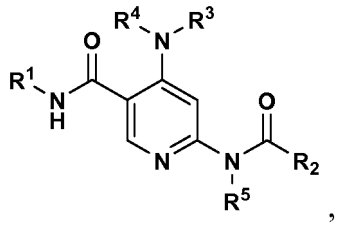
La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cánceres.

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

Estas y otras características de la invención se 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:



,

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 $R^{1a}$;

$R^{1a}$ 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, 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, $NO_2$, $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_rSR^b$, $-(CH_2)_rC(O)R^b$, $-(CH_2)_rC(O)OR^b$, $-(CH_2)_rOC(O)R^b$, $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$, $-NR^bC(0)NR^{11}R^{11}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$, $-NR^bS(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, alquilo de $C_{1-6}$ sustituido con 0-3 $R^a$, 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 $S(O)_p$ 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 $R^a$;

$R^3$ 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 $C_{-14}$ 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, CI, 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, $NO_2$, $-OR^c$, $-(CH2)_rC(O)R^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cC(O)OR^c$, 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 ó 2; y

r es 0, 1, 2, 3 ó 4.

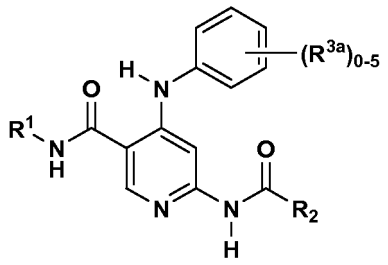
En otra modalidad se proporcionan compuestos de la fórmula I, o esteroisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de profármacos de los mismos, en donde $R^2$ es metilo, etilo, propilo, furilo, piranilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo, ciclopentilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo o pirrolopiridinilo, cada grupo 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 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 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




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

$R^1$ 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 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 $C_{1-6}$ ($CF_3$), $-(CH_2)_r$-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 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 $C_{3-6}$ o arilo de $C_{6-10}$, cada grupo sustituido con 0-5 $R^{3a}$ ($R^3$ es de preferencia fenilo sustituido con 0-5 $R^{3a}$);

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

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

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

$R^a$ es independientemente cada que se presenta hidrógeno, -$(CH_2)_r OR^b$ o alquilo de $C_{1-6}$ sustituido con 0-3 $R^f$ (metilo);

$R^b$ es independientemente cada que se presenta hidrógeno o alquilo de $C_{1-6}$ sustituido con 0-3 $R^d$ (de preferencia $R^b$ es metilo);

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

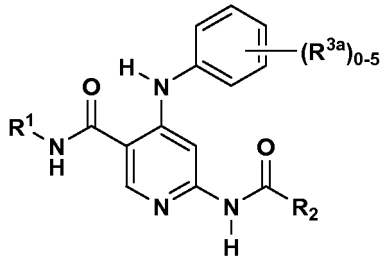
$R^d$ cada que se presenta es independientemente hidrógeno, halo (de preferencia halo es F) o -OH;

$R^f$ 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.

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




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

$R^1$ 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 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 $C_{1-6}$ ($CF_3$), $-(CH_2)_r$-carbociclo de 3-14 miembros sustituido con 0-1 $R^a$, -

$(CH_2)_r$-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono o 1-4 heteroátomos seleccionado de N, O y $S(O)_p$ sustituido con 0-2 $R^a$;

o un $R^{2a}$ y otro $R^{2a}$, junto con los átomos a los 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), $-(CH_2)_rOR^b$, $-(CH_2)_r$-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 $R^a$ o $-S(O)_pR^c$;

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

$R^{11}$ 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, $-(CH_2)_rOR^b$ o alquilo de $C_{1-6}$ sustituido con 0-3 $R^f$;

$R^b$ 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 -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

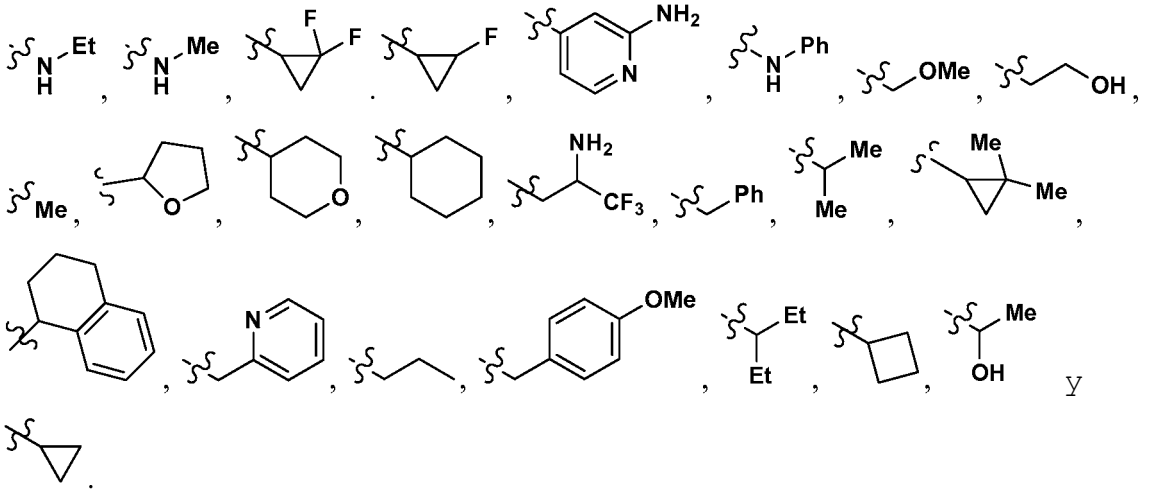
r es 0, 1 ó 2.

En una modalidad alternativa, se proporciona un compuesto de la fórmula I, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde $R^2$ es metilo, etilo, propilo (*n* e *i*), furilo, piranilo, ciclopropilo, piridilo, ciclobutilo o ciclohexilo, cada grupo sustituido por 0-4 grupos seleccionados de $R^{2a}$. En una modalidad preferida, $R^2$ 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 $R^2$ es $NR^6R^6$.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde $R^2$ es $OR^b$.

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 $R^2$ se selecciona de:



En una modalidad que se prefiere más, se 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, $C(O)NR^{11}R^{11}$ $S(O)_2NR_{11}R_{11}$, $C(O)R^b$, $SO_pR^c$, $NR^bSO_pR^c$, $NR^bC(O)R^c$, 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 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 $C_{1-4}$ 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 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 $R^d$;

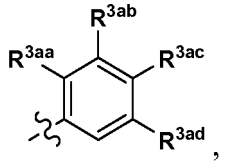
$R^d$ cada que se presenta es independientemente halo (de preferencia F) u OH;

$R^c$ 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.

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 $R^{a2}$, $S(O)_pR^{c2}$ u $OR^{b2}$;

$R^{3ab}$, $R^{3ac}$ o $R^{3ad}$ son independientemente hidrógeno,

Cl, F o Br;

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

$R^{11}$ cada que se presenta es independientemente 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 $R^{d2}$;

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

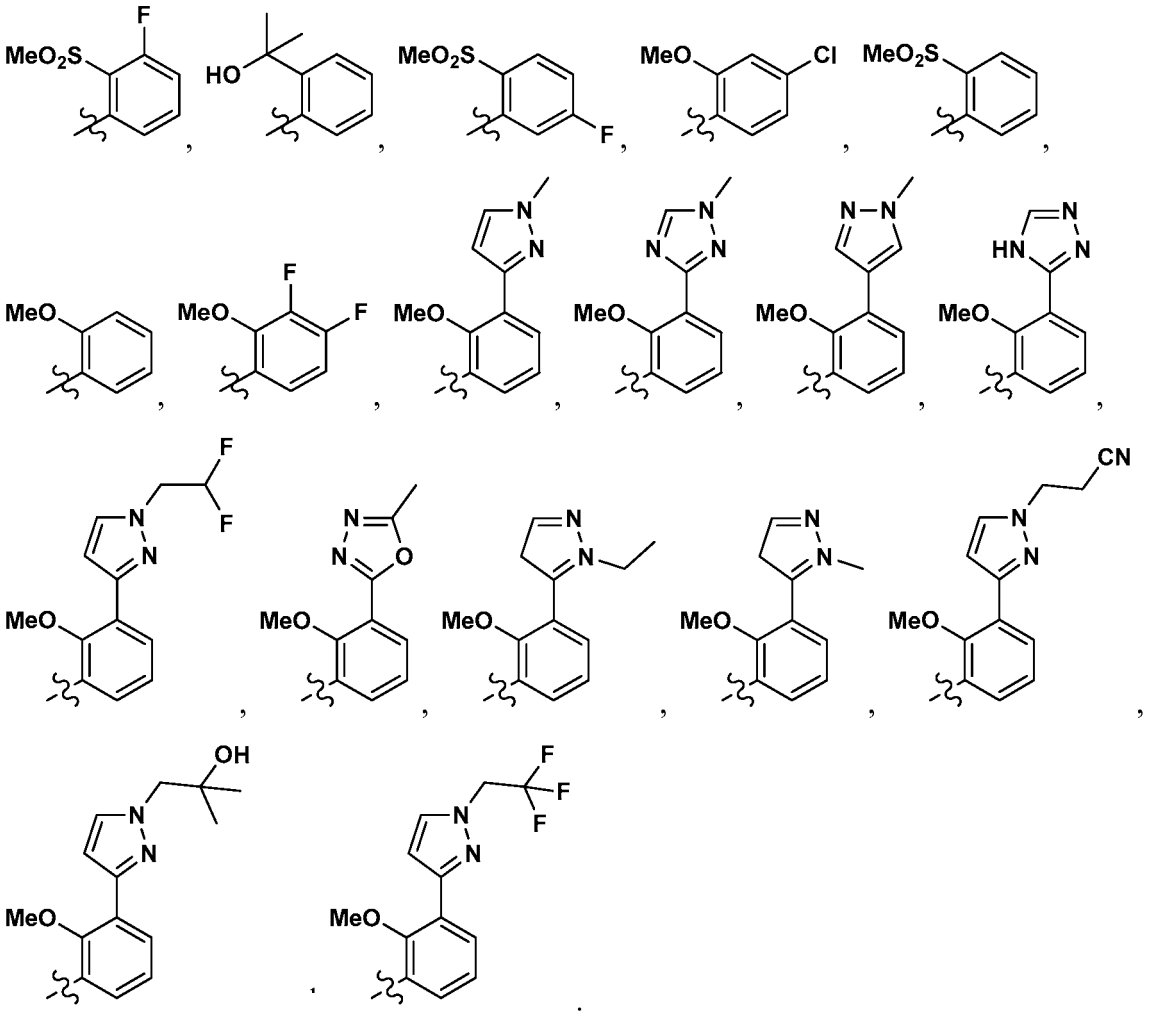
$R^{d2}$ es independientemente cada que se presenta F u OH;

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

p es 0-2.

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 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



, y

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 IFNα, que comprenden compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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

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, 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 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)

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

vasculitis asociada con ANCA, pénfigo, enfermedad de Kawasaki, Polineuoropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP), dermatomiositis, polimiositis, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, inflamación pulmonar autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedad ocular inflamatoria 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), 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, 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 administrar a un paciente que requiera de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

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 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, 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, 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, pénfigo vulgar y asma.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFNα (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.

La presente invención proporciona también un método para tratar una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 y/o IFNα (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 IFNα es una enfermedad modulada por IL-12, IL-23 y/o IFNα.

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 $IC_{50}$ < 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 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 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 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 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

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 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 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 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 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 $R^3$.

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 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 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, 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 derivado N-óxido (N→O).

De acuerdo con una convención usada en la técnica, 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.

Un guión "-" que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de fijación para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ está fijado a través del átomo de carbono.

El término "sustituido opcionalmente" en referencia 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 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.

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

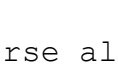
Según se usa aquí, el término "alquilo" o "alquileno" intenta incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto ramificados como de cadena recta que tienen el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo de $C_{1-10}$" (o alquileno), intenta incluir grupos alquilo de $C_1$, $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$, $C_6$, $C_7$, $C_8$, $C_9$ y $C_{10}$. Además, por ejemplo, "alquilo de $C_1$-$C_6$" indica alquilo que tiene 1 a 6

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 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 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 $C_{2-6}$" (o alquenileno), intenta incluir grupos alquenilo de $C_1$, $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$ y $C_6$. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

"Alquinilo" o "alquinileno" intenta incluir cadenas de hidrocarburos de configuración ya sea recta o ramificada y 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 $C_{2-6}$" (o alquinileno), intenta incluir grupos alquinilo de $C_1$, $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$ y $C_6$;

tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Un experto en la técnica entenderá que, cuando la designación "$CO_2$" se use en la presente, esto intenta referirse al grupo  .

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 arriba en donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Así, el término aril($C_{0-4}$)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($C_0$)alquilo. El 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 alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno o alquinileno sustituido, 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"

incluye el grupo -O-alquilo de $C_{1-6}$ 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 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.

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 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 (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,

C=C, C=N o N=N).

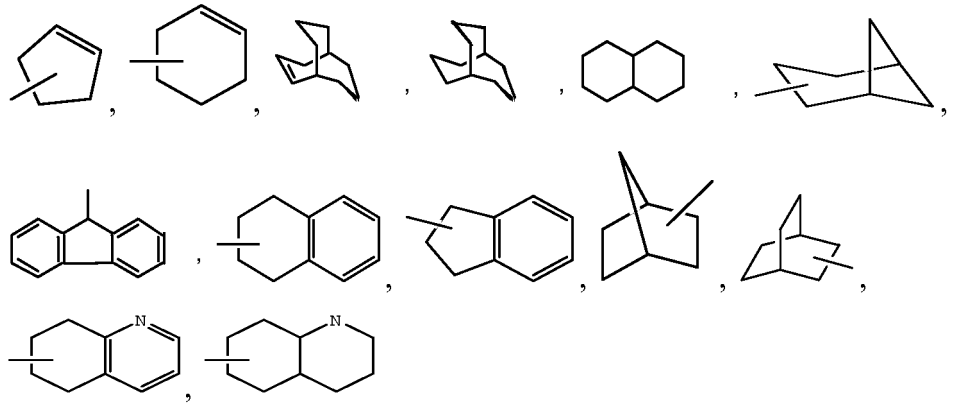
Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermediarios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable intenta implicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento 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 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 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 bicílcico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros 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,

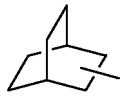
ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo, y 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 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. 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.

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.

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.

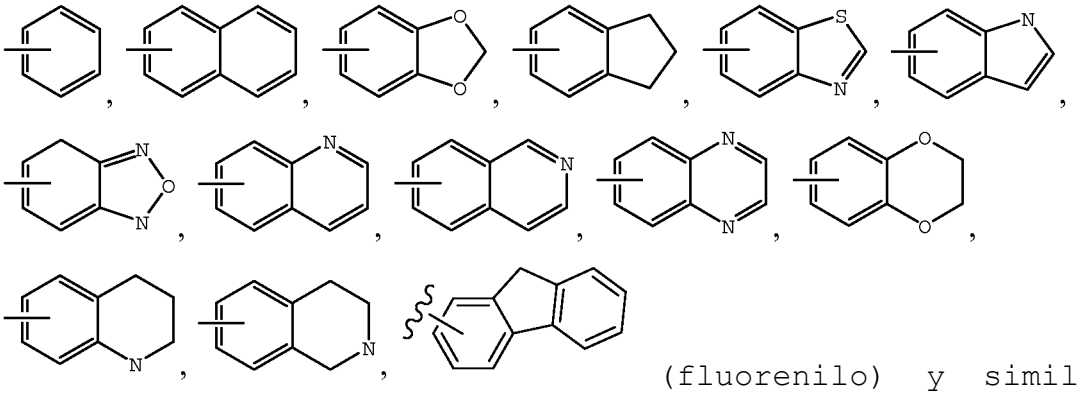
Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y  .

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.

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

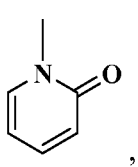
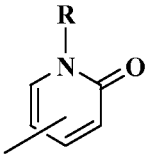
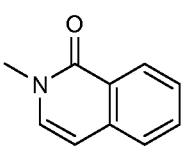
Así, ejemplos de grupos arilo incluyen:

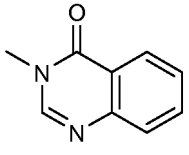


(fluorenilo) y similares, los cuales opcionalmente pueden ser sustituidos en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Un grupo arilo que se prefiere es fenilo sustituido opcionalmente.

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 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 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

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 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 azetidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isocazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-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 adicionales incluyen  ,  ,  , y

 .

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

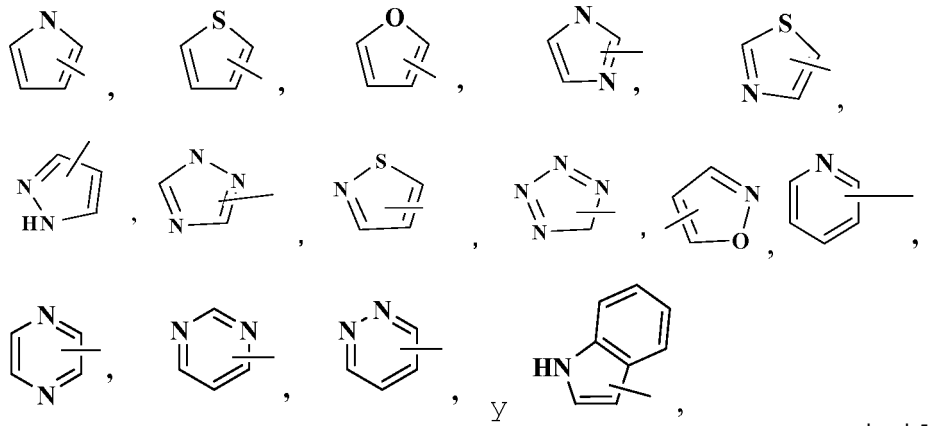
ser fijado en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si ese anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo es adicionalmente sustituido opcionalmente con =O (oxo).

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

Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

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

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



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 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 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 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

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, 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 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 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 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

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, 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 (formados con ácido maleico), metansulfonatos (formados con ácido metansulfónico), 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como aquellos mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, 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,

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 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 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 monoclorhidrato, hidrogensulfato, metansulfonato, fosfato o nitrato.

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 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

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 adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), la descripción del cual se incorpora aquí por referencia.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los 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 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 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

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 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 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.

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 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

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 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 $C_{1-6}$, 4-metoxibencilo, indazinilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi de $C_{1-6}$-alquilo de $C_{1-6}$, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi de $C_{1-6}$-alquilo de $C_{1-6}$, por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden ser preparados mediante técnicas convencionales conocidas en 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

(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, 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 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 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 métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan las funciones celulares estimuladas por IL-23 e IFNα, incluyendo transcripción génica. Otro tipo de funciones celulares que

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 IFNα, y particularmente la inhibición selectiva de la función de IL-23, IL-12 o IFNα, al actuar en Tyk2 para mediar la transducción de señales. Estas condiciones incluyen enfermedades asociadas con IL-23, IL-12, o IFNα 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 IFNα, los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar

enfermedades asociadas con IL-23, IL-12 e IFNα, 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 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 sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes tipo 2, arteriosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructivos, tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos 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 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

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, arteriosclerosis, 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 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 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 cardiacos por embolia, hiposia orgánica [si es que esto es hipoxia], hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardiaca y renal, trombosis, hipertrofia cardiaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, condiciones asociadas con prostaglandina endoperoxidasa sindasa-2 y pénfigo vulgar. Los métodos de 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

son aquellos en los que la condición se selecciona de lesión de reperfusión de isquemia, incluyendo lesiones de reperfusiones por isquemia cerebral que se originan a partir de embolia o lesión de reperfusión de isquemia cardiaca que se origina a partir de infarto de miocardio. Otro método de tratamiento preferido es uno en el cual la condición es mieloma múltiple.

Cuando los términos "condición asociada a IL-23, IL-12 e IFNα" o "enfermedad o trastorno asociado a IL-23, IL-12 e IFNα" se usan aquí, cada uno intenta abarcar todas las condiciones identificadas arriba como si se repitiera en longitud, así como cualquier otra condición que sea afectada por IL-23, IL-12 e IFNα.

La presente invención proporciona entonces métodos para tratar tales condiciones, que comprenden administrar al 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 inhibir la función de IL-23, IL-12 e IFNα y/o tratar enfermedades.

Los métodos para tratar condiciones asociadas con IL-23, IL-12 e IFNα pueden comprender administrar compuestos de la fórmula I solos o en combinación unos con otros y/u

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 IFNα y/o tratar enfermedades asociadas con IL-23, IL-12 e IFNα.

Ejemplos de éstos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfostina, fármacos anti-inflamatorios supresores de citocina (CSAIDs), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico 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; 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 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*

*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 IFNα al inhibir la transducción de señales mediada por Tyk2, incluyendo enfermedades mediadas por IL-23, IL-12 e IFNα 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 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 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 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., 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,

*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª 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 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 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 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 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

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 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 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, 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, 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

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 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 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.

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 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

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 IFNα.

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)-8*H*-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-([$^{3}$H]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 $IC_{50}$ 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 SGDPEEGKMDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSHHDIA LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEHGPLDVWLRRE RGHVPMAWKM VVAQQLAS AL S YLENK LVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWLAPE CLPGGANSLS TAMDKWGFGA TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHFYQRQHRLPEPSCPQLA TLTSQCLTYE PTQRPSFRTI LRDLTRL.

La preparación de sonda radiomarcada, (*R*)-*N*-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-

([$^3$H]metilsulfonil)benzamida, se llevó a cabo como se describe abajo:

Ácido 2-([$^3$H]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 ámpula 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 $CH_2Cl_2$ (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/$H_2O$=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-([$^3$H]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 (4.6 x 150 cm); A: $H_2O$ (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.

(*R*)-*N*-(1-(3-(8-Metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)fenil)etil)-2-([$^3$H]metilsulfonil)benzamida: Una solución de ácido 2-([$^3$H]metilsulfonil)benzoico (23.2 mCi) en acetonitrilo se añadió a un matraz de fondo redondo de 5 mL que luego se fijó a una línea de vacío y se evaporó cuidadosamente hasta la sequedad. (*R*)-2-(3-(1-Aminoetil)fenil)-*N*,8-dimetil-8*H*-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-5-amina (preparada como se describe en WO 2004/106293 y Dyckman et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letteres*, 383-386 (2011)) (1.1 mg, 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; $H_2O$ (0.1% de TFA); B:

MeOH; 1.2 ml/min; 335 nm; 0-20 min 50% de B; 20-25 min 50-100% de B; 25-30 min 100% de B) indicó aproximadamente una 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-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/$H_2O$ = 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 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 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 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 IFNα recombinante humano (PBL InterferonSource) durante 5-6 horas. La expresión de luciferasa se midió usando el sistema de ensayo de Luciferasa

STEADY-GLO® (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos de inhibición se calcularon por comparación con 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 determinar la concentración requerida para inhibir 50% de respuesta celular ($IC_{50}$) como se deriva por análisis de regresión no lineal.

Datos de ensayo

| 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 |

| 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 | 0.05 | 0.69 | 0.34 |
| 16 | 0.09 | 12.50 | 3.37 |
| 17 | 0.20 | 11.43 | 0.54 |
| 18 | 0.54 | 6.61 | 9.91 |
| 19 | 0.72 | 5.69 | 8.51 |
| 20 | 0.15 | 1.44 | 1.20 |
| 21 | 0.14 | 2.26 | 1.85 |
| 22 | 0.08 | 2.12 | 1.24 |
| 23 | 1.02 | 12.50 | 3.89 |
| 24 | 0.42 | 11.23 | 7.24 |
| 25 | 0.04 | 0.23 | 0.10 |
| 26 | 0.13 | 3.25 | 6.71 |
| 27 | 0.29 | 3.17 | 3.06 |
| 28 | 0.01 | 0.07 | 0.04 |
| 29 | 5.46E-03 | 0.02 | 0.03 |
| 30 | 6.17E-03 | 0.03 | 0.01 |
| 31 | 3.81E-03 | 4.78E-03 | 0.01 |
| 32 | 1.63E-03 | 7.31E-03 | 7.05E-03 |
| 33 | 5.34E-03 | 0.11 | 0.09 |
| 34 | 6.42E-03 | 0.02 | 8.73E-03 |
| 35 | 0.04 | 0.06 | 0.28 |
| 36 | 4.20E-03 | 0.10 | 0.04 |
| 37 | 3.52E-03 | 0.12 | 0.07 |
| 38 | 0.16 | 1.52 | 1.66 |

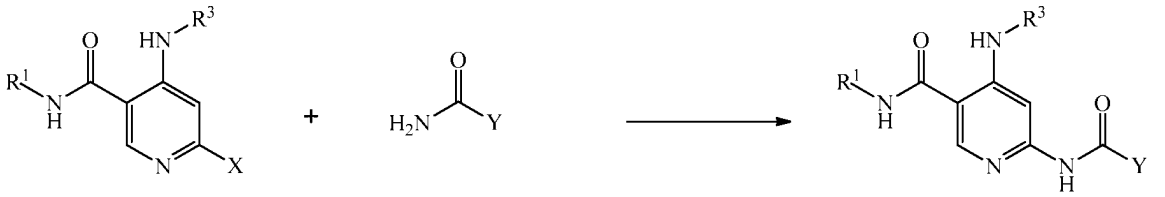
| Ejemplo | Datos de desplazamiento de sonda ($EC_{50}$, µM) | Reportero Kit225 de IL-23, LE ($IC_{50}$, µM) | Reportero Kit225 de IFNa, LE ($IC_{50}$, µM) |
|---|---|---|---|
| 39 | 0.02 | 0.08 | 0.16 |
| 40 | 3.86E-03 | 0.17 | 0.16 |
| 41 | 2.74E-03 | 0.19 | 0.09 |
| 42 | 7.19E-03 | 0.05 | 0.02 |
| 43 | 2.54E-03 | 0.06 | 0.02 |
| 44 | 1.52E-03 | 2.29E-03 | 1.17E-03 |
| 45 | 5.56E-03 | 0.01 | 0.01 |
| 46 | 4.59E-03 | 0.022 | 0.013 |

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

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 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 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 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 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 amida **III**

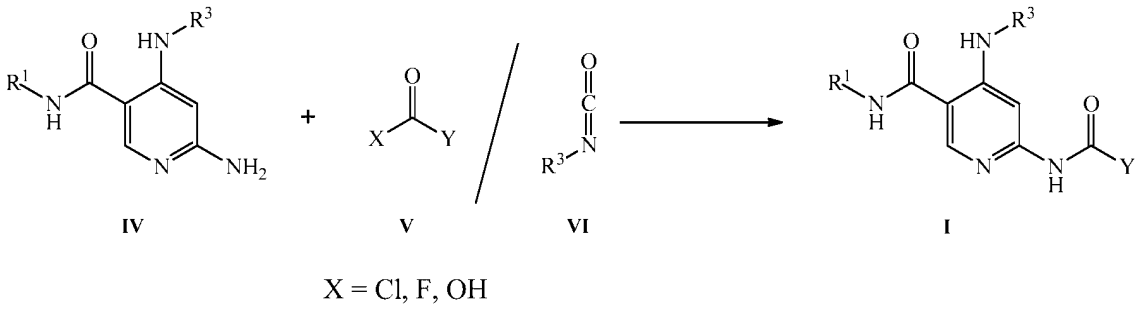



El esquema de reacción 1 ilustra la preparación de compuestos del título de la invención (**I**) a partir de halo-piridinas intermedias (**II**) y amida/urea (**III**). Este acoplamiento puede verse afectado por muchas de las maneras conocidas para lograr el desplazamiento de 2-halo-piridinas por tales 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-

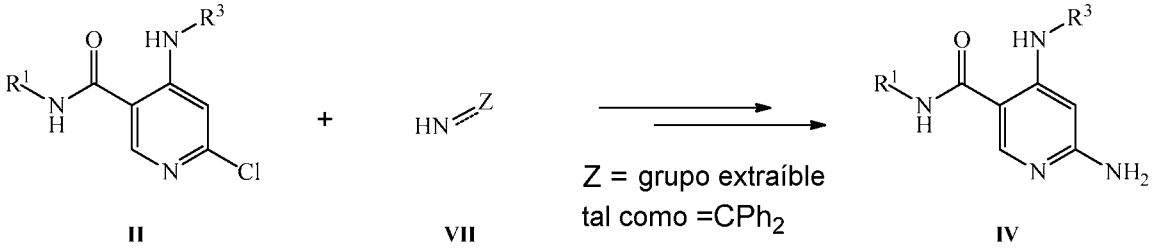
1,1'-bifenilo (BrettPhos) y muchos otros con los que aquellos versados en la química sintética están familiarizados (véase Surry, D.S. et al., XXXVII. *Chem. Sci.*, 2:27-50 (2011)). Se puede emplear una variedad de bases (tales como carbonato de potasio, *terc*-butóxido de sodio, carbonato de cesio y similares) así como un número de solventes (tales como 1,4-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 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 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 activación y un hidroxitriazol, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de (benxotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) puede usarse en

presencia de una base. Como alternativa, la condensación del 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** con **V**/**VI**



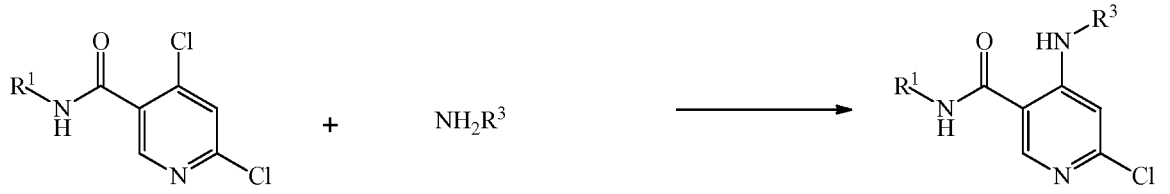

Esquema de reacción 3. Acoplamiento de halo-piridina **II** con **VII**




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 amoniaco 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 amoniaco 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 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: 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).

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




**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 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 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.

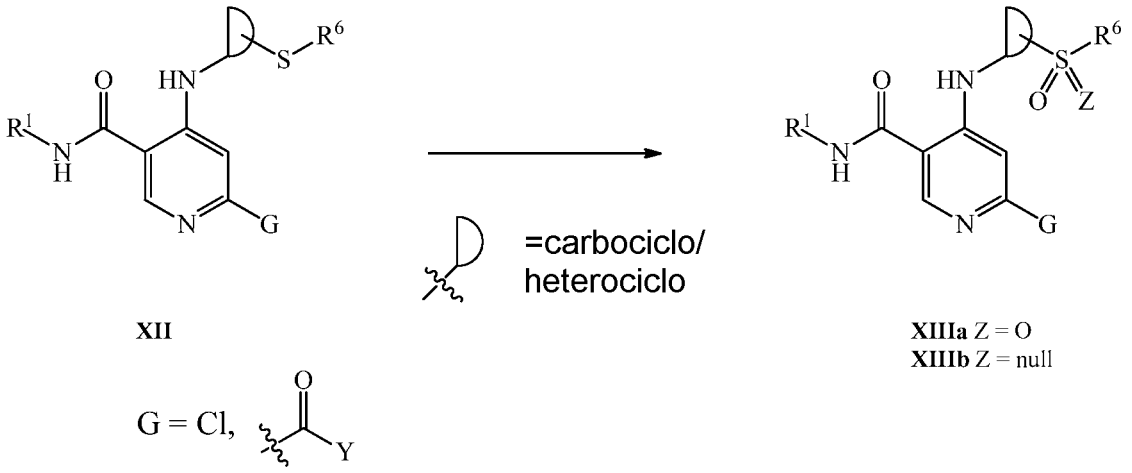
Esquema de reacción 5. Acoplamiento de ácido carboxílico **X** con amina **XI**

**X** **XI** **VIII**

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-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 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 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 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 **XII** a sulfonas y sulfóxidos




**XII**

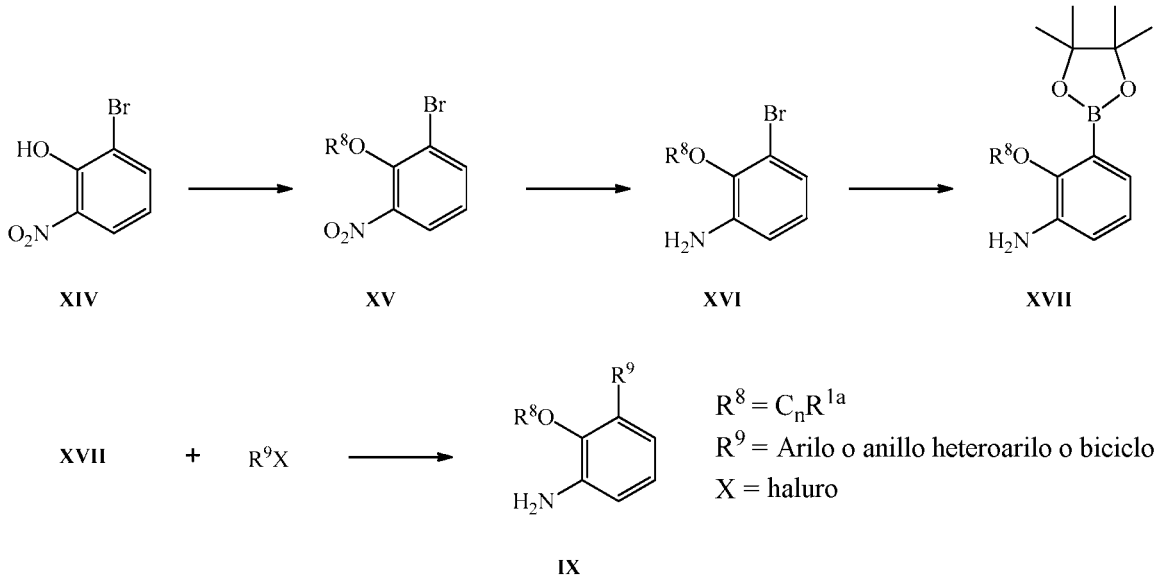
**XIIIa** Z = O
**XIIIb** Z = null

G = Cl, 

$R^6$ = cadenas alifáticas acíclicas con o sin sustitución, aminas que portan sustituyentes alifáticos incluyendo hidrógeno

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 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 leves tales como peróxido de hidróxido 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**



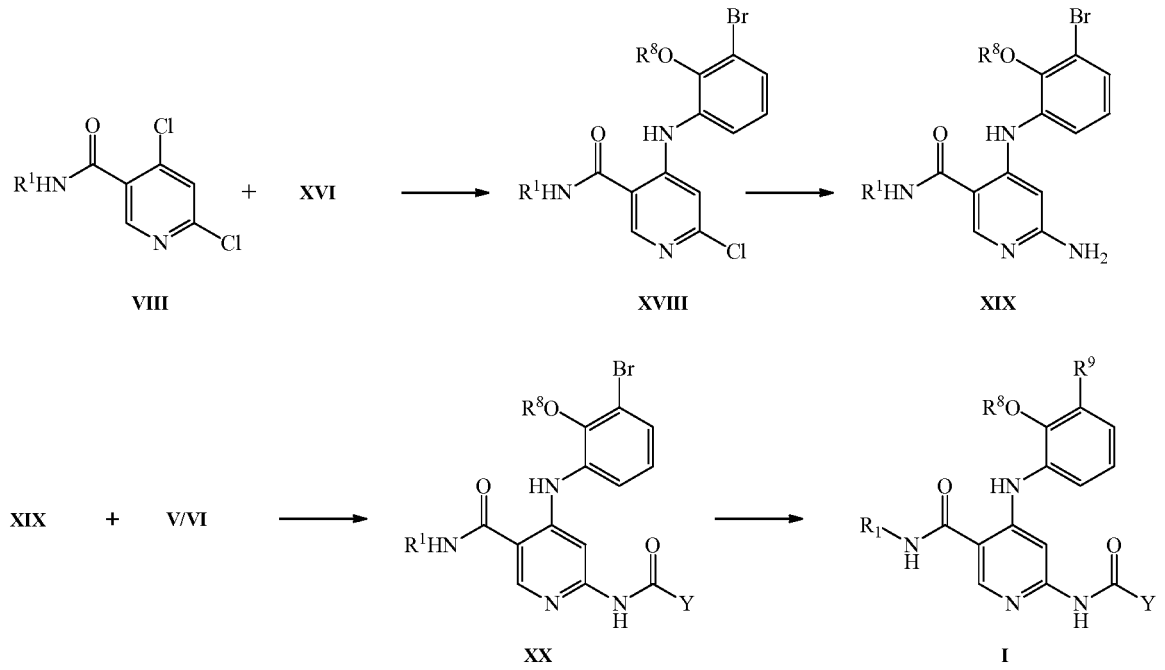

**XIV** **XV** **XVI** **XVII**

**XVII** + $R^9X$ → **IX**

Un gran número de anilinas que fueron empleadas 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 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 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 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 Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457-2483 (1995).

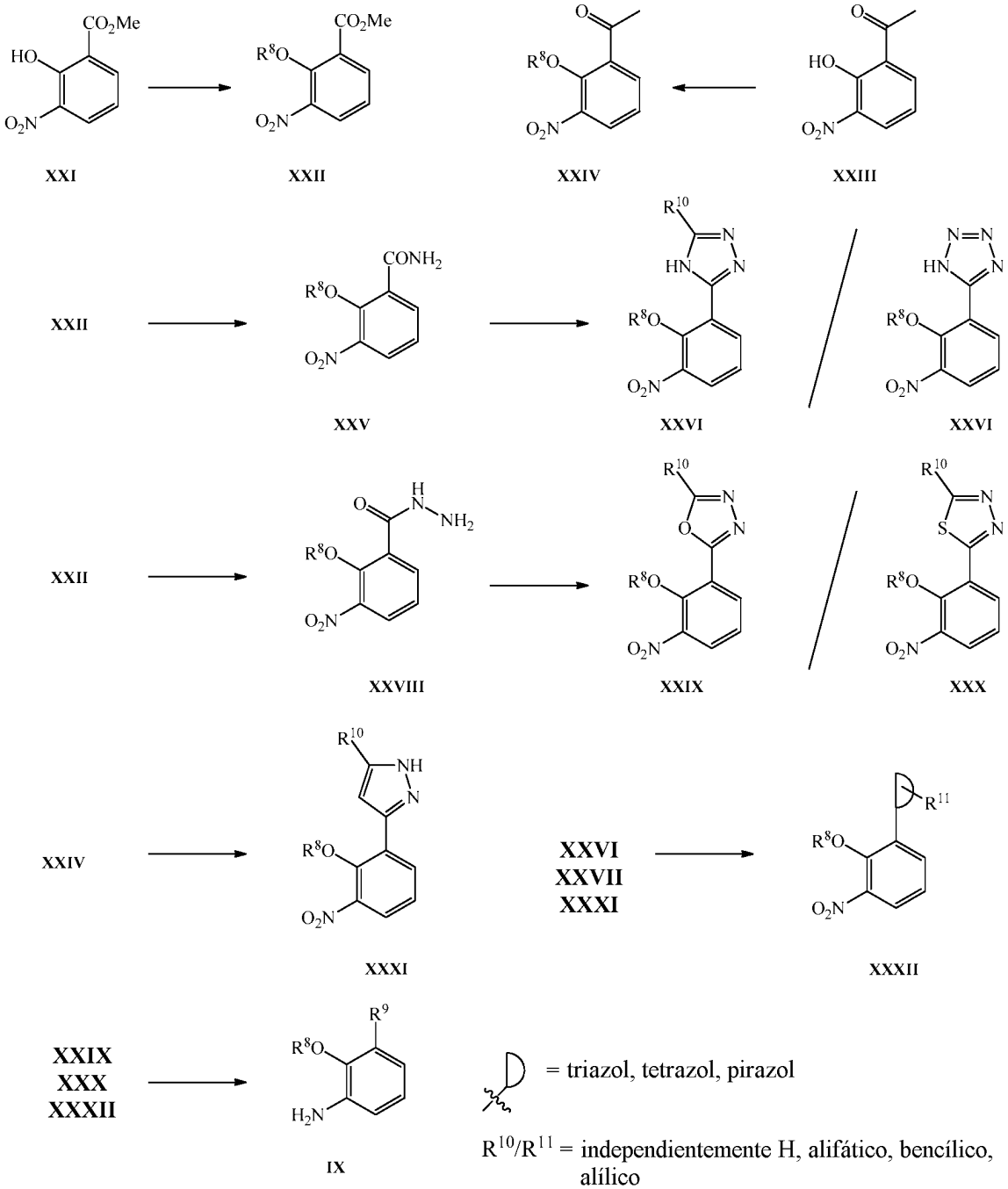
Esquema de reacción 8. Preparación alternativa de **I**




El esquema de reacción 8 ilustra un medio mediante el cual diversidad en el $R^9$ (**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 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 (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 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**

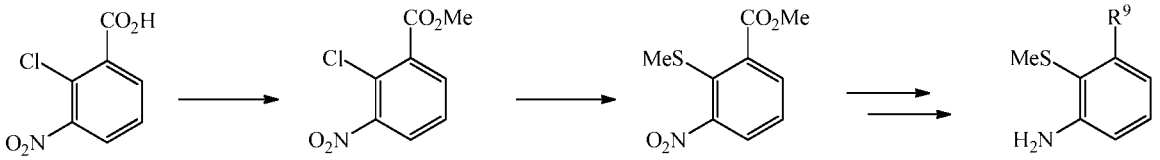


El esquema de reacción 9 ilustra la manera en la que algunos de los heterociclos pueden ser construidos directamente fuera de la funcionalidad carbonilo para llegar a las anilinas 9 sin el uso de una reacción de acoplamiento catalizada con metales de transición. El **XXI** disponible comercialmente puede convertirse en el éter **XXII** a través de 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 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 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 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. 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** 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 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 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 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, S., *Practical Synthetic Organic Chemistry*, 609-647 (2011) y referencias ahí.

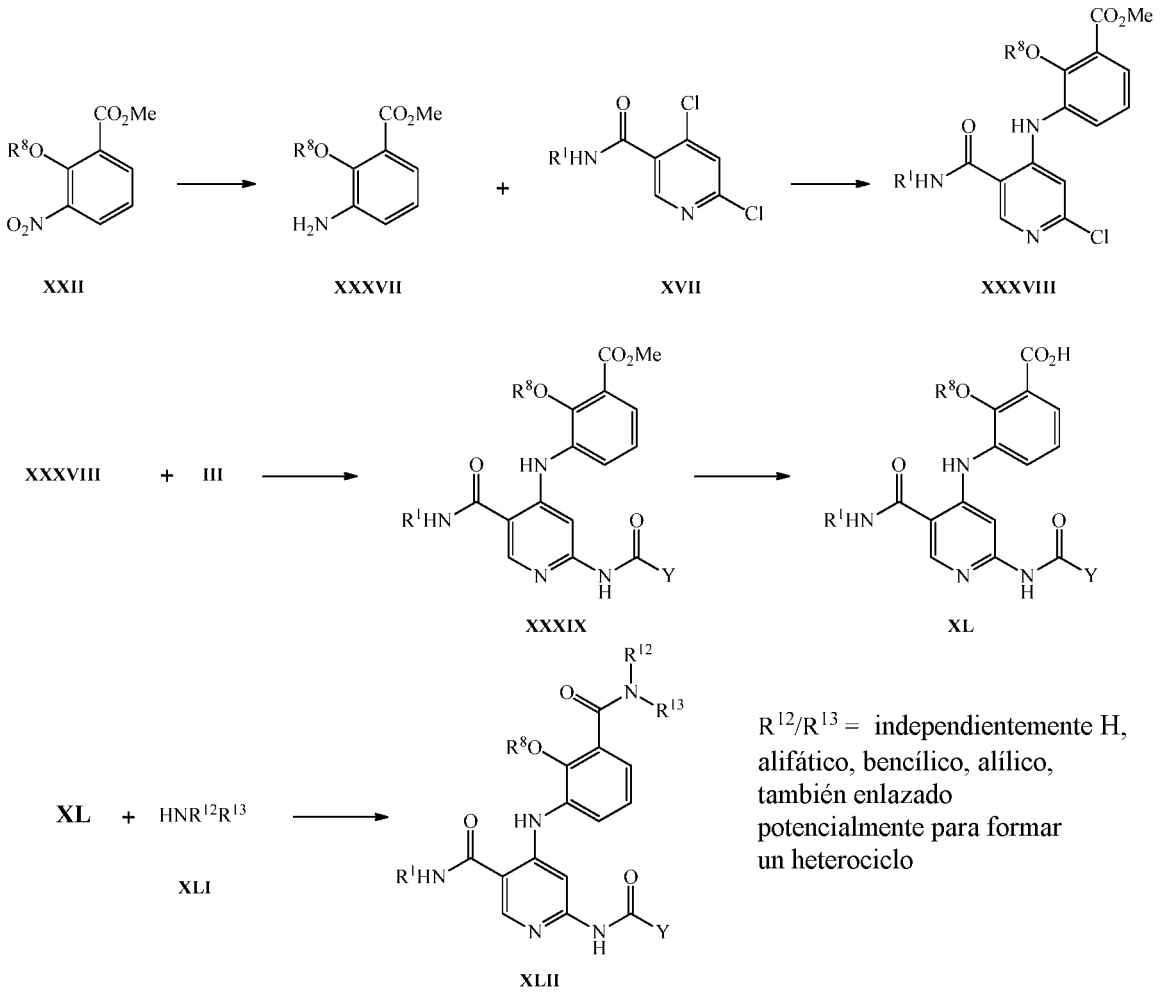
Esquema de reacción 10. Síntesis de tioanilinas **XXXVI**




**XXXIII** **XXXIV** **XXXV** **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.

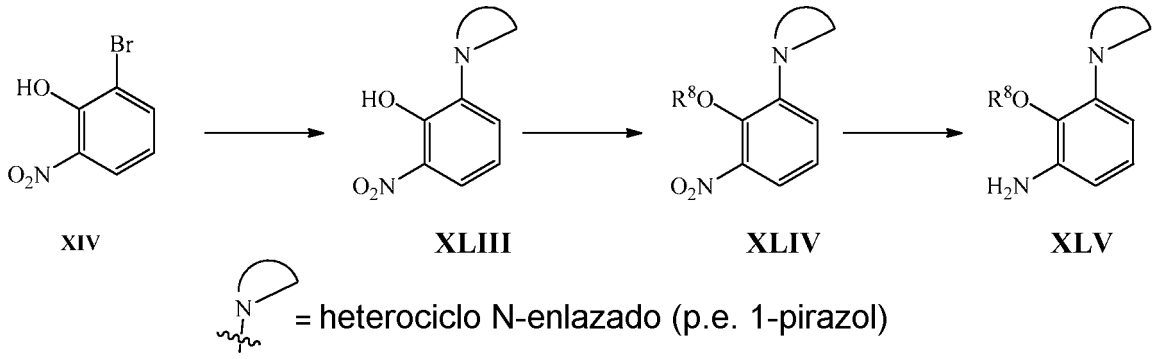
Esquema de reacción 11. Síntesis de compuestos finales **XLII**




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 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 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 esquema de reacción 5.

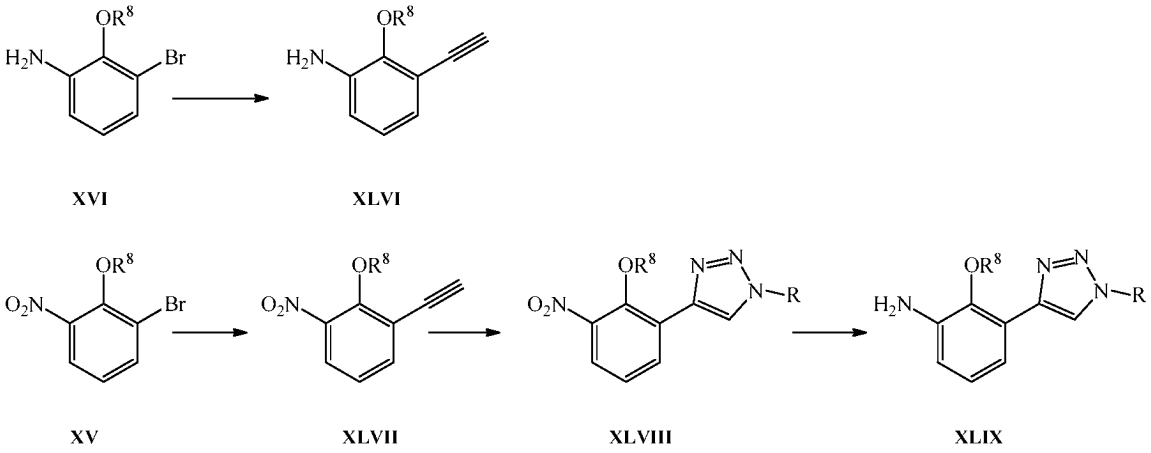
Esquema de reacción 12. Síntesis de anilinas **XLV** (variante de **IX**)




El esquema de reacción 12 ilustra otra variante de **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 (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 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** (variantes de **IX**)

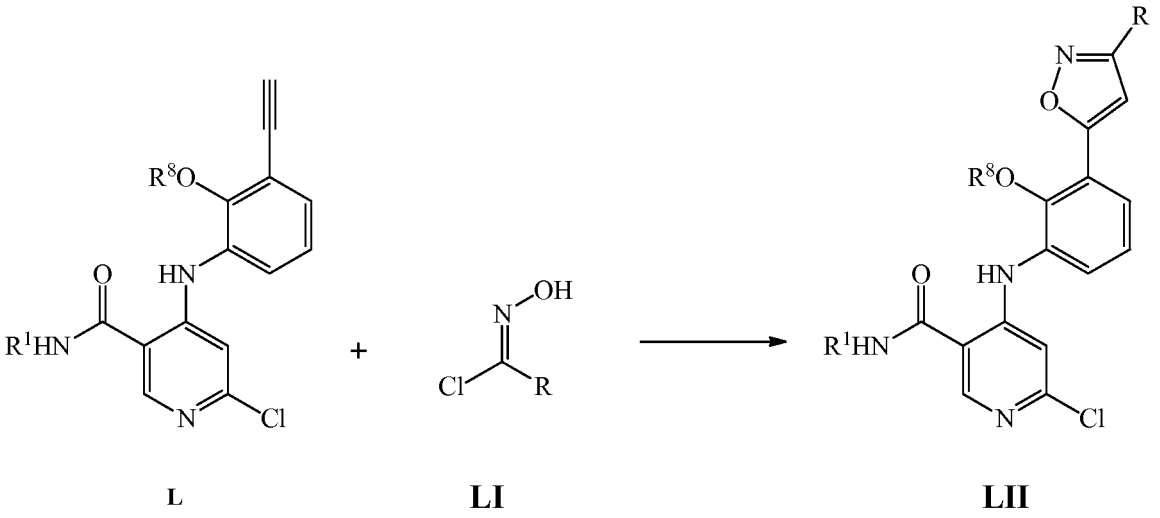



El esquema de reacción 13 describe la síntesis de anilinas **XLVI** y **XLIX**. Se puede usar acoplamiento de Sonogashira de **XXVIII**/**XV** con etiniltrimetilsilano seguida por remoción del grupo sililo usando una base leve (tal como carbonato de potasio en un solvente aprótico tal como metanol) o 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); Chinhilla, 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*-butílico, 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**

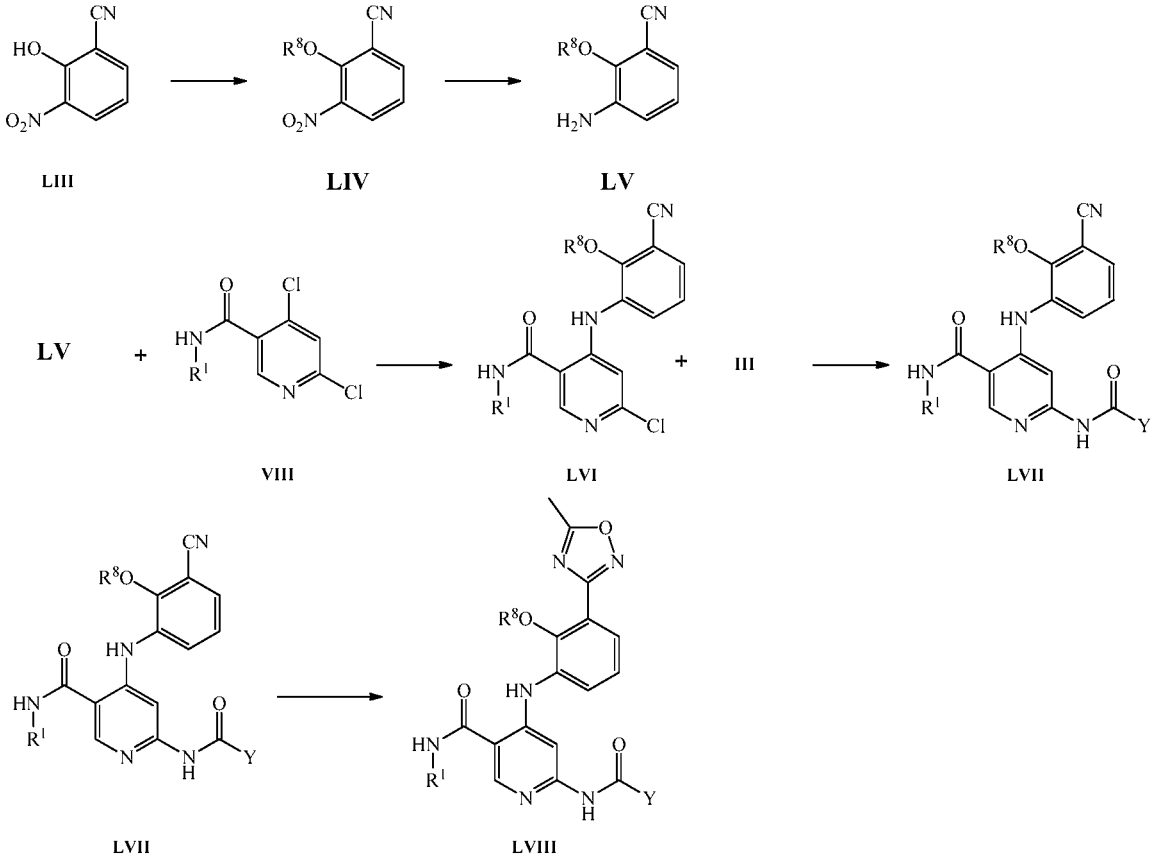



**L** **LI** **LII**

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). 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 (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., *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.

**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.

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 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 mezcla de solventes indicada. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Las siguientes abreviaturas son usadas:

$NaHCO_3$ (ac) = bicarbonato de sodio acuoso saturado

salmuera = cloruro de sodio acuoso saturado

DCM = diclorometano

DIEA = *N*,*N*-diisopropiletilamina

DMAP = 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina

DMF = *N*,*N*-dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

EDC = clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

EtOAc = acetato de etilo

HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol hidratado

rt = temperatura ambiente (generalmente alrededor de 20-25°C)

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

Preparaciones

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

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS ($ESI^+$)

Detector 3: ELSD

Método D:

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 E:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 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

Tiempo de gradiente: 3 min

Velocidad de flujo: 1.11 mL/min

Tiempo de análisis: 4 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS ($ESI^+$)

Detector 3: ELSD

Método F:

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

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

Velocidad de flujo: 4 mL/min

Tiempo de análisis: 15 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: UV a 254 nm

Método G:

Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas 1.7 µm

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: 3 min

Velocidad de flujo: 1.11 mL/min

Tiempo de análisis: 4 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS ($ESI^+$)

Detector 3: ELSD

Método H:

Columna: (LCMS) Ascentis Express C18, 4.6 x 50 mm, partículas de 2.7 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

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 ($ESI^+$)

Método I:

Columna: Xbridge C18, 4.6 x 50 mm, partículas de 5 µm

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

Velocidad de flujo: 4 mL/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS ($ESI^+$)

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

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

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS ($ESI^+$)

Método K:

Columna: (LCMS) BEH C18, 3.0 x 50 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

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

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 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

Tiempo de análisis: 3 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS ($ESI^+$)

Método M:

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

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

Tiempo de gradiente: 4 min

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Tiempo de análisis: 5 min

Detección:

Detector 1: UV a 220 nm

Detector 2: MS ($ESI^+$)

Método N:

Columna: YMC ProC18 ODS, 4.6 x 50 mm

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

Amortiguador: 0.2% de $H_3PO_4$

Intervalo de gradientes: 0-100% de B

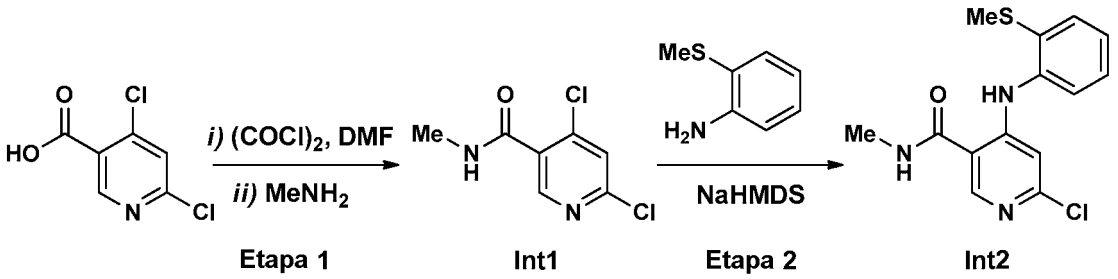
Tiempo de gradiente: 4 min

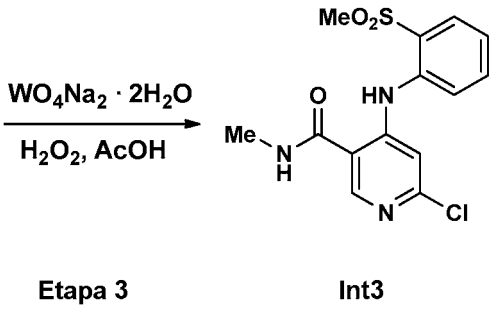
Velocidad de flujo: 4 mL/min

Tiempo de análisis: 4 min

Detección: 220 nm

Preparación 1




Etapa 1

A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 4,6-dicloronicotínico (60 g, 313 mmol) se le añadió cloroformo (500 mL) y una sola gota de N,N-dimetilformamida (DMF). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió subsecuentemente durante 5 min cloruro de oxalilo (82 mL, 938 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 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. $^1$H 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 ($MH^+$).

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

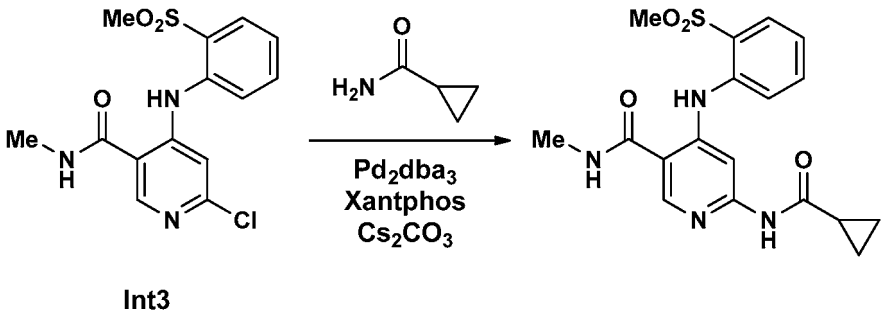
cromatografía automática (0-100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar Int2 (2.16 g, 80% de rendimiento). $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.44-7.22 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 2.80 (d, *J*=4.6 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H). Tiempo de retención LC: 0.86 min [J]. MS (E+) *m/z*: 308 ($MH^+$).

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. $^1$H 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 ($MH^+$).

Ejemplo 1

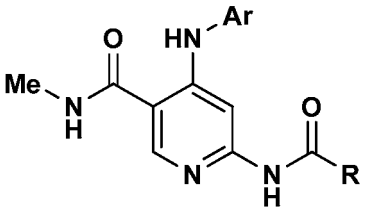


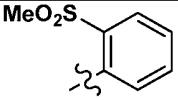
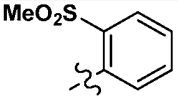
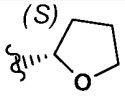
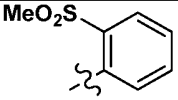
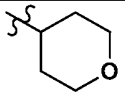
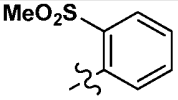
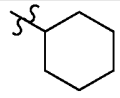
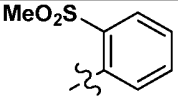
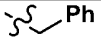
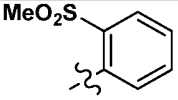
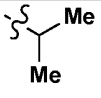

Int3

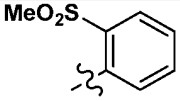
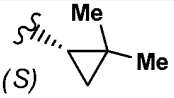
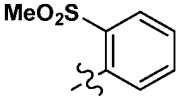
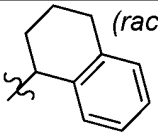
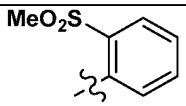
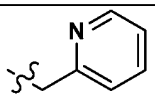
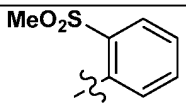
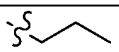
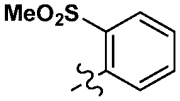
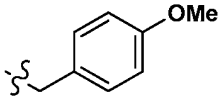
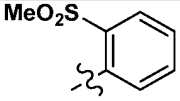
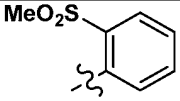
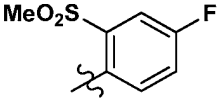
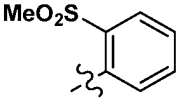
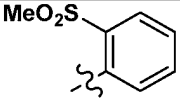
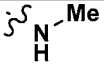
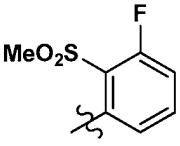
Ciclopropancarboxamida (22.5 mg, 0.26 mmol) se combinó con Int3 (30 mg, 0.088 mmol). Al recipiente se le añadió dimetilacetamida (DMA, 0.6 mL) seguida por tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($Pd_2dba_3$, 8.1 mg, 0.0088 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 10 mg, 0.018 mmol) y carbonato de cesio (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

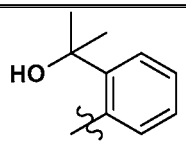
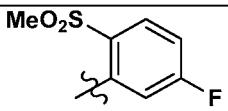
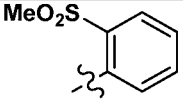
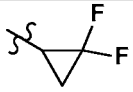
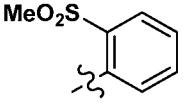
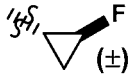
rendimiento). $^1$H RMN (500MHz, methanol-$d_4$) δ 8.42 (s, 1H), 8.12 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (td, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.84 .70 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.98 (dq, *J*=7.4, 4.0 Hz, 2H). Tiempo de retención LC: 1.11 min [E]. MS (E+) *m/z*: 389 ($MH^+$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al producto del ejemplo 1.

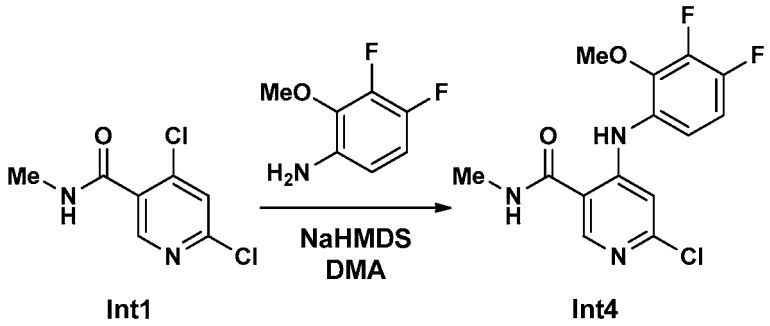



| Ejemplo No. | Ar | R | Rt (min) [Método] | *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| 2 |  | | 1.03 [E] | 363 |
| 3 |  |  | 1.17 [E] | 419 |
| 4 |  |  | 1.11 [E] | 433 |
| 5 |  |  | 1.54 [E] | 431 |
| 6 |  |  | 1.43 [E] | 439 |
| 7 |  |  | 1.24 [E] | 391 |

| Ejemplo No. | Ar | R | Rt (min) [Método] | *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| 8 |  |  | 1.44 [E] | 417 |
| 9 |  |  | 1.65 [E] | 479 |
| 10 |  |  | 1.15 [E] | 440 |
| 11 |  |  | 1.24 [E] | 391 |
| 12 |  |  | 1.41 [E] | 469 |
| 13 |  | | 1.45 [E] | 403 |
| 14 |  | | 1.30 [E] | 403 |
| 15 |  | | 1.26 [E] | 407 |
| 16 |  | | 1.06 [E] | 392 |
| 17 |  |  | 0.97 [E] | 378 |
| 18 |  | | 1.11 [E] | 407 |

| Ejemplo No. | Ar | R | Rt (min) [Método] | *m/z* $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| 19 |  | | 1.25 [E] | 369 |
| 20 |  | | 1.19 [E] | 407 |
| 21 |  |  | 1.79 [E] | 425 |
| 22 |  |  | 1.15 [E] | 407 |

Preparación 2

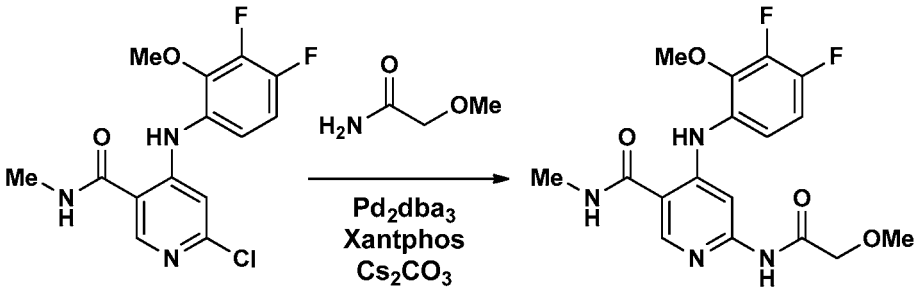



Int1 Int4

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. 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 fracciones puras se combinaron con el sólido recolectado durante la filtración para proporcionar Int4 (400 mg, 100% de rendimiento). $^1$H 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

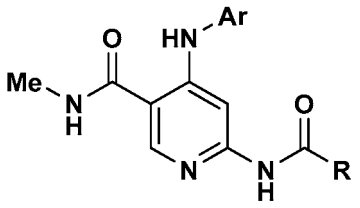


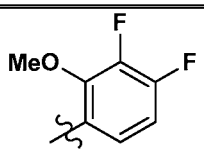
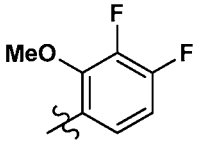
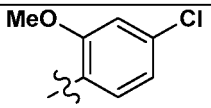
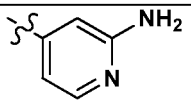

Int4

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. $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.52 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.63 (m,

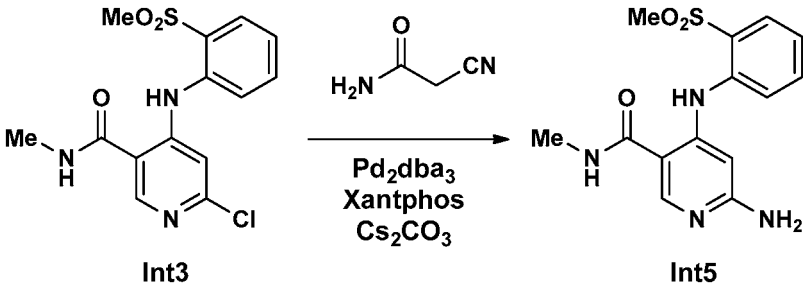
1H), 8.51 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.79 (d, *J*=4.8 Hz, 3H). Tiempo de retención LC: 6.14 min [F]. MS (E+) *m/z*: 381 ($MH^+$).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al producto del ejemplo 23.




| 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 |

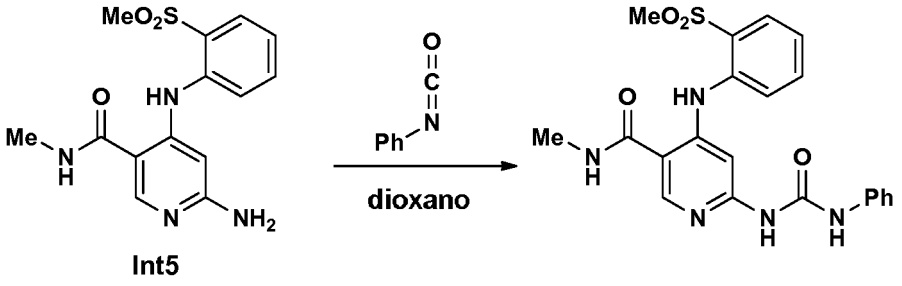
Preparación 3




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 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 sílice y purificando mediante cromatografía automática (0-100% de MeOH/DCM). Tiempo de retención LC: 0.55 min [J]. MS (E+) *m/z*: 321 ($MH^+$).

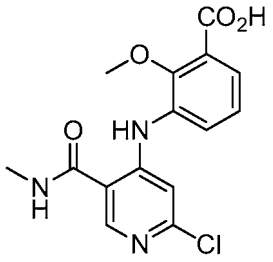
Ejemplo 27



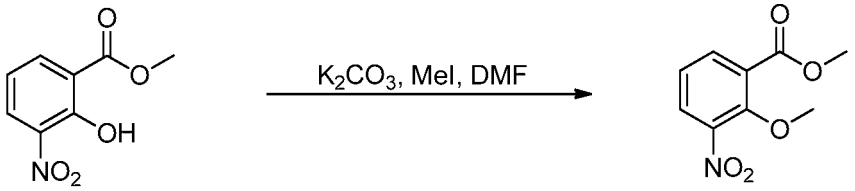

Int5 (40 mg, 0.125 mmol) se combinó en 1,4-dioxano (1 mL) con isocianatobenceno (15 mg, 0.125 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La solución bruta se diluyó con DMF, se filtró y purificó usando HPLC preparativa para proporcionar 27 (15.8 mg, 27%). $^1H$ RMN (500MHz, metanol-

$d_4$) δ 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=3.5 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



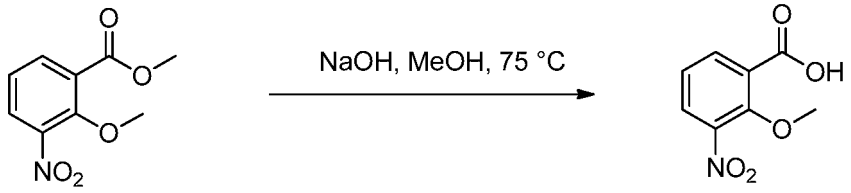

Etapa 1




A una solución de 2-hidroxi-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 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 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 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.

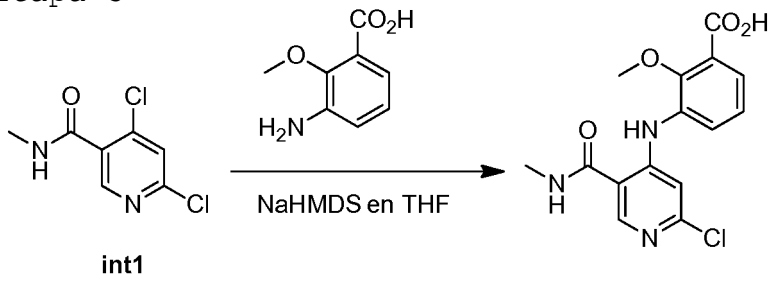
Etapa 2




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 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 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 (Método N) T.A. = 1.57 min.

Etapa 3

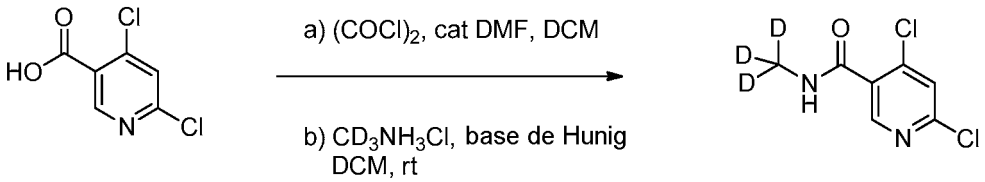



int1

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

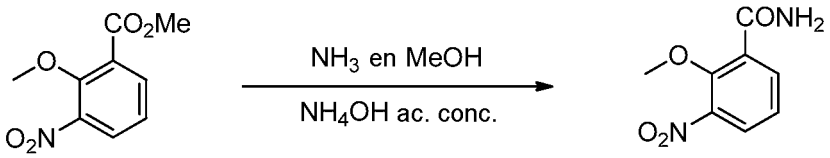



A una suspensión de ácido 4,6-dicloronicotínico (3 g, 15.63 mmol) en diclorometano (90 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (1.778 mL, 20.31 mmol) seguido por 3 gotas de DMF causando cierta efervescencia. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante ~1.5 hora tiempo después 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 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

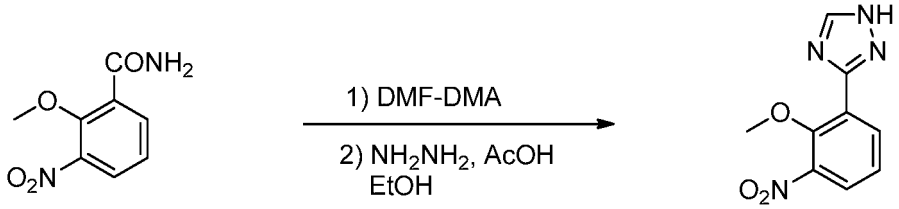
Etapa 1




2-Metoxi-3-nitrobenzoato de metilo (de la etapa 1 preparación 4, 11 g, 52.1 mmol) se disolvió en una solución fría de amoniaco 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 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). 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 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



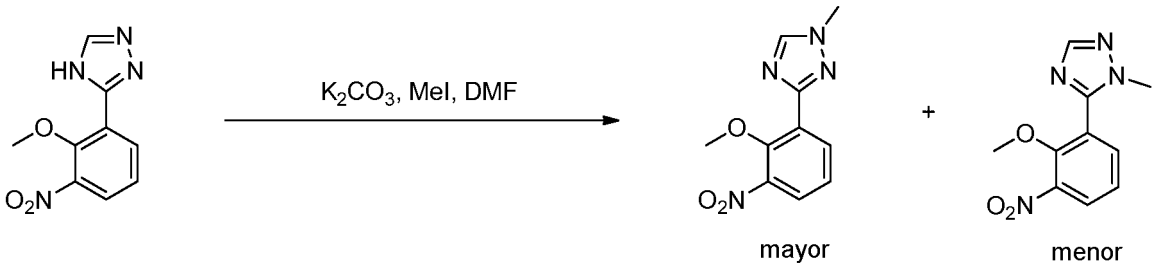

2-Metoxi-3-nitrobenzamida de la etapa 1 (7.1 g,

36.2 mmol) se suspendió en DMF-DMA (48.5 mL, 362 mmol) y la 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 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 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 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 substrato preparada arriba se transfirió por goteo durante ~15 minutos a través de cánula a la mezcla 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 ~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

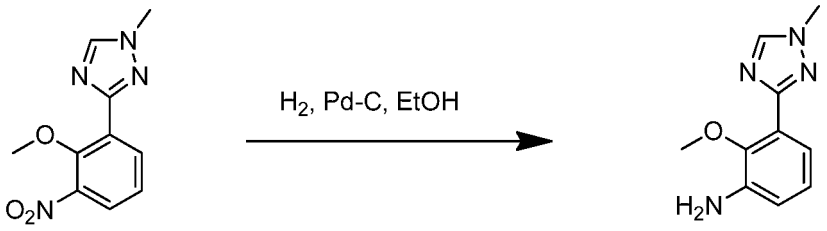



3-(2-Metoxi-3-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol de la etapa 2 (2.23 g, 10.13 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) y se añadió carbonato de potasio (4.20 g, 30.4 mmol). Después de enfriar la mezcla resultante en un baño de hielo, se añadió lentamente por goteo por medio de una jeringa durante 2 minutos una solución 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 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 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 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 isómeros (condiciones: columna = IC quiral 3x25 cm, 5 µm; temperatura de columna = 35°C; velocidad de flujo = 200 mL/min; fase móvil = $CO_2$/MeOH = 80/20; programa de inyección = apilado (2.3 min/ciclo), 2.5 ml/por inyección; concentración de muestreador (mg/mL): 60 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. $^1$H RMN (400 MHz, metanol-$d_4$) 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), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

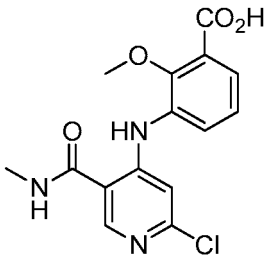
Etapa 4



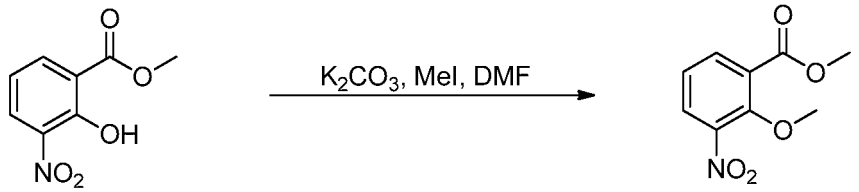

Una solución de 3-(2-metoxi-3-nitrofenil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol de la etapa 3 (1.87 g, 7.98 mmol) se disolvió en etanol (50 mL) y la solución se burbujeó con nitrógeno durante pocos minutos antes de añadir 5% de Pd-C (0.850 g, 0.399 mmol) seguido por burbujeo con hidrógeno desde un balón durante pocos 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 puro. LCMS MH+ de 205. $^1$H RMN (400MHz, metanol-$d_4$) 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



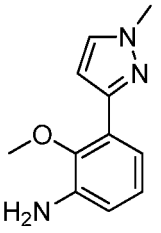
Etapa 1



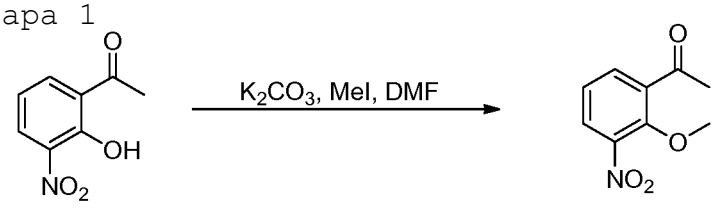

A una solución de 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (10 g, 50.7 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (14.02 g, 101 mmol) seguido por la adición de yoduro de metilo (6.34 mL, 101 mmol) y la mezcla naranja resultante se calentó a 60°C durante 1 hora. El análisis 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 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-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo. LCMS MH+ 212.

Preparación 8



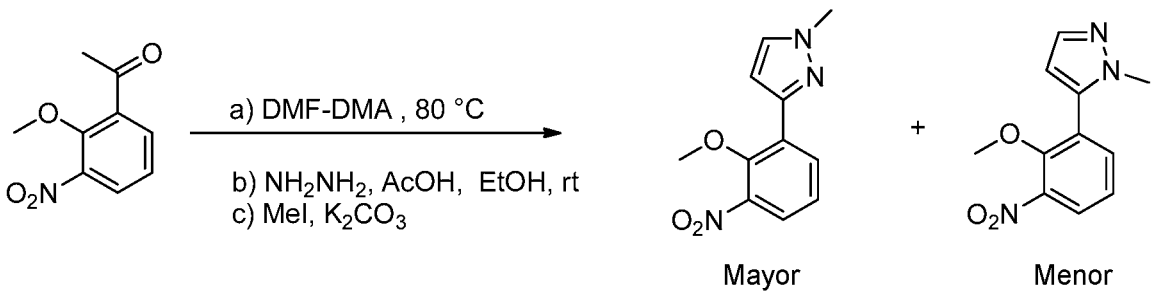

Etapa 1




Una suspensión de 1-(2-hidroxi-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 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

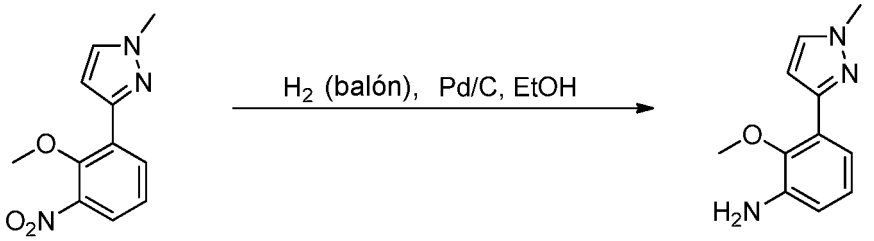



Una suspensión de 1-(2-metoxi-3-nitrofenil)etanona (450 mg, 2.306 mmol) en DMF-DMA (8.48 g, 68.4 mmol) se calentó a 80°C dando una solución clara. Después de agitar a esta temperatura durante ~30 minutos, la reacción se enfrió, se diluyó con 100 mL de EtOAc, se lavó con agua (3x), luego salmuera, se 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 (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 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 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 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 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 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. $^1$H RMN (400MHz, metanol-$d_4$) $\delta$ 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).

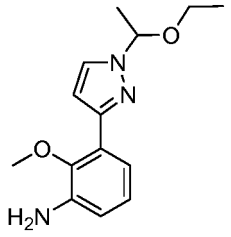
Etapa 3



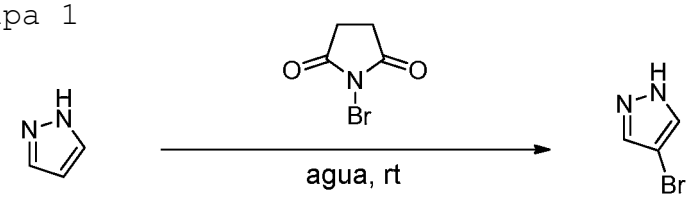

A una solución clara de producto de la etapa 2 (0.15 g, 0.643 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadió Pd/C (10% en carbón) (0.021 g, 0.019 mmol). El matraz se evacuó y se suministró con gas hidrógeno desde un balón durante 3 h. El balón de hidrógeno se retiró y la reacción se burbujeó con nitrógeno, se añadieron 50 mL de

EtOH, y la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se 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.

Preparación 9



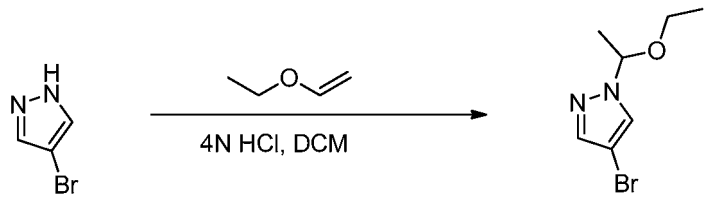
Etapa 1




A una suspensión de 1H-pirazol (10 g, 147 mmol) en 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 combinados se lavaron con $Na_2S_2O_3$ 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 (Método N) T.A. = 0.87 min.

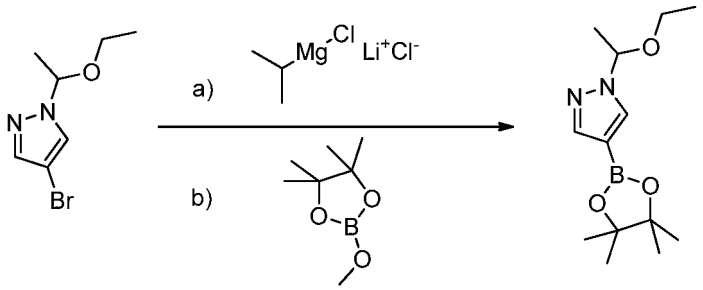
Etapa 2




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 minutos, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ 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 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 claro como el producto deseado. HPLC (Método N) T.A. = 2.34 min. $^1$H RMN (400MHz, cloroformo-d) $\delta$ 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).

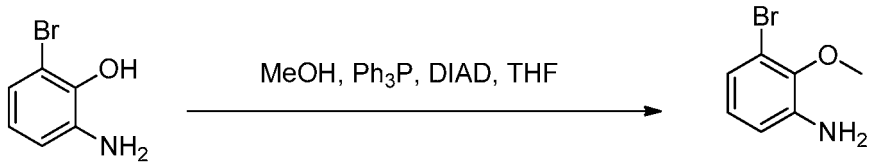
Etapa 3




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

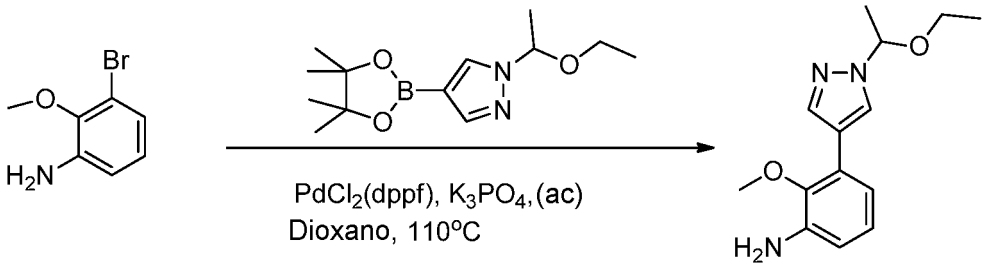
deseado como un aceite incoloro. $^1$H RMN (400MHz, cloroformo-d) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.55 (q, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=5.9 Hz, 3H), 1.37-1.30 (m, 12H), 1.15 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

Etapa 4




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).

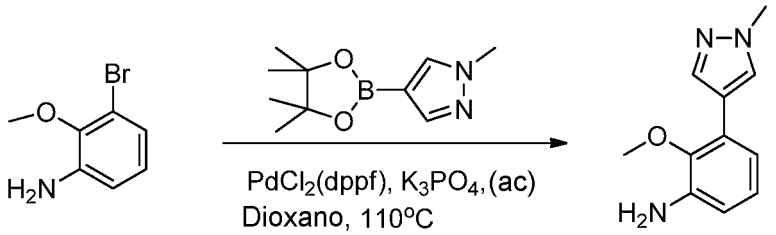
Etapa 5




A un frasco de reacción cargado con 3-bromo-2-metoxianilina de la etapa 4 (0.30 g, 1.485 mmol) y 1-(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de la etapa 3 (0.435 g, 1.633 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió fosfato de potasio acuoso (2.0 M) (1.485 ml, 2.97 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó al burbujear argón a través de la mezcla durante ~5 minutos. Luego se añadió $PdCl_2$(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 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 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) = 262.1.

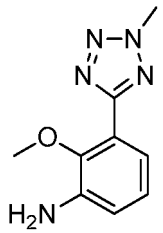
Preparación 10



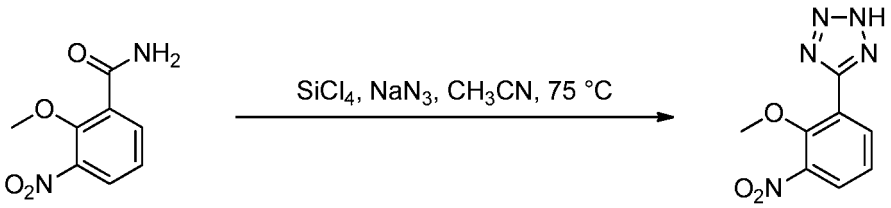

A un frasco de reacción cargado con 3-bromo-2-metoxianilina (de la etapa 4 de la preparación 9, 1.12 g, 5.54 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.499 g, 7.21 mmol) en dioxano (6 mL) se le añadió fosfato de potasio acuoso (2.0 M) (5.54 ml, 11.09 mmol). La mezcla resultante se desoxigenó al burbujear argón a través de la mezcla durante ~5 min. Se añadió después $PdCl_2$(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 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 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.

Preparación 11



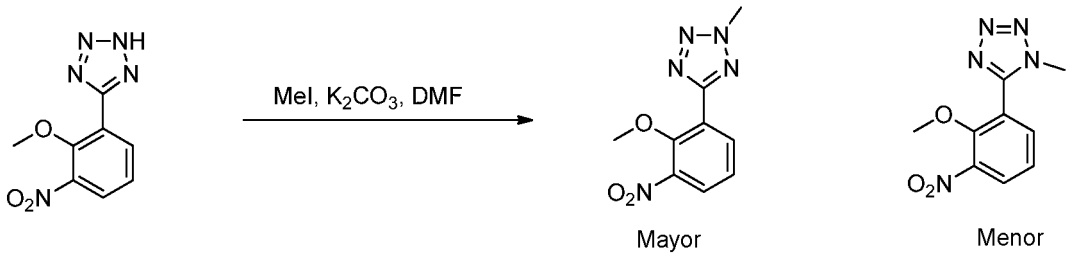
Etapa 1




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. 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 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.

Etapa 2



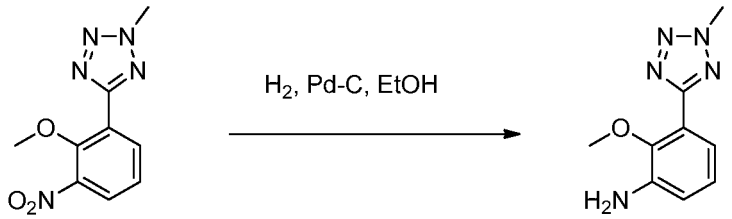

A una solución de 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-2H-tetrazol de la etapa 1 (1.20 g, 5.43 mmol) en DMF (6.0 mL) se le añadió yodometano (0.679 mL, 10.85 mmol) en 1 mL de DMF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con agua (~100 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y los extractos combinados se lavaron con 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 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 µm; temperatura de columna = 40°C; velocidad de flujo = 200 mL/min; fase móvil = $CO_2$/MeOH = 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 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. LCMS MH+ 236.1.

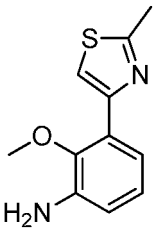
Etapa 3



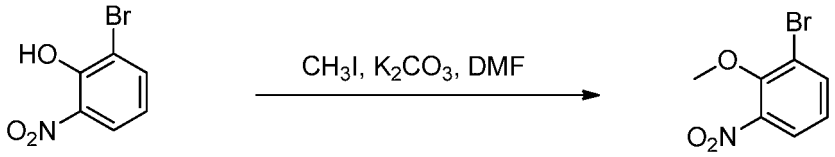

Una solución de 5-(2-metoxi-3-nitrofenil)-2-metil-2H-tetrazol de la etapa 2 (0.73 g, 3.10 mmol) en EtOH (20 mL) se burbujeó con nitrógeno durante pocos minutos antes de añadir 5% de Pd-C (0.165 g, 0.155 mmol) seguido por burbujeo con hidrógeno desde un balón durante pocos minutos y luego dejando que la mezcla se agitara bajo un balón de hidrógeno durante 1.5 hora a temperatura ambiente. El análisis LCMS en 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 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.

Preparación 12



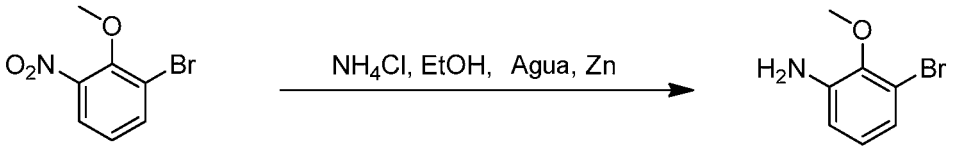

Etapa 1




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 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.

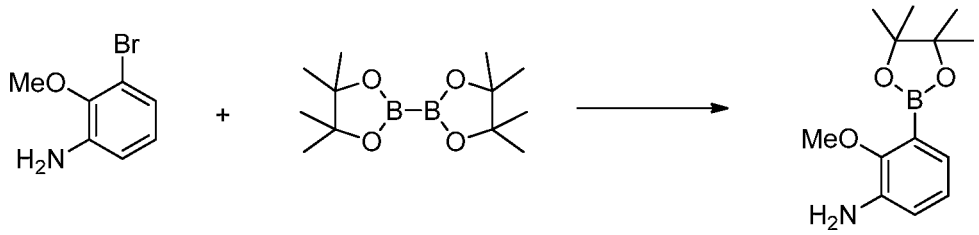
Etapa 2




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

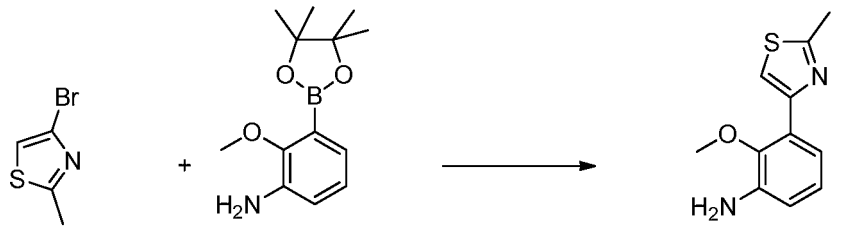
de 80 g para purificación por cromatografía por vaporización, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos. Dio 3-bromo-2-metoxianilina (2.11 g, 9.92 mmol, 85% de rendimiento) como un aceite incoloro.

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 $PdCl_2$(dppf)-$CH_2Cl_2$ (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 (~100°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.

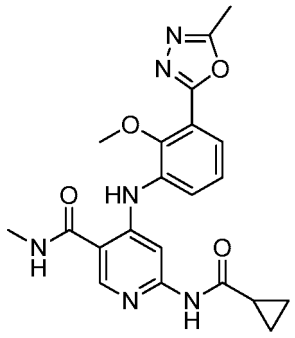
Etapa 4



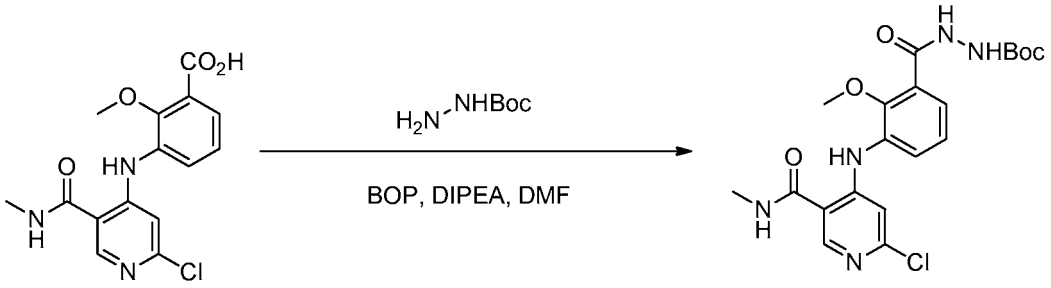
Una mezcla agitada de 4-bromo-2-metiltiazol (128 mg, 0.719 mmol), 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina de la etapa 3 (197 mg, 0.791 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (14.06 mg, 0.022 mmol) en dioxano (4 mL) se desgasificó al burbujear nitrógeno 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. 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 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.

Ejemplo 28



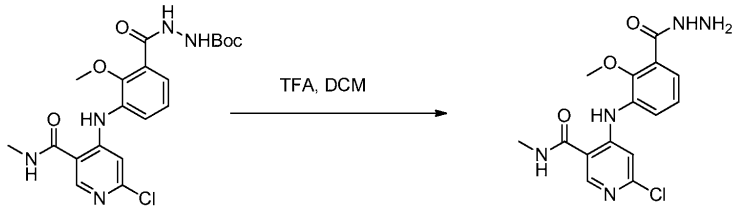
Etapa 1




Se disolvió Preparación 4 (300 mg, 0.894 mmol), hidrazincarboxilato de *terc*-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 *terc*-butilo (356 mg, 0.791 mmol, 89% de rendimiento). HPLC (Método N) T.A.

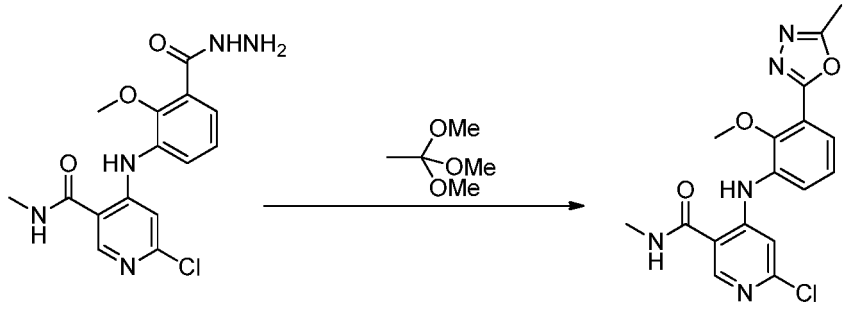
= 2.81 min. LCMS (m+1) = 450/452.

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.

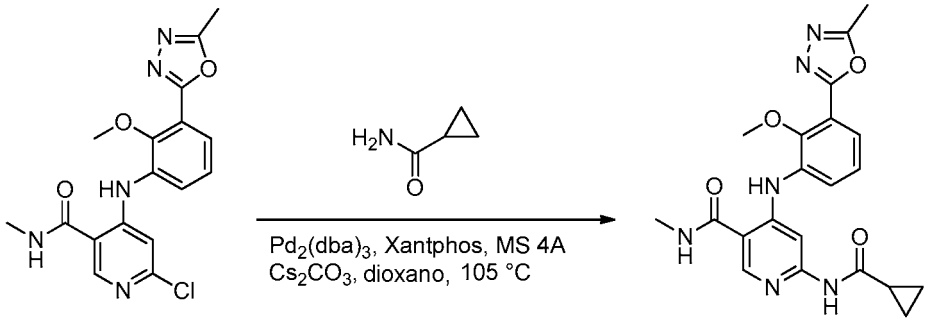
Etapa 3




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

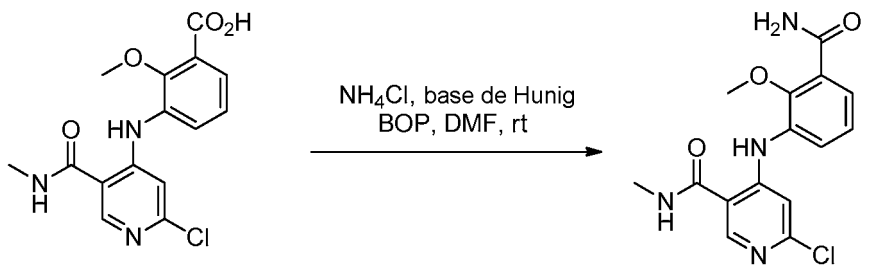



Una mezcla del producto de la etapa 3 (15 mg, 0.040 mmol), ciclopropancarboxamida (6.83 mg, 0.080 mmol), Xantphos (4.64 mg, 8.03 µmol), tamices moleculares en polvo de 4A (20 mg) y carbonato de cesio (26.1 mg, 0.080 mmol) en dioxano (0.5 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (7.35 mg, 8.03 µmol) 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 µm; 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. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 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

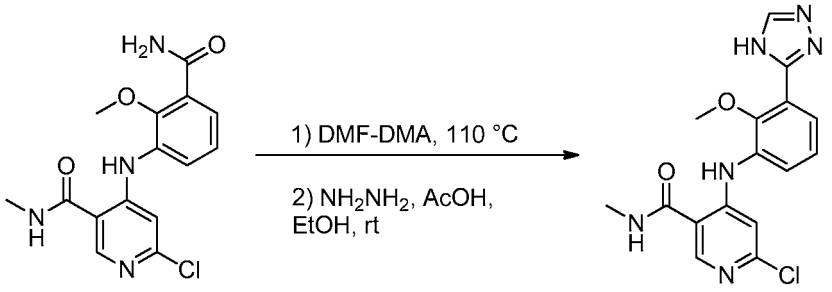
Etapa 1




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 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-carbamoil-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.

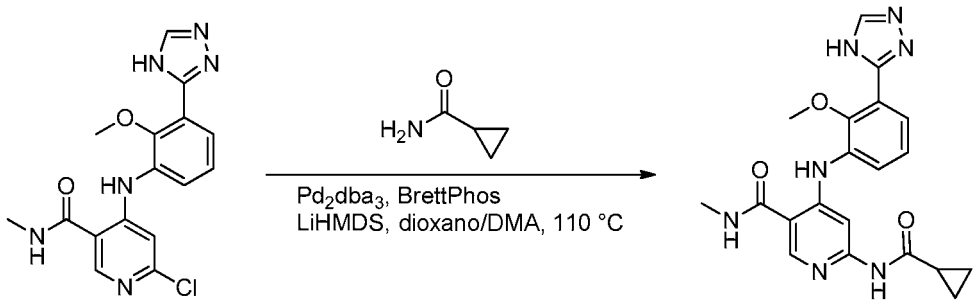
Etapa 2




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 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 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

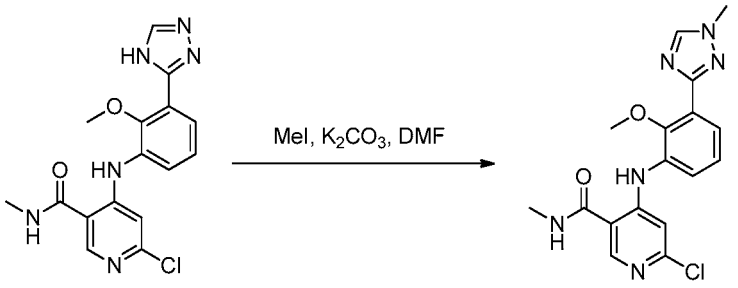



A un frasco de reacción se le añadió el producto de la etapa 2 (20 mg, 0.056 mmol), ciclopropancarboxamida (4.74 mg, 0.056 mmol) y BrettPhos (3.59 mg, 6.69 µmol) y los contenidos se purgaron con nitrógeno antes de añadir

DMA (0.10 mL) y dioxano (0.20 mL). La suspensión resultante se burbujeó con nitrógeno durante un minuto más, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (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 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, 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 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. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 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).

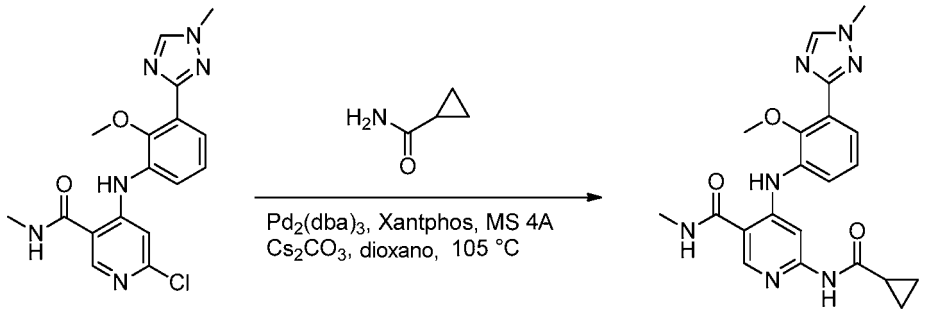
Ejemplo 30

Etapa 1




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.

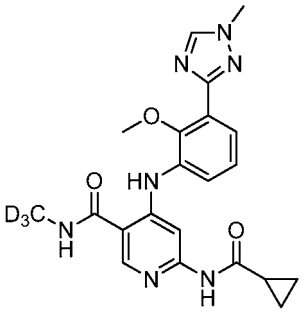
Etapa 2



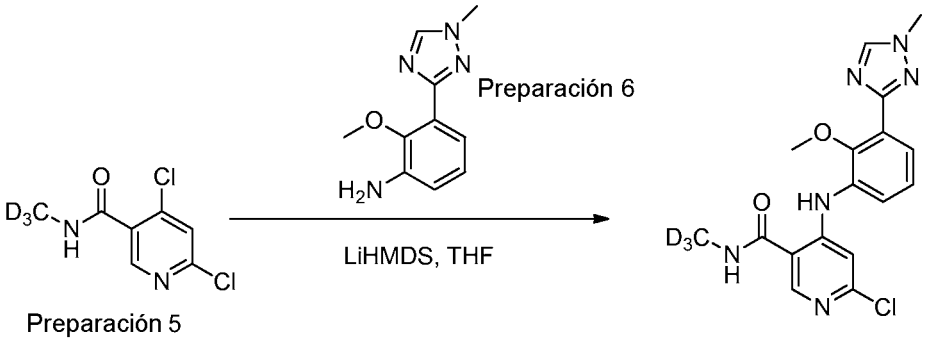

El ejemplo 30 se preparó a partir del producto de

la etapa 1 usando las condiciones previamente descritas en la etapa 4 del ejemplo 28 para dar el ejemplo 30 (8%) como un sólido color pardo. HPLC (Método N) T.A. = 2.05 min. LCMS MH+ 422.2. LCMS MH+ 422.2. $^1$H RMN (400MHz, metanol-$d_4$) $\delta$ 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



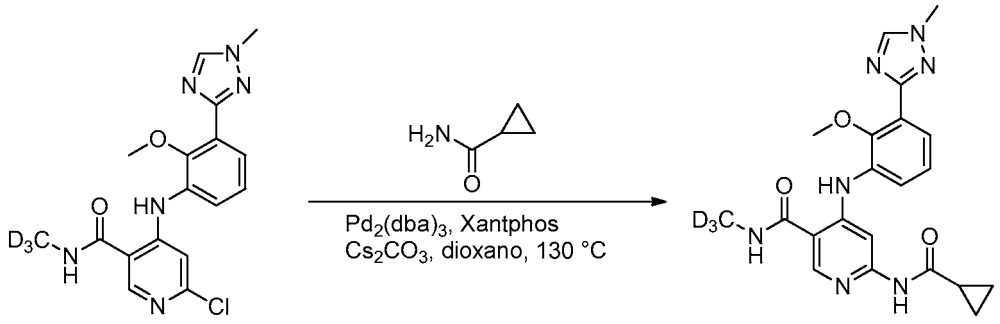
Etapa 1




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 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.

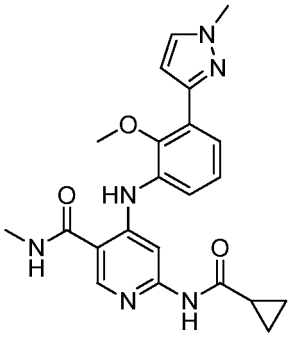
Etapa 2



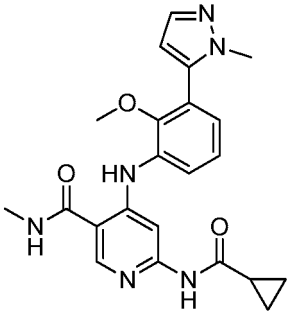

Una mezcla del producto de la etapa 1 (30 mg, 0.080 mmol), ciclopropancarboxamida (13.59 mg, 0.160 mmol), Xantphos (9.24 mg, 0.016 mmol) y carbonato de cesio (78 mg, 0.239 mmol) en dioxano (0.8 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (7.31 mg, 7.98 µmol) y la reacción 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 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 MH+ = 425.3. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 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).

Ejemplo 32 y ejemplo 33

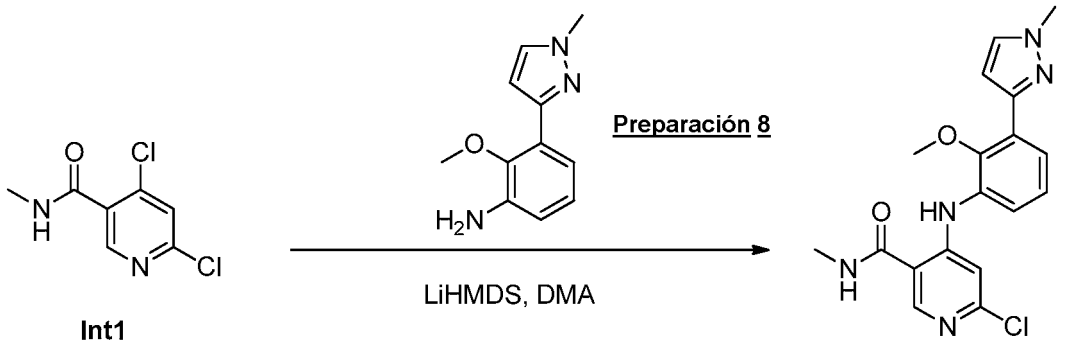


Ejemplo 32



Ejemplo 33

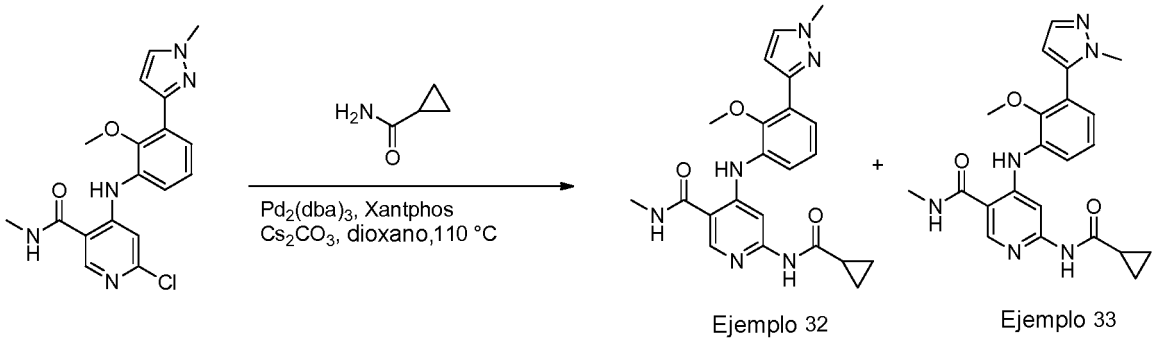
Etapa 1




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




Ejemplo 32 Ejemplo 33

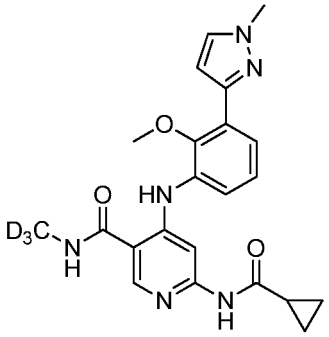
La mezcla de producto regioisomérico de la etapa 1 (25 mg, 0.067 mmol), ciclopropancarboxamida (11.44 mg, 0.134 mmol), Xantphos (7.78 mg, 0.013 mmol) y carbonato de cesio (43.8 mg, 0.134 mmol) en dioxano (0.5 mL) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, luego se añadió $Pd_2(dba)_3$ (12.31 mg, 0.013 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 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 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; flujo: 20 mL/min.

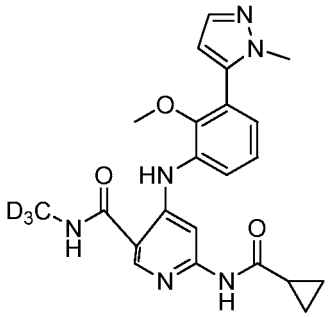
Las fracciones que contenían el producto mayor se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para dar 14.9 mg (51%) del ejemplo 32. HPLC (Método E) T.A. = 1.35 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.12 min. LCMS observado MH+ = 421.2. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 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. $^1$H 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



Ejemplo 34

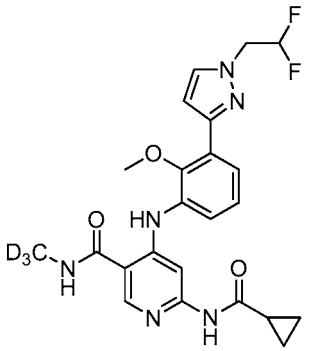


Ejemplo 35

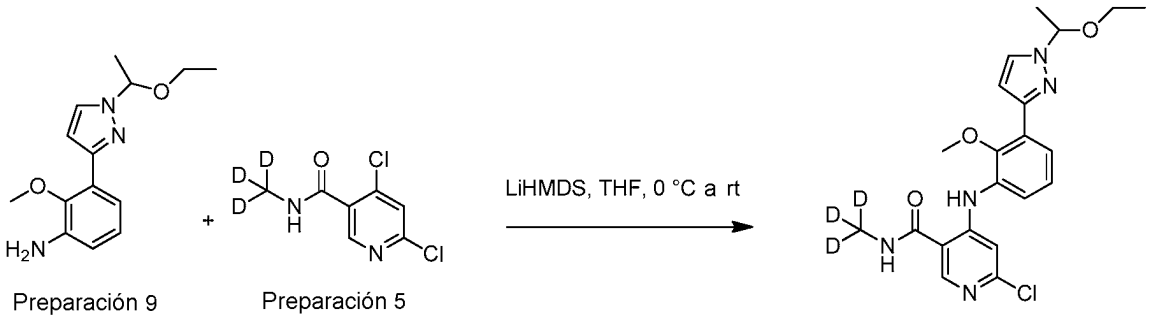
El ejemplo 34 y ejemplo 35 se prepararon usando los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33 y al reemplazar Int1 con preparación 5 en la etapa 1 de la preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33. Esto dio 3.9 mg (11%) del ejemplo 33. HPLC (Método E) T.A. = 1.30 min. HPLC (Método G) T.A. = 1.07 min. LCMS observado MH+ = 424.3. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 10.74 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, IH), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 0.77 (d, *J*=6.1 Hz, 4H).

También 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. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 10.75 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.25 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 0.82-0.73 (m, 4H).

Ejemplo 36



Etapa 1

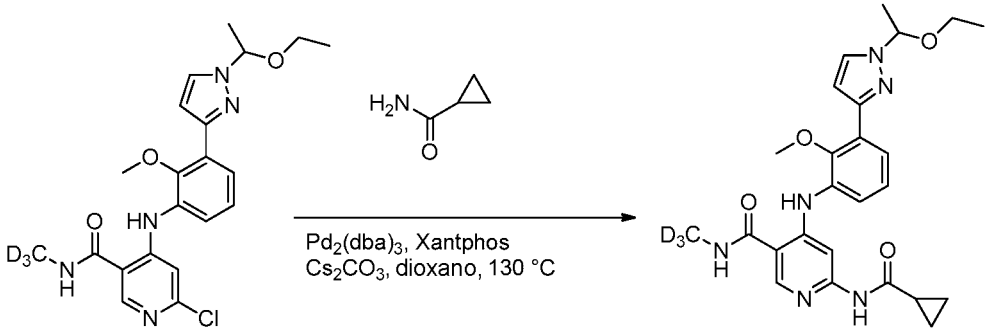



Preparación 9 Preparación 5

3-(1-(1-Etoxietil)-1H-pirazol-3-il)-2-metoxianilina (preparación 9, 500 mg, 1.913 mmol) y 4,6-dicloro-N-$d_3$-metilnicotinamida (preparación 5, 379 mg, 1.822 mmol) se disolvieron en THF (10 mL) a temperatura ambiente y la 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 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

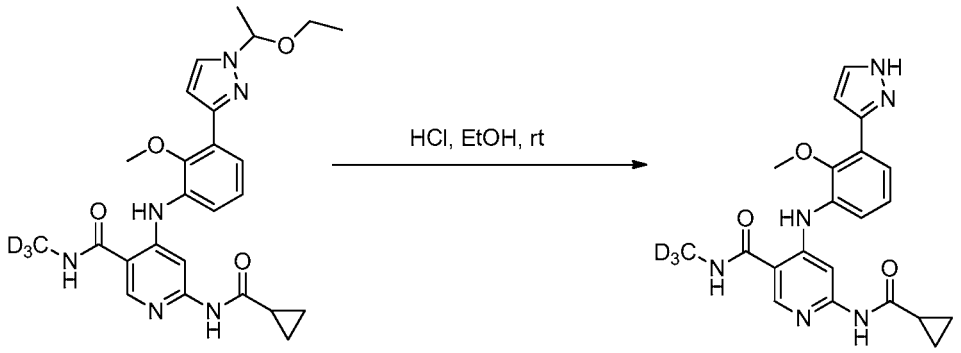
mg de un sólido café medio como el producto deseado. HPLC (Método N) T.A. = 2.65 min. LCMS MH+ 433.3/435.3 (se observó patrón de isótopos de cloruro).

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.

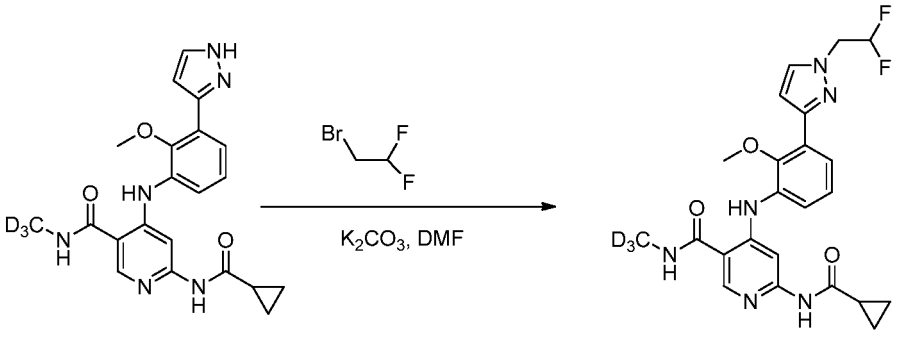
Etapa 3




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.

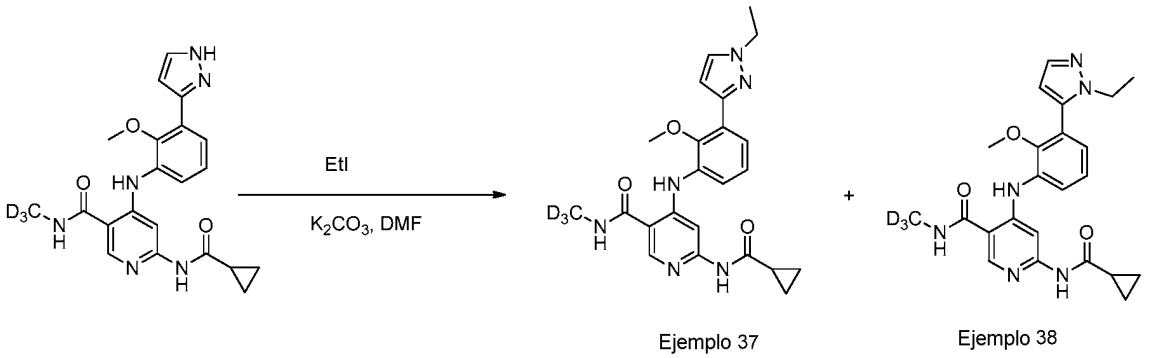
Etapa 4




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 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 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: 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 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. $^{1}$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 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



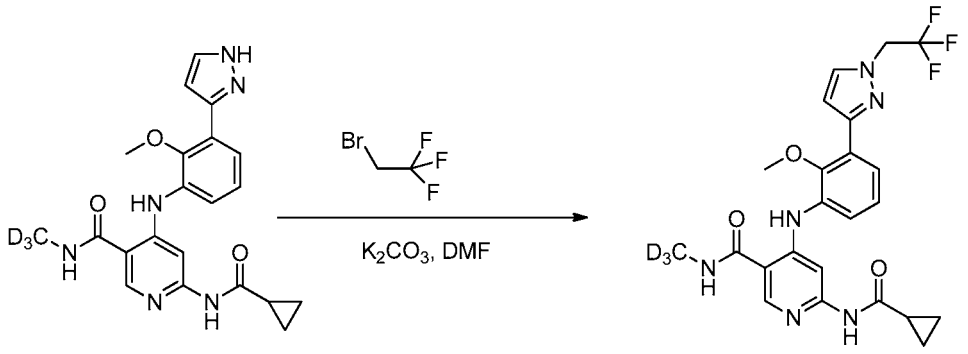

Usando el producto de la etapa 3 del ejemplo 36, el ejemplo 37 y ejemplo 38 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en la etapa 4 del ejemplo 36 y al reemplazar 2-bromo-1,1-difluoroetano con yodoetano como el reactivo alquilante. Esto dio 13.5 mg (51%) del ejemplo 37 y 8.2 mg (31%) 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. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 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. $^1$H

RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 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).

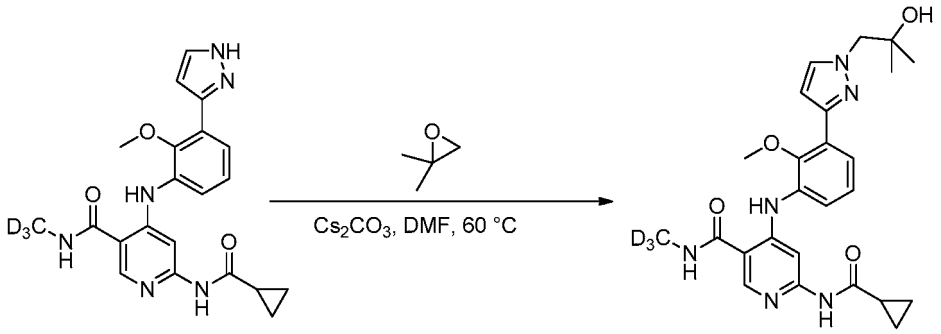
Ejemplo 39




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).

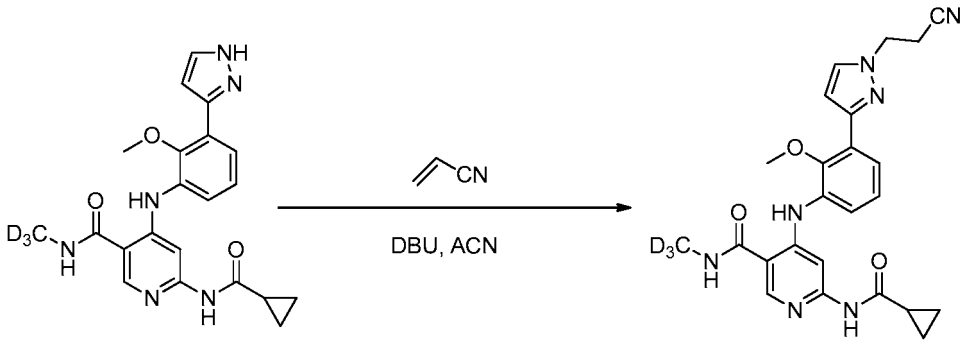
Ejemplo 40




El producto de la etapa 4 del ejemplo 36 (20 mg, 0.049 mmol) y carbonato de cesio (47.7 mg, 0.147 mmol) se mezclaron en DMF (0.2 mL) y se añadió 2,2-dimetiloxirano (7.04 mg, 0.098 mmol) seguido por calentamiento de la 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 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 13.3 mg (56%). HPLC (Método E) RT = 1.32 min. HPLC

(Método G) RT = 1.11 min. LCMS observado MH+ = 482.3. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 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).

Ejemplo 41

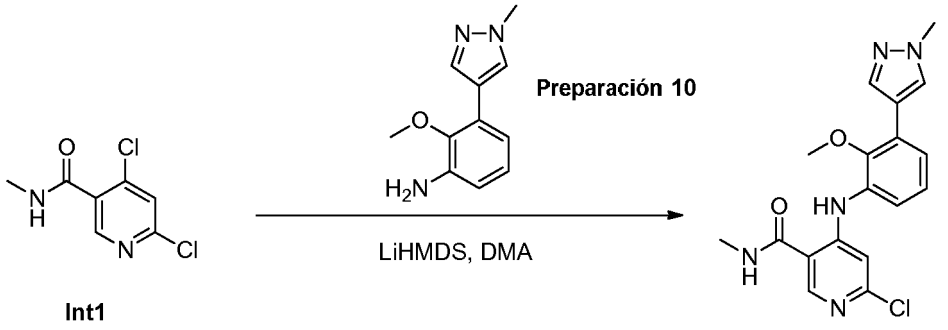



El producto de la etapa 4 del ejemplo 36 (20 mg, 0.049 mmol) se mezcló en acetonitrilo (0.2 mL) para dar una suspensión y se añadió DBU (8.10 µl, 0.054 mmol) seguido por acrilonitrilo (2.236 µl, 0.059 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó 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 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 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. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.74 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 4.46 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.11 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 0.77 (d, *J*=5.5 Hz, 4H).

Ejemplo 42

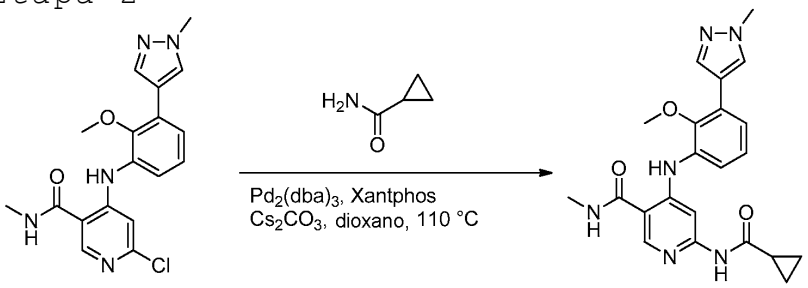
Etapa 1




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.

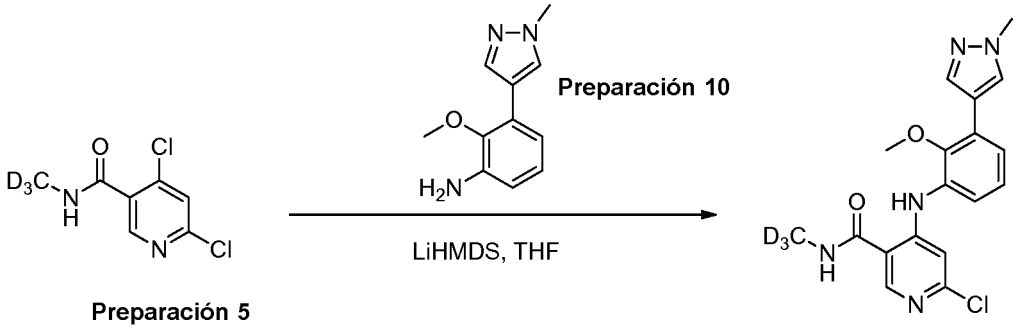
Etapa 2




La etapa 2 se llevó a cabo usando el 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. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 10.74 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.79 (d, *J*=4.3 Hz, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 0.77 (d, *J*=6.1 Hz, 4H).

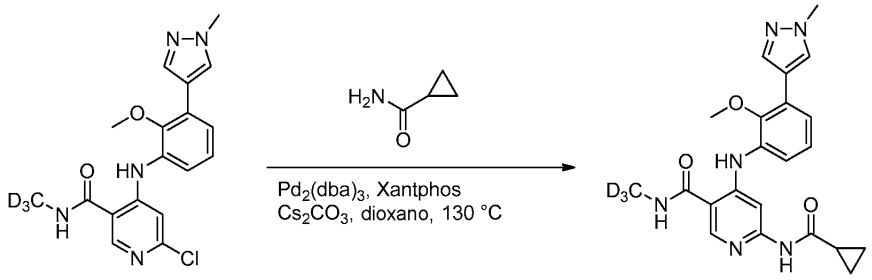
Ejemplo 43

Etapa 1



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 amarillo pálido. LCMS MH+ 375.

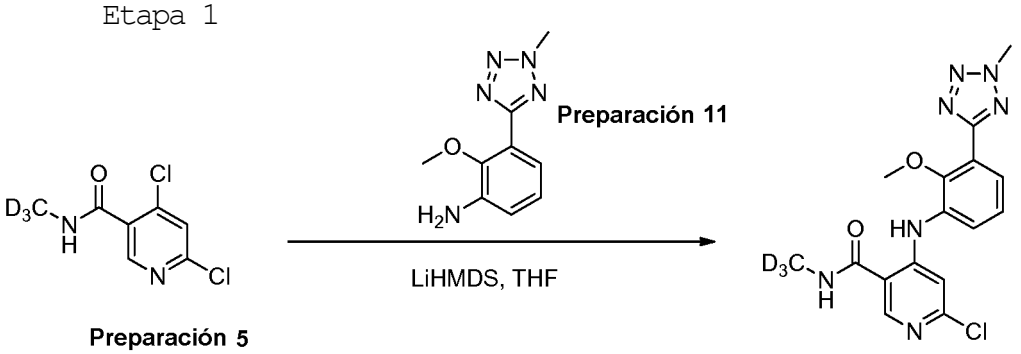
Etapa 2




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 43). HPLC (Método E) RT = 1.35 min. HPLC (Método G) RT = 1.03 min. LCMS observado MH+ = 424.3. $^1$H NMR (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 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).

Ejemplo 44

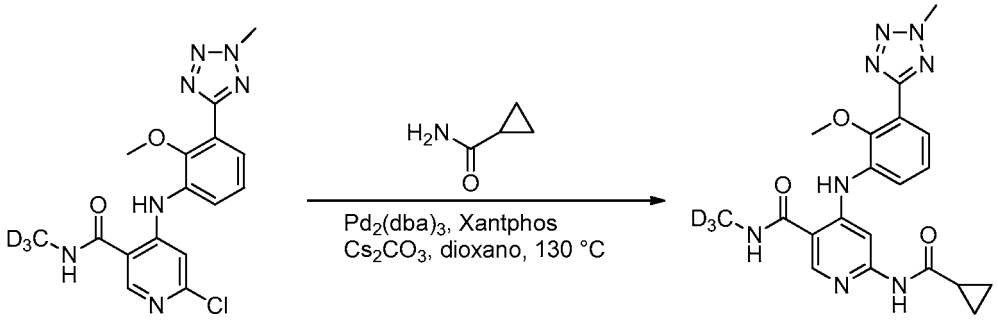
Etapa 1




Preparación 5

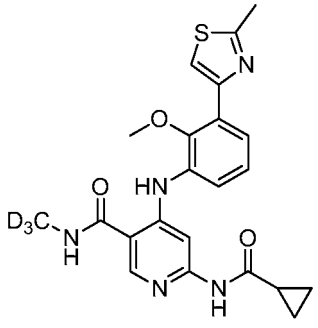
La etapa 1 se llevó a cabo usando el procedimiento como el descrito en la etapa 1 de la preparación del ejemplo 32 y ejemplo 33 para dar un rendimiento de 84% del producto deseado como un sólido café medio. HPLC (Método N) T.A. = 2.88 min. LCMS MH+ 377.3.

Etapa 2

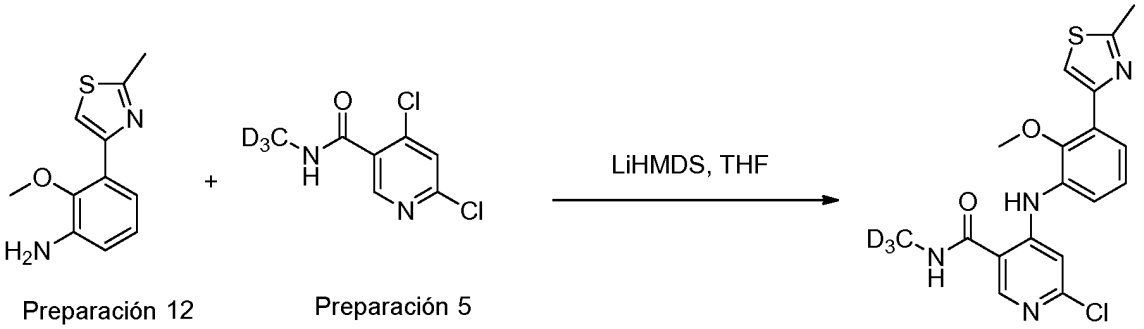



La etapa 2 se llevó a cabo usando el procedimiento como el descrito en la etapa 2 de la preparación del ejemplo 31 para dar un rendimiento del 69% del producto deseado (ejemplo 44). HPLC (Método E) RT = 1.31 min. HPLC (Método G) RT = 1.16 min. LCMS observado MH+ = 426.3. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 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).

Ejemplo 45



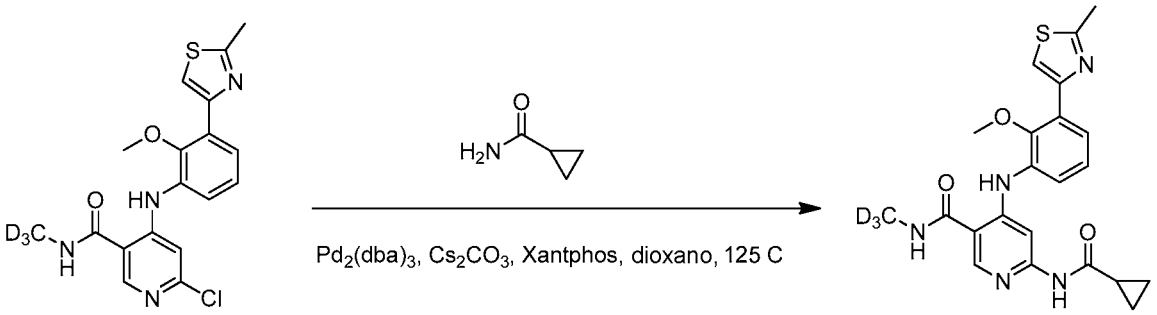
Etapa 1




Preparación 12 Preparación 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.

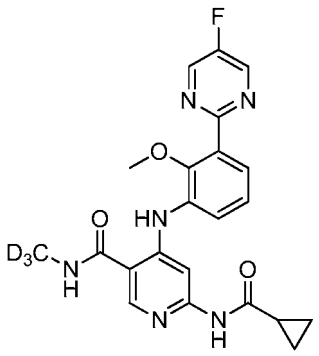
Etapa 2




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 MH+ = 441.3. $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 5

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).

Ejemplo 46




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. $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) $\delta$ 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 ($MH^+$).

| Compuesto | $^1$H RMN (metanol-$d_4$ equivale a $CDCl_3$:MeOD ~1:1 a menos que se indique lo contrario) |
|---|---|
| 2 | $^1$H 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), 3.15 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H) |
| 3 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.89 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.40 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J*=8.2, 5.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.21 -2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 3H) |
| 4 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.87 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*=11.4, 2.5 Hz, 2H), 3.27 (td, *J*=11.6, 2.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H) |
| 5 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.86 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.44 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.71 (t, *J*=13.1 Hz, 4H), 1.61 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 1.37 - 1.05 (m, 5H) |

| Compuesto | $^1$H RMN (metanol-$d_4$ equivale a $CDCl_3$:MeOD ~1:1 a menos que se indique lo contrario) |
|---|---|
| 6 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 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), 7.31 - 7.24 (m, 4H), 7.24 -7.18 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=5.0 Hz, 3H) |
| 7 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 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, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (br. s., 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 1.01 (dd, *J*=6.7, 2.2 Hz, 6H) |
| 8 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.85 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.37 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 1.84 (dd, *J*=7.7, 5.7 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 1H), 0.76 (dd, *J*=7.9, 4.0 Hz, 1H) |
| 9 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.88 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 10.79 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 2H), 7.97 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.9, 3.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.33 (td, *J*=7.6, 3.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 4H), 4.02 (br. s., 1H), 3.14 (d, *J*=3.5 Hz, 3H), 2.78 (t, *J*=4.0 Hz, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 3H), 1.58 (d, *J*=5.0 Hz, 1H) |

| 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, *J*=3.5 Hz, 1H), 10.79 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.59 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 7.95 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 3.88 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 3.13 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.78 (t, *J*=4.2 Hz, 3H) |
| 11 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.92 (br. s., 1H), 10.65 (br. s., 1H), 8.70 (br. s., 1H), 8.54 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.17 (d, *J*=3.5 Hz, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 2H), 0.85 (td, *J*=7.4, 3.5 Hz, 3H) |
| 12 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.85 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 10.71 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.62 (t, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.36 (td, *J*=7.4, 3.5 Hz, 1H), 7.23 -7.16 (m, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 3.70 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 3.57 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 3.12 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 2.77 (t, *J*=4.5 Hz, 3H) |
| 13 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.87 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.62 (q, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.78 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.37 (ddd, *J*=13.3, 7.6, 5.4 Hz, 2H), 0.79 (t, *J*=7.4 Hz, 6H) |

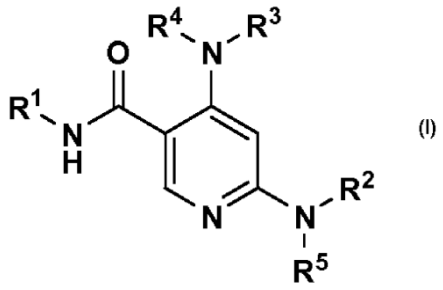
| Compuesto | $^1$H RMN (metanol-$d_4$ equivale a $CDCl_3$:MeOD ~1:1 a menos que se indique lo contrario) |
|---|---|
| 14 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.85 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 10.35 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.61 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.40 (td, *J*=7.7, 3.5 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.15 (d, *J*=3.5 Hz, 3H), 2.77 (t, *J*=3.7 Hz, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H) |
| 15 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.88 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.77 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 0.83 - 0.69 (m, 4H) |
| 16 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 9.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.53 (quin, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.12 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.01 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 0.60 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 0.47 (br. s., 1H) |
| 17 | $^1$H RMN (500MHz, metanol-$d_4$) 8 8.38 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.71 -7.66 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J*=8.2, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.85 (s, 3H) |
| 18 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.85 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (td, *J*=8.3, 6.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=10.7, 8.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.76 (d, *J*=4.5 Hz, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 0.82 - 0.71 (m, 4H) |

| 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 - 1.70 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 2H) |
| 20 | $^1$H RMN (500MHz, metanol-$d_4$) 8 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (dd, *J*=8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.94 - 0.83 (m, 2H) |
| 21 | $^1$H RMN (500MHz, metanol-$d_4$) 8 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.33 (ddd, *J*=8.2, 5.9, 2.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1H) |
| 22 | $^1$H RMN (500MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.99 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.68 - 8.60 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.89 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.74 -7.66 (m, 1H), 7.62 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.67 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.81 - 2.75 (m, 3H), 1.54 - 1.39 (m, 1H), 1.17 (dq, *J*=12.9, 6.4 Hz, 1H) |
| 24 | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) 8 10.51 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.89 (d, *J*=1.2 Hz, 3H), 2.79 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H) |

| Compuesto | $^1$H RMN (metanol-$d_4$ equivale a $CDCl_3$:MeOD ~1:1 a menos que se indique lo contrario) |
|---|---|
| 25 | $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$) 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) |
| 26 | $^1$H RMN (500MHz, metanol-$d_4$) 8 8.53 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.03 -6.94 (m, 2H), 6.57 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.91 (s, 3H) |

## RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Compuestos que tienen la siguiente fórmula (I):



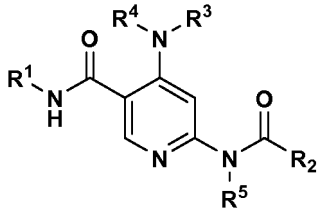
(I)

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 IFNα al actuar en Tyk-2 para causar inhibición de transducción de señales.

**REIVINDICACIONES SOLICITUD DE PATENTE No. 16.145.375**

**Modificadas para fondo-Octubre 2017**

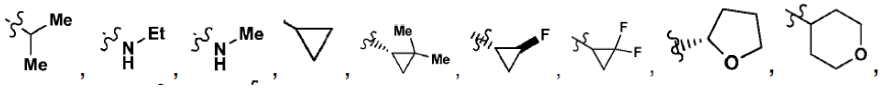
1. Un compuesto caracterizado porque tiene la siguiente fórmula (I):

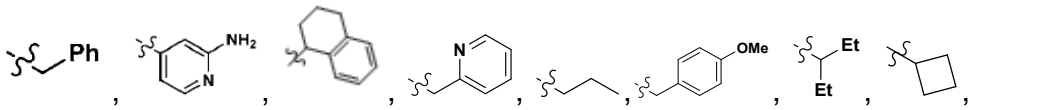


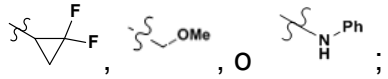
I

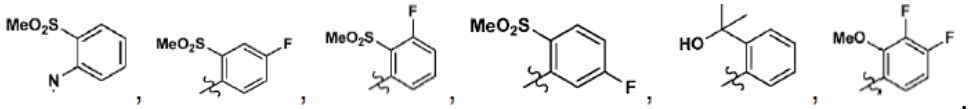
en donde:

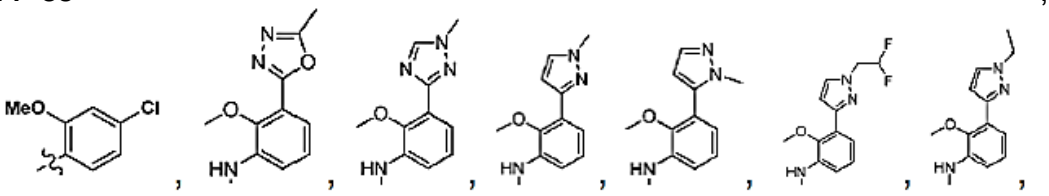
$R^1$ $-CH_3$, o ;

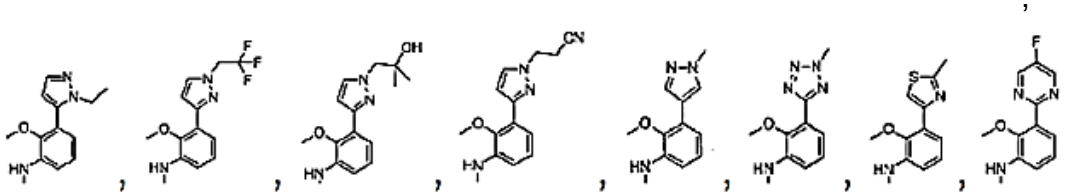
$R^2$ es -CH3, 

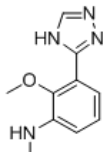


 , o ;

$R^3$ es 



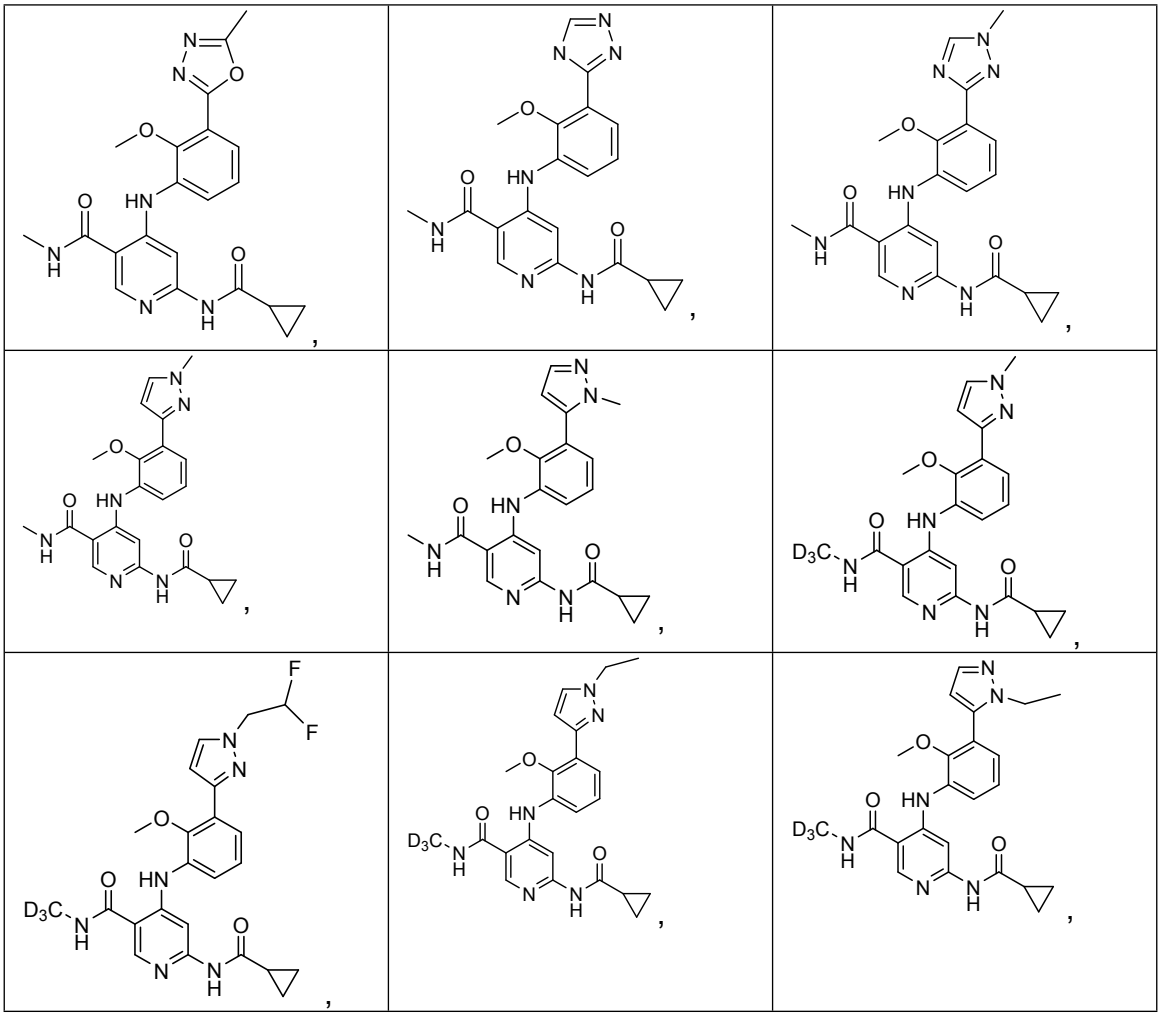


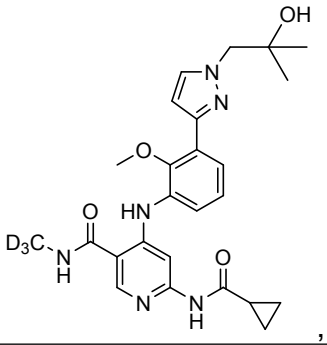
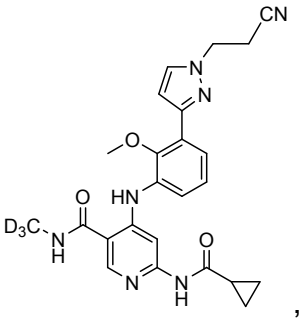
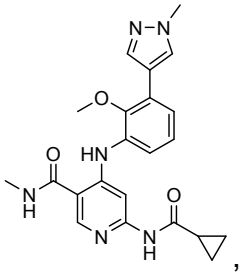
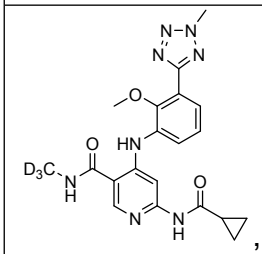
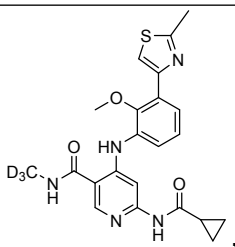
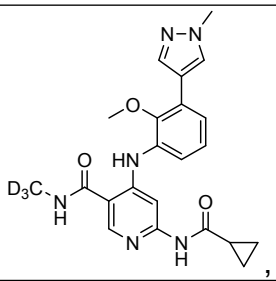
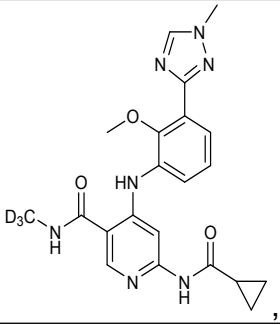
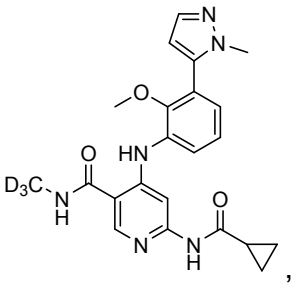
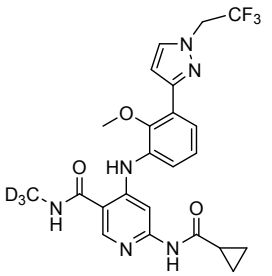
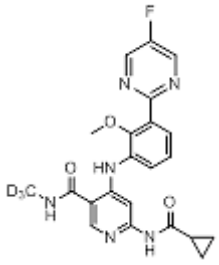
o  ; y,

$R^4$ y $R^5$ son independientemente hidrógeno.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tanto $R^4$ y $R^5$ son hidrógeno.

3. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque tiene la fórmula:



| | | |
|---|---|---|
|  , |  , |  , |
|  , |  , |  , |
|  , |  , |  |
|  o | | |

4. Una composición farmacéutica caracterizada porque tiene uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.