

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 171**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2020** **PCT/US2020/041876**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2021** **WO21011513**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2020** **E 20753523 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 3999499**

54 Título: **Profármacos en la modulación de la interleucina**

30 Prioridad:

16.07.2019 US 201962874531 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MOSLIN, RYAN M.;
WEINSTEIN, DAVID S.;
RAMAR, THANGESWARAN y
ANDAPPAN MURUGAIAH SUBBAIAH,
MURUGAIAH

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 991 171 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos en la modulación de la interleucina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos útiles como profármacos en la modulación de la IL-12, IL-23 y/o IFN α actuando sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales. En el presente documento se proporcionan profármacos de compuestos heterocíclicos sustituidos con amida, composiciones que comprenden dichos compuestos y los compuestos para su uso en métodos de tratamiento. 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 afecciones relacionadas con la modulación de la IL-12, IL-23 y/o IFN α en un mamífero.

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

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

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

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmunitaria potencialmente fatal, se ha demostrado el aumento de los niveles en suero del interferón (IFN)- α (un interferón de tipo I) o una mayor expresión de los genes regulados por el IFN de tipo I (lo que se denomina distintivo de IFN α) en células mononucleares de sangre periférica y en órganos afectados en la mayoría de los 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 en suero de IFN α se correlacionan con la actividad y la gravedad de la enfermedad (Bengtsson, A. A. *et al.*, "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). Se evidencia una función directa del IFN α en la patobiología del lupus gracias a la observación de que la administración de IFN α a pacientes con enfermedades malignas o víricas puede inducir un síndrome similar al lupus. Por otra parte, la eliminación del IFNAR en ratones propensos al lupus proporciona una alta protección contra la autoinmunidad, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad (Santiago-Raber, M.L. *et al.*, "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)), y los estudios de asociación del genoma han identificado locus asociados al lupus que codifican factores que actúan en la vía del interferón de tipo I, incluyendo IRF5, IKBKE, TYK2 y STAT4 (Deng, Y. *et al.*, "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. *et al.*, "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). Además del lupus, existen evidencias de que la activación aberrante de las vías mediadas por el interferón de tipo I son importantes en la patobiología de otras enfermedades autoinmunitarias tales como el síndrome de Sjögren y la esclerodermia (Båve, U. *et al.*, "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. *et al.*, "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). Por consiguiente, cabe esperar que los agentes que inhiben la acción de las respuestas del interferón de tipo I tengan un beneficio terapéutico en los trastornos autoinmunitarios humanos.

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

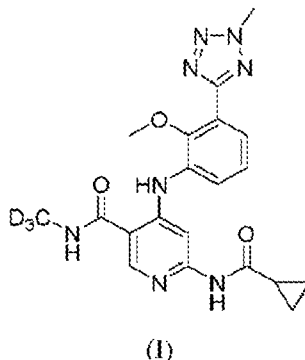
En seres humanos, los individuos que expresan una variante inactiva de Tyk2 están protegidos de la esclerosis múltiple y, posiblemente, de otros trastornos autoinmunitarios (Couturier, N. *et al.*, "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). Los estudios de asociación del genoma han demostrado que otras variantes de Tyk2 están asociadas con trastornos autoinmunitarios tales como la enfermedad de Crohn, psoriasis, el lupus sistémico eritematoso y la artritis reumatoide, lo que demuestra aún más la importancia de Tyk2 en la autoinmunidad (Ellinghaus, D. *et al.*, "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D. *et al.*, "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", *Rheumatology (Oxford)*, 46:927-930 (2007); Eyre, S. *et al.*, "High-density genetic mapping identifies new susceptibility

loci for rheumatoid arthritis", Nat. Genet., 44:1336-1340 (2012)).

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

La patente de EE. UU. N.º 9.663.467 divulga compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones relacionadas con la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α tales como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

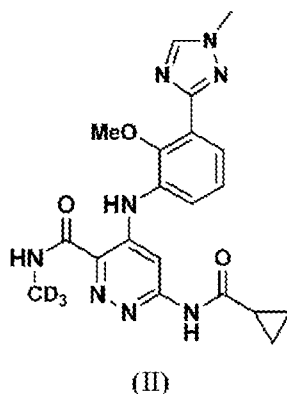
El compuesto que se muestra a continuación y que se divulga en el presente documento



ha mostrado actividad contra las dianas.

La patente estadounidense n.º 9.505.748 también divulga compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones relacionadas con la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α tales como enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

El compuesto que se muestra a continuación y que se divulga en el presente documento



ha mostrado actividad contra las dianas.

Como puede apreciarse, sigue siendo necesario mejorar la administración de los compuestos mencionados anteriormente al paciente.

Los solicitantes han descubierto que los profármacos de los compuestos (I) y (II) son útiles para la administración de los compuestos (I) y (II), respectivamente. Los profármacos tienen mejor solubilidad a valores de pH fisiológicos importantes que los compuestos (I) y (II) y, sorprendentemente, permiten la administración de los compuestos (I) y (II) con un intervalo de dosis más amplio y/o una gama más amplia de formulaciones farmacéuticas. Estos compuestos profármaco se proporcionan para ser útiles como fármacos con estabilidad deseable, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.

Sumario de la invención

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

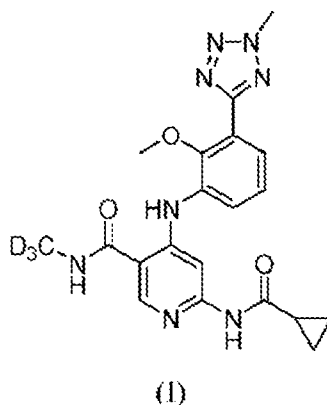
Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra por referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

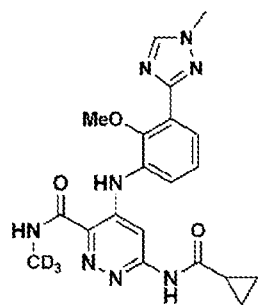
La FIG. 1 muestra la farmacocinética de un profármaco del compuesto I. A las ratas se les administró por vía oral las siguientes dosis utilizando los siguientes símbolos: ($\diamond$) - 5 mpk, ($\square$) - 25 mpk y ($\triangle$) - 150 mpk. El profármaco circulante máximo observado fue <0,05 % del original (dosis de 150 mpk).

Descripción detallada de las realizaciones de la invención

El primer aspecto de la invención proporciona profármacos de los compuestos (I) y (II) como se muestra a continuación

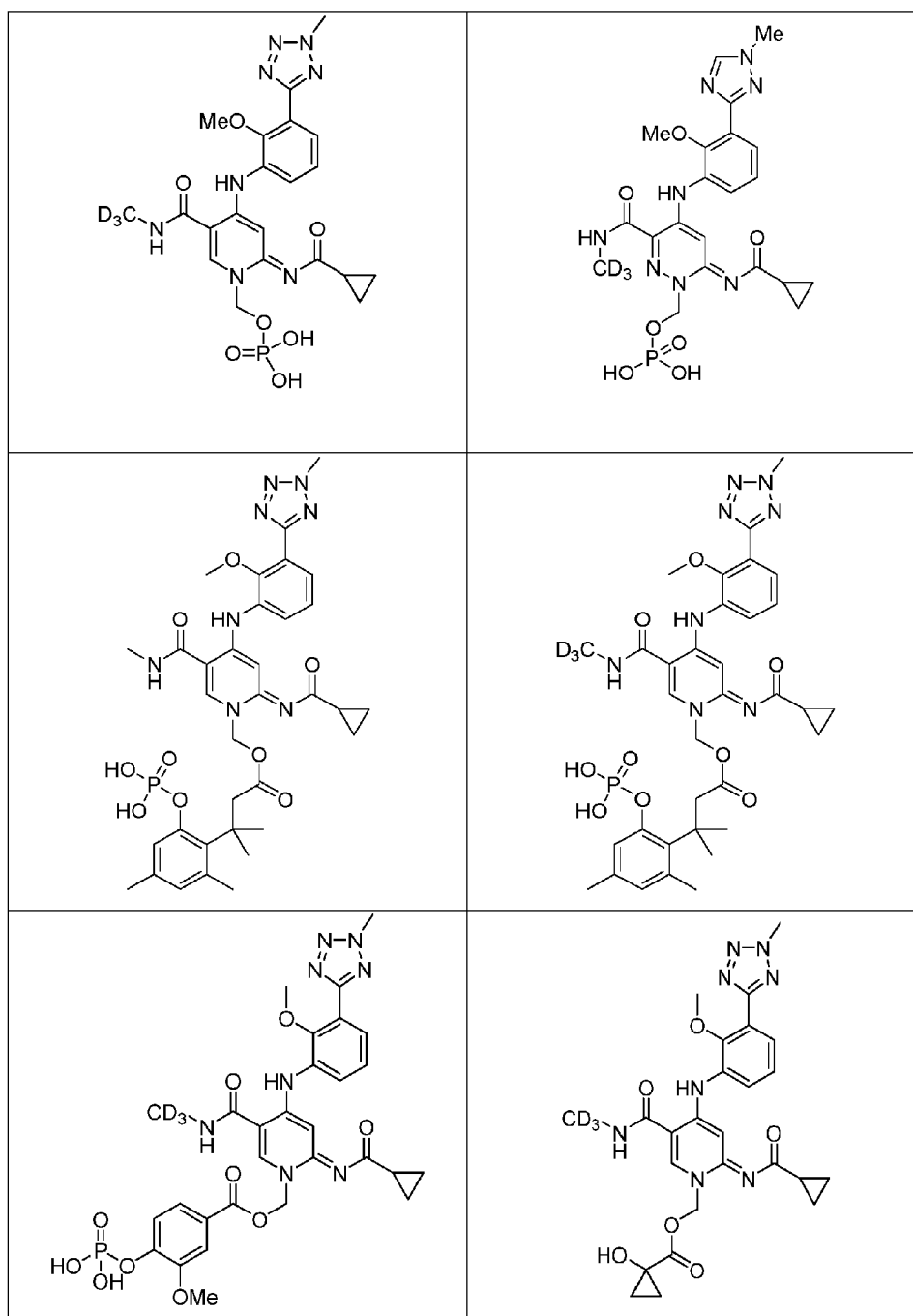


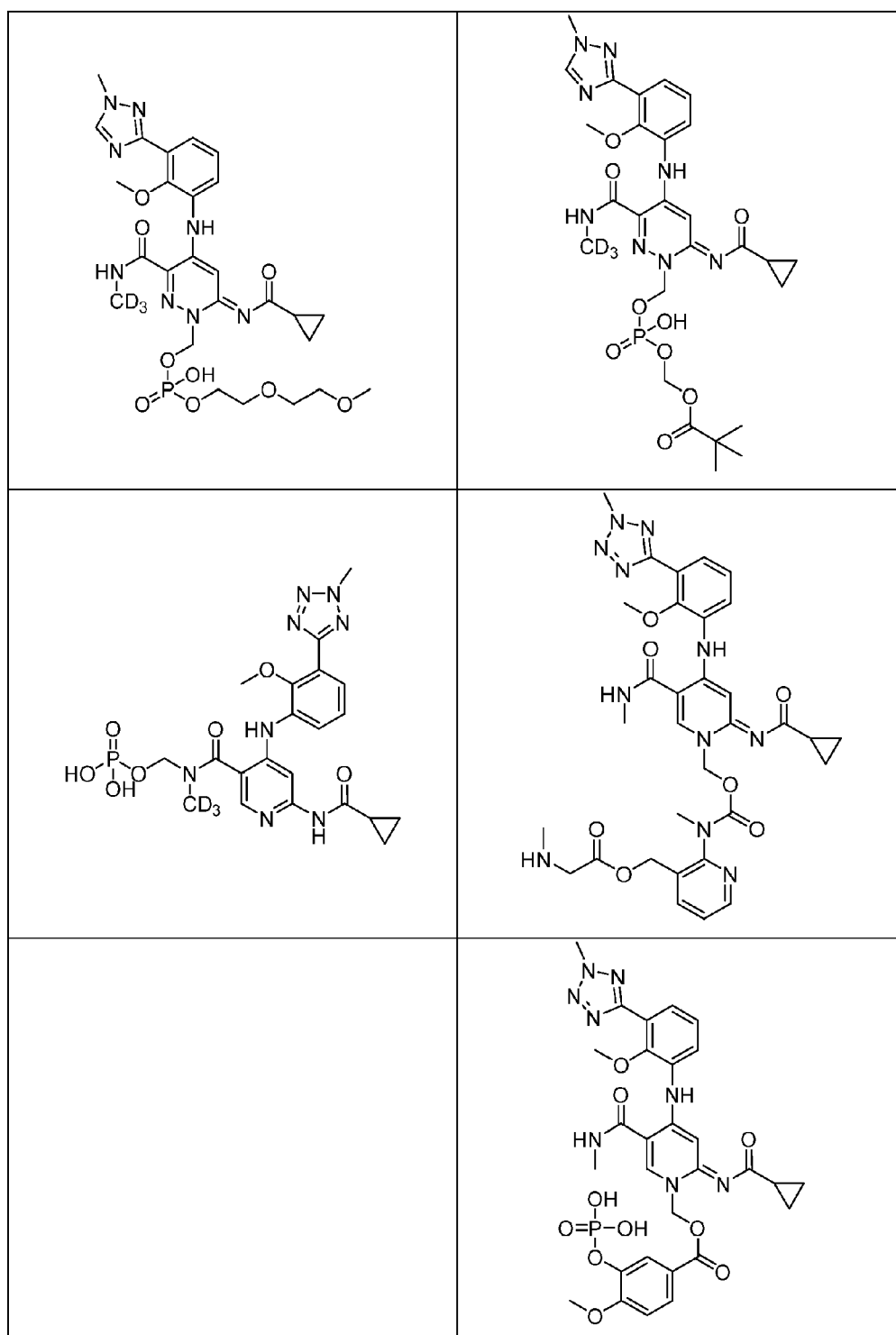
y

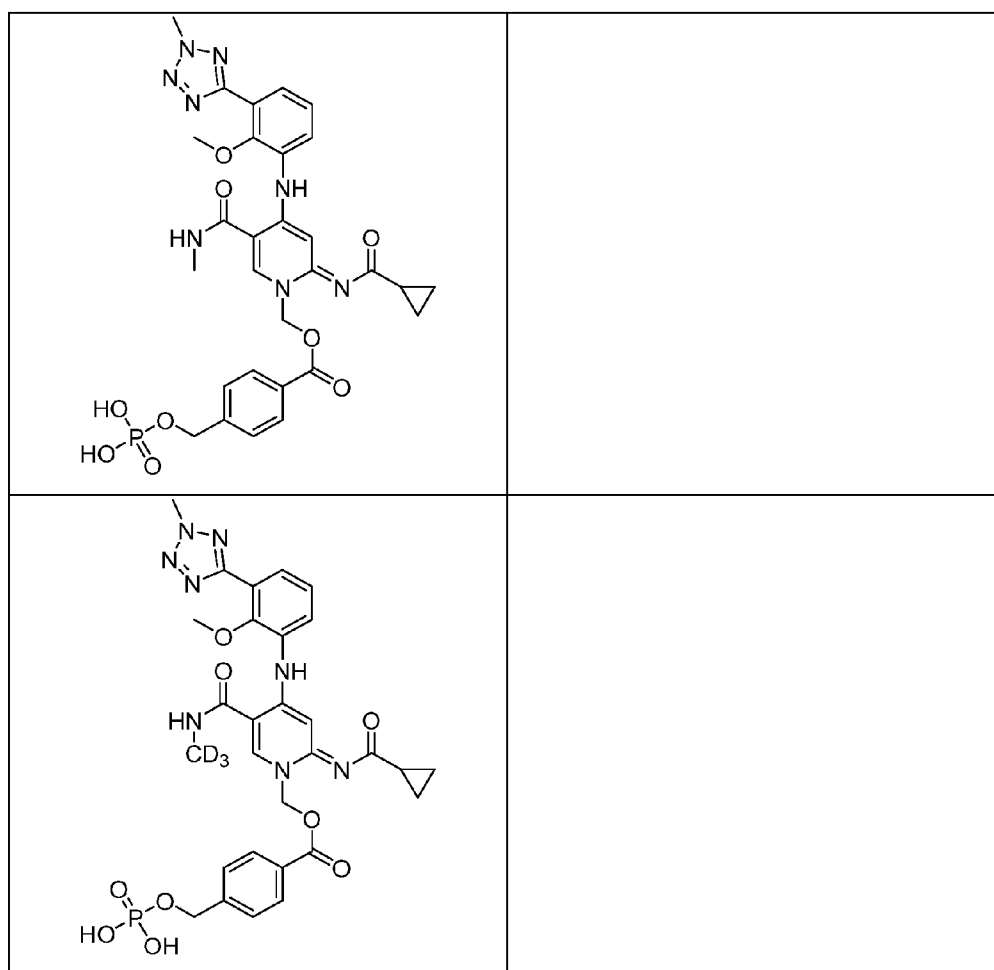


(II)

En un segundo aspecto de la invención, se proporcionan los siguientes compuestos de la invención:

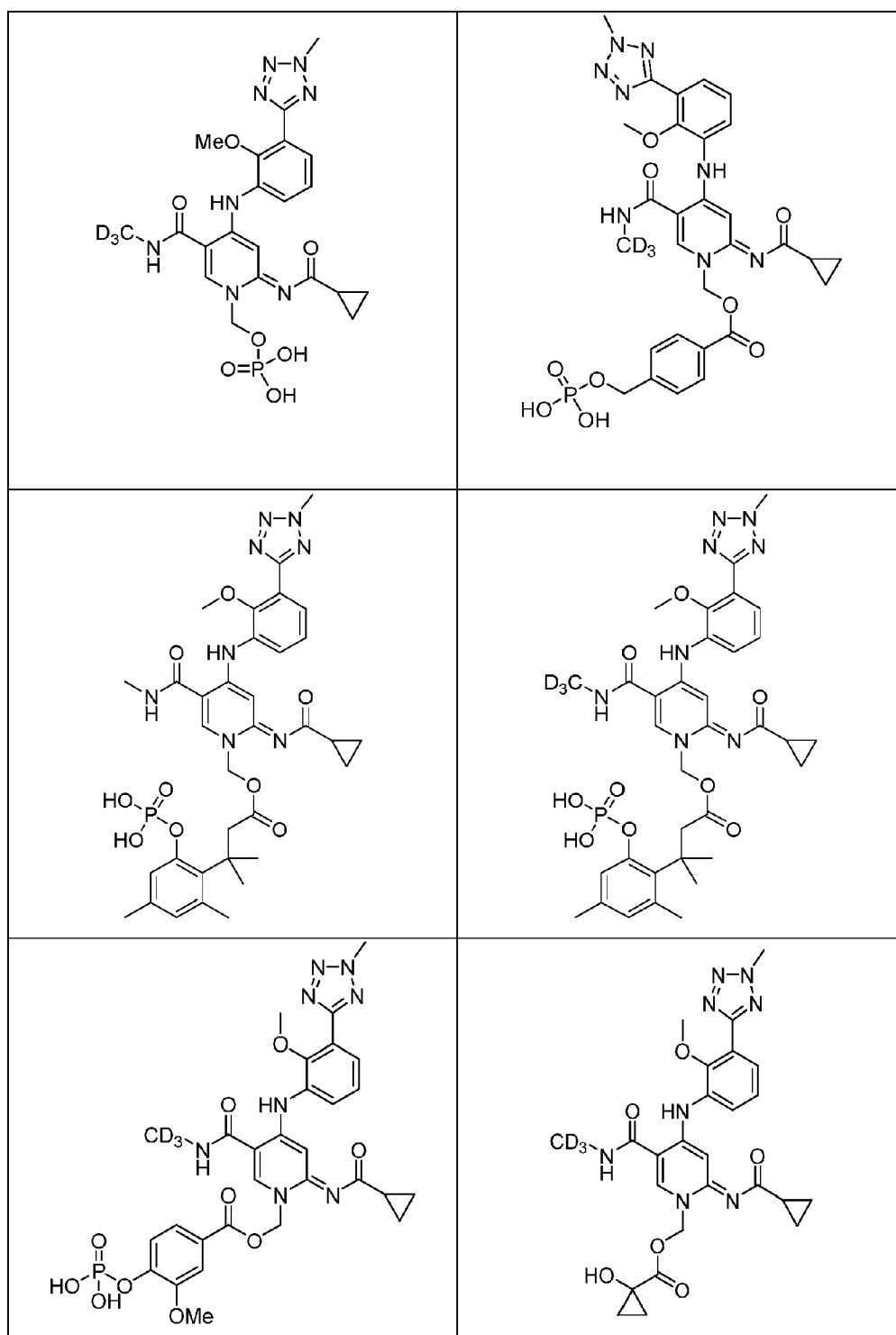


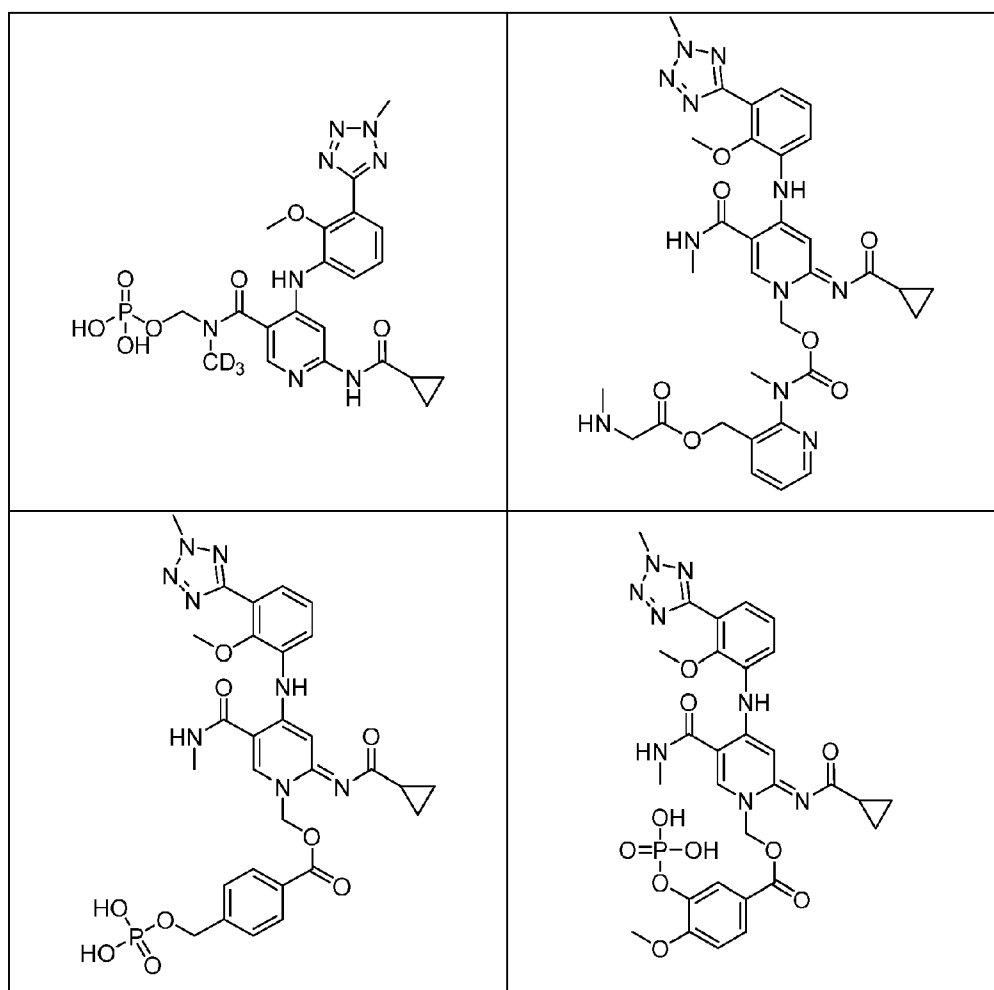




o una sal de los mismos.

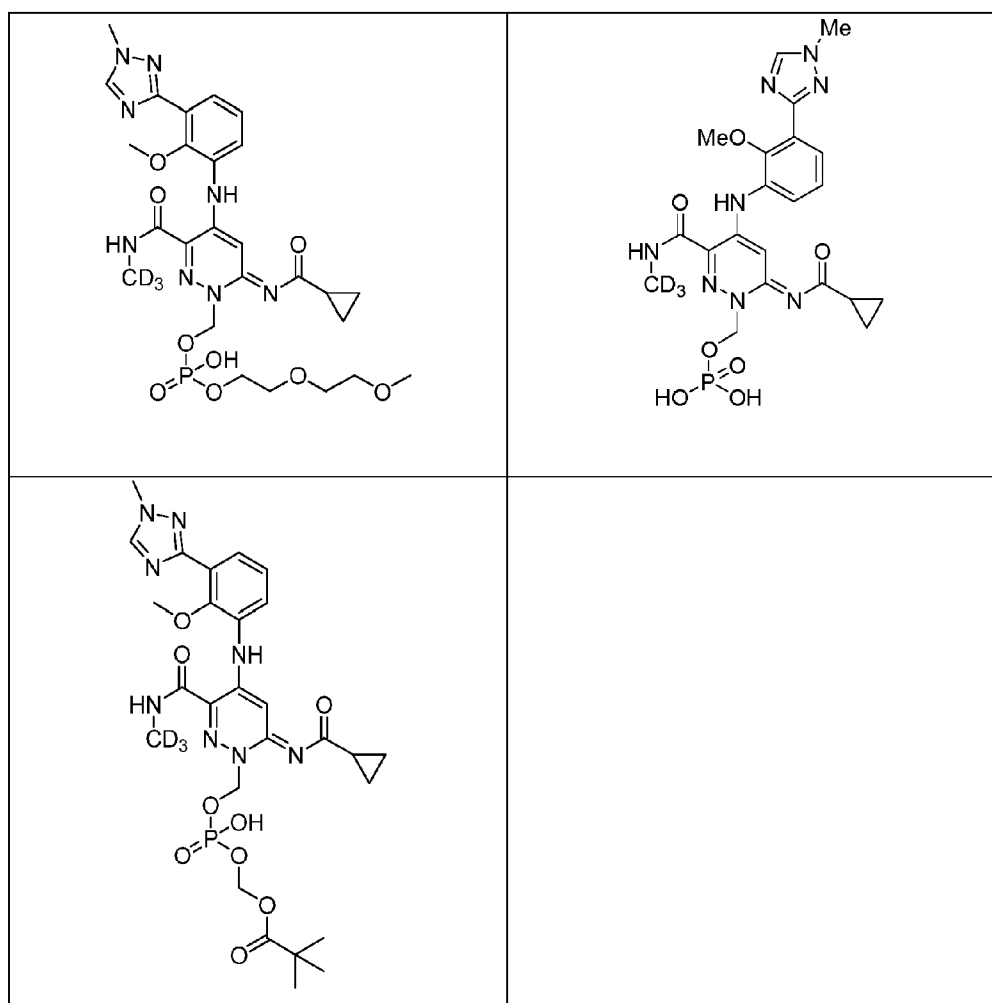
- 5 En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un profármaco del compuesto (I) como se muestra a continuación





o una sal de los mismos.

- 5 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un profármaco del compuesto (II) como se muestra a continuación



o una sal de los mismos.

- 5 En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados dentro del alcance del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los anteriores aspectos.

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

- 15 La presente invención también se dirige a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de IL-12, IL-23 y/o IFN α actuando sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales, que comprenden compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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

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

- 25 La presente invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en un método de tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (o uso de los compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades), que comprende administrar a un hospedador que necesita dicho tratamiento una cantidad
30 terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En otra realización, los compuestos de Fórmula I se seleccionan de compuestos ilustrados o combinaciones de

compuestos ilustrados u otras realizaciones del presente documento.

En otra realización están los compuestos que tienen una $Cl_{50} < 1.000$ nM en al menos uno de los ensayos descritos a continuación.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos y/o realizaciones de la invención indicadas en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden considerarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Asimismo, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Descripción detallada de la invención

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

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

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

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

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

De acuerdo con una convención utilizada en la técnica,



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

Se usa un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ está unido a través del átomo de carbono.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales. A menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a la forma libre y a sus sales. El término "sal (o sales)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal/sales" puede incluir zwitteriones (sales internas), p. ej., cuando un compuesto de Fórmula I, contiene tanto un resto básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como un resto

ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o la actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, p. ej., en etapas de aislamiento o purificación, que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, se contemplan. Las sales de los compuestos de la Fórmula I se pueden formar, por ejemplo, haciendo 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 que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

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

Las sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; bario, sales de cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trietilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquil sulfatos (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 monoclóhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, sales fosfato o nitrato.

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse mediante métodos convencionales a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

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

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo sin marcar empleado de otro modo.

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

Debe entenderse además que también se contemplan solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula I. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan las funciones celulares estimuladas por IL-23 y estimuladas por IFN α , incluyendo la transcripción de genes. Otros tipos de funciones celulares que pueden ser moduladas por los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las respuestas estimuladas con IL-12.

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

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir o retrasar la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o la patología y/o aliviar, mejorar, reducir o curar la enfermedad o el trastorno y/o sus síntomas.

A la vista de su actividad como moduladores de las respuestas celulares estimuladas por IL-23, IL-12 e IFN α , los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar las enfermedades asociadas con IL-23, IL-12 o IFN α , incluidas, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra hospedador, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus eritematoso discoide, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias que incluyen CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de inicio en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen diabetes de tipo 2, aterosclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructores, tales como enfermedad de reabsorción ósea, artrosis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con el 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 septicemia, choque séptico y shigellosis; enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas, tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, nefritis lúpica, lupus eritematoso discoide, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad del injerto contra el hospedador, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, paludismo cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de reabsorción ósea, rechazos de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma

- múltiple, septicemia, choque séptico y shigellosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa debida a lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo la infección con hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, CRS o neoplasia maligna y herpes; accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. Los métodos de tratamiento preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, son métodos de tratamiento preferidos aquellos en los que la afección se selecciona de lesión por isquemia y reperfusión, incluyendo lesión por isquemia cerebral y reperfusión debida a accidente cerebrovascular y lesión por isquemia cardíaca y reperfusión debida a infarto de miocardio. Otro método preferido de tratamiento es aquel en el que la afección es mieloma múltiple.
- 15 Cuando se utilizan las expresiones "afección asociada a IL-23, IL-12 y/o IFN α " o "enfermedad o trastorno asociado a IL-23, IL-12 y/o IFN α " en el presente documento, cada una pretende abarcar todas las afecciones anteriormente identificadas como si se repitieran en toda su extensión, así como cualquier otra afección que se vea afectada por IL-23, IL-12 y/o IFN α .
- 20 Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos para tratar dichas afecciones, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo. "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α y/o tratar enfermedades.
- 25 Los métodos para tratar las afecciones asociadas a IL-23, IL-12 y/o IFN α pueden comprender la administración de compuestos de Fórmula I solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. En consecuencia, también se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir la función de IL-23, IL-12 y/o IFN α y/o tratar enfermedades asociadas con IL-23, IL-12 y/o IFN α .
- 30 Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (AISC), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxipergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides, tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos, tales como abacavir; agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos contra la malaria, tales como hidroxiclороquina; fármacos citotóxicos, tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o el receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.
- 40 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean combinados con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otro modo por un experto habitual en la materia. En los métodos de la presente invención, dicho uno o más agentes terapéuticos diferentes pueden administrarse 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 afecciones asociadas a IL-23, IL-12 o IFN α mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk2, incluidas enfermedades mediadas por IL-23, IL-12 y/o IFN α , como se ha descrito anteriormente.
- 45 Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizadores, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.
- 50 En consecuencia, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 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 vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diferentes factores incluidos dentro del alcance de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos distintos además del agente activo, incluyéndose tales

ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, p. ej., estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición (1985).

5 Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de fármaco a administrar. La administración tópica se prefiere en general para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico se prefiere para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otras vías de administración. Por
10 ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones
15 inyectables estériles acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como mediante pulverizador de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposómica. Se pueden administrar formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación lenta. La liberación inmediata o la liberación lenta se pueden conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación lenta, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas
20 osmóticas.

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

25 Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato
30 dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidas en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante administración sublingual y/o bucal, p. ej., con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Las composiciones ilustrativas pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa, y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se pueden incluir excipientes de elevado peso molecular
35 tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a mucosas tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (CMCS) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes de control de la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Lubricantes, fluidificantes, sabores, agentes colorantes y estabilizadores también se pueden añadir para facilitar la fabricación y el uso.

40 Las composiciones ilustrativas para administración mediante aerosol o inhalación nasal incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la materia.

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

50 Las composiciones ilustrativas para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintético o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

55 Un experto habitual en la materia puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, e incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de principio activo al día, que se pueden administrar en una sola dosis, o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier sujeto concreto se pueden
60 variar y dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, con máxima preferencia especie de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como
65 perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando el término "paciente" se usa en el presente documento, este término pretende incluir todos los sujetos, lo más preferentemente especies de mamíferos que se ven afectadas por

la modulación de funciones mediadas por IL-23, IL-12 y/o IFN α .

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica. A continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos desvelados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas en la síntesis se pueden llevar a cabo en una secuencia de orden alternativa para dar el compuesto o compuestos deseados. Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de preparaciones y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento.

15 Ejemplos

- La preparación de los compuestos de fórmula (I) y de los productos intermedios usados en la preparación de compuestos de fórmula (I), pueden prepararse usando procedimientos mostrados en los ejemplos siguientes y procedimientos relacionados. Los métodos y las condiciones que se usan en estos ejemplos y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, sino que pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, generalmente están comercializados o se describen en la bibliografía química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía química.
- 25 En los ejemplos dados, la expresión "se secó y se concentró" se refiere, en general, a un secado de una solución en un disolvente orgánico bien sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de la filtración y la eliminación del disolvente de la fracción filtrada (en general, a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se está preparando). La cromatografía en columna se realizó con cartuchos de gel de sílice previamente cargados usando un aparato de cromatografía a presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. Los nombres químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Pueden usarse las siguientes abreviaturas:

Abreviaturas

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
anhid.	anhidro
ac.	acuoso/a
Bn	bencilo
Bu	butilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)-fosfonio
VC	Volúmenes de columna
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
ADD	agua destilada desionizada
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
ES/ESI	ionización por electronebulización
EtOAc	acetato de etilo

(continuación)

Et	etilo
EtOH	etanol
H o H ₂	hidrógeno
h, hr u hrs	hora u horas
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
hex	hexano
i	iso
IPA	alcohol isopropílico
ISCO	cromatografía automatizada
HOAc/AcOH	ácido acético
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
CL	cromatografía de líquidos
LiHMDS	bis(Trimetilsilil)amida de litio
M	molar
mM	milimolar
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahercios
min.	minuto o minutos
min	minuto o minutos
M+1	(M+H) ⁺
EM	espectrometría de masas
n o N	normal
nm	nanómetro
nM	nanomolar
NMP	N-metilpirrolidina
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
Pr	propilo
kPa (PSI)	libras por pulgada cuadrada
Fr	frasco redondo
Ta/TA	temperatura ambiente
Tiempo de ret.	tiempo de retención
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos

(continuación)

TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

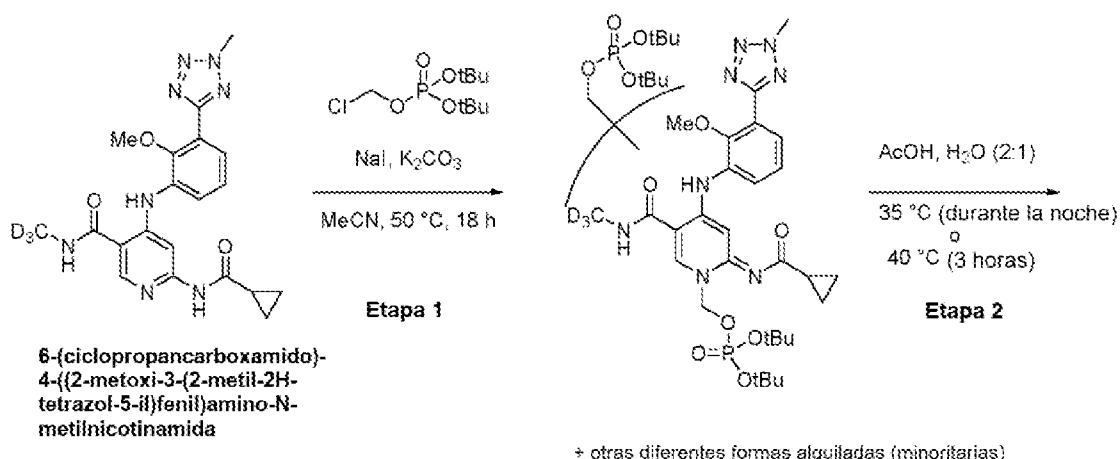
La pureza analítica de los compuestos se determinó utilizando los siguientes métodos:

HPLC analítica método A: Columna SUNFIRE C18 [150x4,6 mm]; Ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua con pH 2,5 como tampón; fase móvil A=tampón: MeCN [95:5]; fase móvil B: MeCN: tampón [95:5]; 10 % de B a 100 % de B; 23 min; Caudal: 1,0 ml/min;

HPLC analítica método B: Columna XBridge fenilo C18 [150x4,6 mm]; ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua pH 2,5 como tampón; fase móvil A=tampón: MeCN [95:5]; fase móvil B: MeCN: tampón [95:5]; 10 % de B a 100 % de B; 23 min; Caudal: 1,0 ml/min;

LCMS analítica método C: columna BEH C18 [2,1x50 mm, partículas de 1,7 µm]; ácido trifluoroacético al 0,05 % como tampón; fase móvil A = agua; fase móvil B: MeCN; 2 % de B a 98 % de B (0 a 1 min); 98 % de B (1 min a 1,5 min); 98 %-2 % de B (1,5 min a 1,6 min). Tiempo de gradiente (total) = 1,6 min. Tiempo de análisis = 2,2 min. Caudal: 0,8 ml/min. Detectores: UV a 254 nm y EM (ESI+)

Ejemplo 1



Etapa 1:

6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metilnicotinamida (11 g, 25,9 mmol) y carbonato de potasio (10,72 g, 78 mmol) se combinaron en un matraz de 500 ml con 260 ml de acetonitrilo (anhidro de calidad comercial). La suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añadió yoduro de sodio (11,63 g, 78 mmol) y fosfato de di-*tert*-butilo (clorometilo) (27,3 % en peso en MeCN, densidad = 0,824 g/ml, 89 ml, 78 mmol). El recipiente estaba equipado con un condensador refrigerado por agua y se calentó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite, eluyendo con ~800 ml de DCM:MeOH (1:1). El filtrado se concentró y se almacenó. Bis-alquilado (mayoritario): Tiempo de retención de CL 0,92 [C]. EM (E+) *m/z*: 870,7 (MH⁺). Monoalquilado (regioisómero desconocido): Tiempo de retención de CL 0,82 [C]. EM (E+) *m/z*: 648,5 (MH⁺).

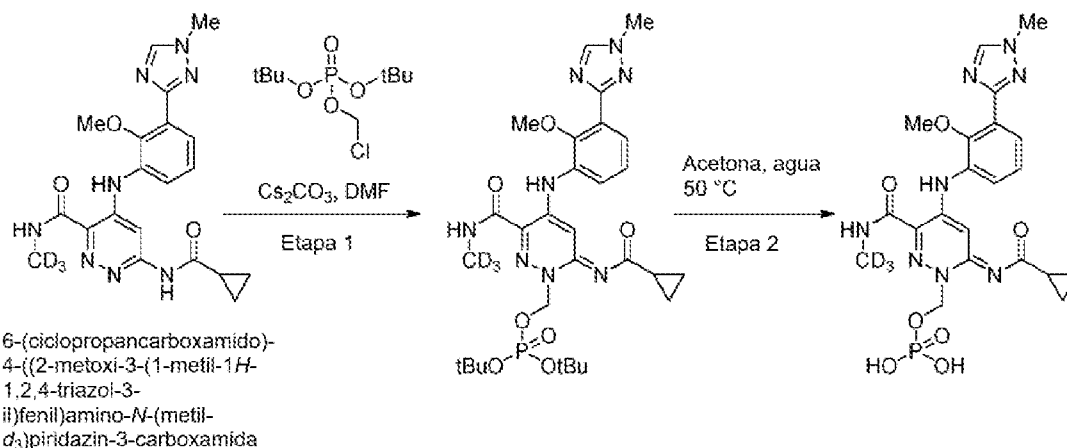
Etapa 2:

El producto en bruto de la Etapa 1 se disolvió en ácido acético (28,8 ml) y agua (14 ml), la solución fue inicialmente homogénea pero se convirtió en una suspensión a medida que se formaba el producto. Una vez completada la conversión al material deseado, se añadió agua (~200 ml). La suspensión se sonica y a continuación se agita a temperatura ambiente. El recipiente se enfrió brevemente en el congelador hasta que la solución estuvo por debajo de la temperatura ambiente, en este punto se filtró el precipitado y se enjuagó con agua (15 ml). La torta de filtración se secó al aire y a continuación se lavó con éter dietílico (1 l). El sólido se recogió, se sonicó en DCM (20 ml) y a continuación se filtró, recogiendo el sólido resultante (4,6 g). Tiempo de retención de CL 0,59 [C]. EM (E+) *m/z*: 536,1 (MH⁺).

Etapa 3:

El ácido libre (6,75 g, ~90 % puro por HPLC) se suspendió en MeCN (25 ml) y agua ADD (90 ml). A esto se añadió NaOH 1 M (ac., 27,7 ml, 27,7 mmol) durante ~1 minuto. La suspensión espesa de color marrón se convirtió en una suspensión lechosa fina. Después de 5 minutos de agitación, la solución se filtró a través de dos fritas de vidrio de grado medio, proporcionando una solución amarilla ligeramente turbia. Se añadió agua (200 ml) para generar una solución casi homogénea. A esto se le añadió acetona hasta que el volumen total fue de ~ 3 l, en este punto se agregaron cristales semilla e inmediatamente se formaron cristales blancos finos, que aumentó rápidamente en cantidad. Después de 15 minutos se impuso una suspensión fina. Después de 30 minutos adicionales, se añadió más acetona (volumen total = 4 l) y la suspensión se almacenó a 8 °C durante la noche. El sólido se recogió mediante filtración, aclarando con acetona. El sólido se recogió y a continuación se trituró y sonicó en ~200 ml de acetona. El producto se recogió por filtración y se secó durante la noche al vacío (<0,1 torr) para proporcionar 4,75 g de pequeños cristales amarillos (rendimiento del 72 %, 8,12 mmol). RMN de ¹³C (126 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ 182,7, 167,6, 161,7, 156,4, 153,4, 150,4, 140,5, 133,5, 126,3, 125,8, 125,3, 120,8, 109,3, 99,4, 74,4, 74,4, 61,2, 39,6, 17,2, 7,7. RMN de ¹H (500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ 8,43 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 1,22, 7,78 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,22, 7,93 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 9,16 Hz, 2H), 4,38 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,60-1,72 (m, 1H), 0,66-0,81 (m, 4H).

Tiempo de retención de CL 0,59 [C]. EM (E+) *m/z*: 536,1 (MH⁺).

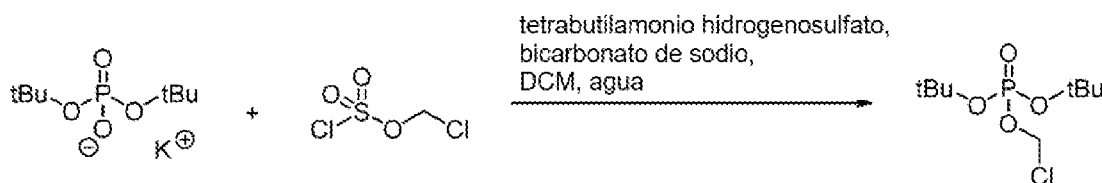
Ejemplo 2

Etapa 1

A una suspensión de 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-N-(metil-d3)piridazin-3-carboxamida (0,5 g, 1,175 mmol) en DMF (9,04 ml) se añadió carbonato de cesio (11,49 g, 35,3 mmol) como un solo lote y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió fosfato de di-*terc*-butilo (clorometilo) (1,288 ml, 5,88 mmol) a la reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de 15 horas la reacción estaba incompleta, por lo que se añadió fosfato de di-*terc*-butilo (clorometilo) adicional (1,288 ml, 5,88 mmol) y la reacción continuó durante otras 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo (x2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se almacenó tal como se recuperó. Tiempo de retención de CL 0,77 [C]. EM (E+) *m/z*: 648,5 (MH⁺).

Etapa 2

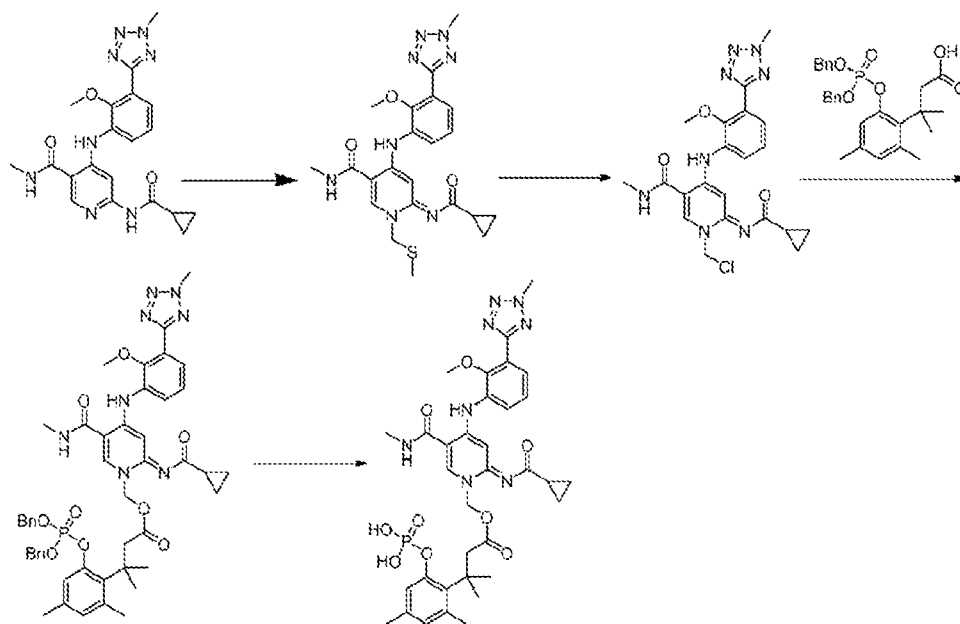
La mezcla bruta de la Etapa 1 se disolvió en acetona (4 ml) y agua (4 ml) y la solución se calentó a 50 °C hasta que se completó la reacción (1 hora). La reacción se concentró a presión reducida utilizando un evaporador rotatorio y un baño calefactor a temperatura ambiente. El producto en bruto se diluyó con agua (volumen total = 60 ml) y a continuación se lavó con DCM (~500 ml x2). La capa acuosa se cargó directamente en un cartucho ISCO de 50 g de fase inversa (oro) y se purificó utilizando un gradiente de agua (ADD, sin tampón)/MeCN (sin tampón) (0-40 % MeCN:H₂O). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,91 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,32 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 1,06 - 0,76 (m, 4H). Tiempo de retención de CL 0,54 [C]. EM (E+) *m/z*: 536,4 (MH⁺). Estructura determinada en parte por analogía con el Ejemplo 1, también por la estructura cristalina de molécula pequeña de un producto de descomposición que resultó de la exposición prolongada al hidróxido de sodio:

Fosfato de di-*terc*-butilo (clorometilo)

Se preparó una solución de di-*terc*-butil fosfato de potasio (8,5 g, 34,2 mmol), bicarbonato de sodio (11,50 g, 137 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,162 g, 3,42 mmol) en DCM (104 ml) y agua (124 ml) y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A esto se añadió sulfocloruro de clorometilo (6,93 ml, 68,5 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (4 x 200 ml) y a continuación con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío sin calentar (temperatura mantenida por debajo de 25 °C) para obtener un líquido incoloro.

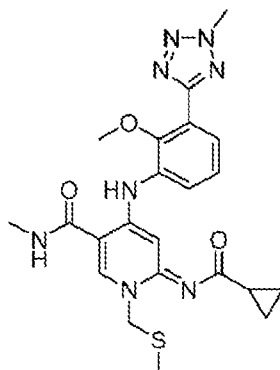
RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,58 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 1,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 18H)

Ejemplo 3



Etapa 1

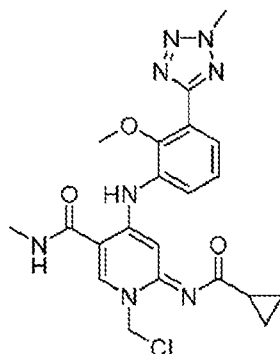
- 5 **(E)-6-((Ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metil-1-((metiltio)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida**



- 10 A una solución de 6-(ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metilnicotinamida (0,500 g, 1,184 mmol) en DMF (10 ml), se añadió carbonato de potasio (0,981 g, 7,10 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y a continuación se agregaron metilsulfuro de clorometilo (0,977 ml, 11,84 mmol) y yoduro de sodio (0,887 g, 5,92 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno.
- 15 La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (columna preparativa: Kinetex C18 (150 x 21,2 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: acetato de amonio 10 mM con pH 4,5, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/20, 30/100) dio el compuesto del título (0,230 g, 0,477 mmol, rendimiento 40,3 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,64 - 0,76 (m, 4 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,82 (d, *J* = 4,02 Hz, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,46 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 7,36 (s a, 1 H), 7,66 (s a, 2 H), 8,00 (s a, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,55 - 8,69 (s a, 1 H); CL-EM (ES): *m/z* = 483,2 [M+H]⁺
- 20

Etapa 2

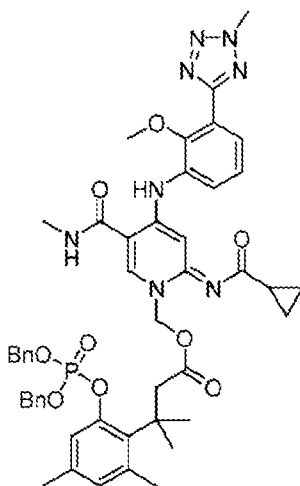
- 25 **(E)-1-(Clorometil)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida**



A una solución de (*E*)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-metil-1-((metiltio)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (0,100 g, 0,207 mmol) en diclorometano (2,5 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de sulfurilo (0,084 ml, 1,036 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se concentró al vacío a 30 °C para dar el compuesto del título (0,110 g, 0,198 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido blanquecino. El producto en bruto se usó como tal. CL-EM (ES): $m/z = 471,2$ $[M+H]^+$

Etapa 3

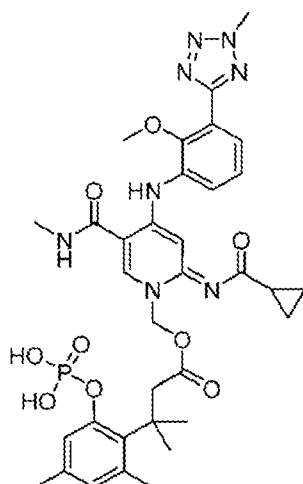
3-(2-((Bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoato de (*E*)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo



A una solución de (*E*)-1-(clorometil)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-metil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (0,110 g, 0,234 mmol) y DIPEA (0,245 ml, 1,402 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C, se añadió ácido 3-(2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoico (0,169 g, 0,350 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h y a continuación se concentró al vacío a 30 °C para dar el producto en bruto como una goma marrón. La purificación por RP-HPLC (columna preparativa: X-bridge fenilo (250 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio en agua con pH 4,5, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/30, 15/80) dio el compuesto del título (0,115 g, 0,119 mmol, 50,8 % de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,55 - 0,69 (m, 4 H), 1,49 (s, 7 H), 2,01 - 2,08 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,77 (d, $J = 4,15$ Hz, 3 H), 2,91 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,46 (s, 3 H), 5,11 (d, $J = 8,31$ Hz, 4 H), 5,88 (s a, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,23 - 7,40 (m, 10 H), 7,51 - 7,60 (m, 1 H), 7,66 (s a, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,49 - 8,58 (m, 1 H), 10,79 (s, 1 H); CL-EM (ES): $m/z = 917,4$ $[M+H]^+$

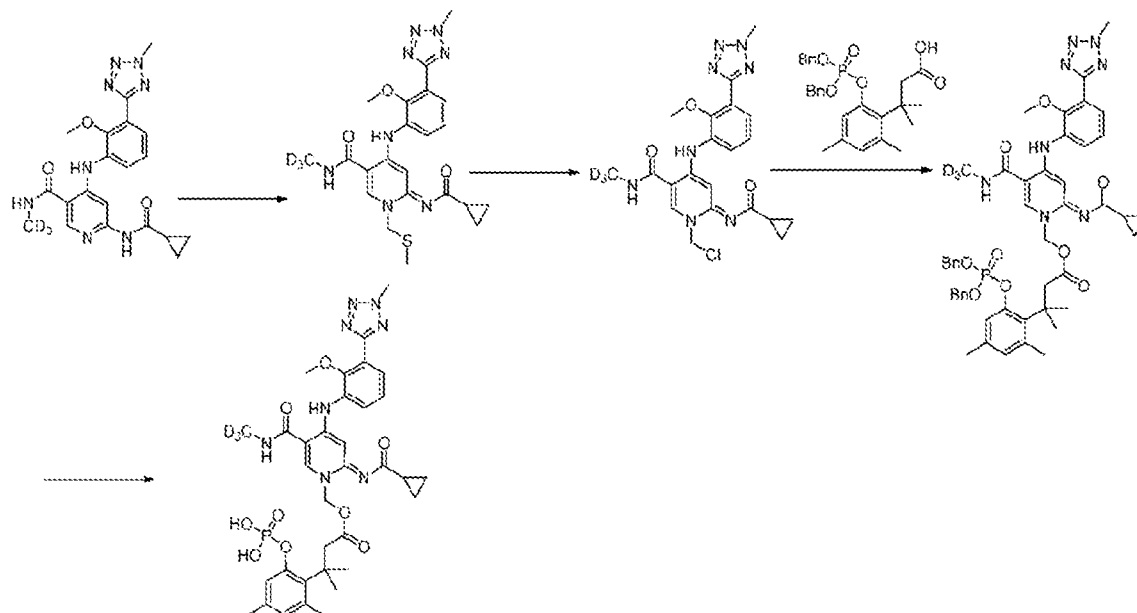
Etapa 4

3-(2,4-Dimetil-6-(fosfonooxi)fenil)-3-metilbutanoato de (*E*)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo



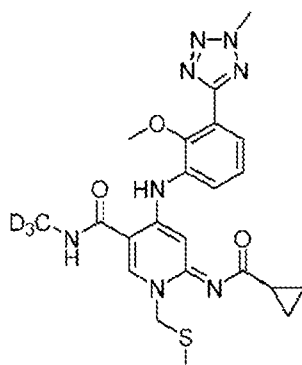
A una solución de 3-(2-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoato de (E)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2H)-il)metilo (0,090 g, 0,098 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) a 0 °C, se añadieron TFA (0,756 ml, 9,82 mmol) y anisól (0,536 ml, 4,91 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 1 h, el disolvente se evaporó al vacío para dar un producto en bruto. Después de la purificación por RP HPLC (columna preparativa: Sunfire C18 (150 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: acetato amónico 10 mM en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/10, 25/100), el compuesto del título (0,015 g, 0,020 mmol, rendimiento del 20,52 %) se obtuvo como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,73-0,97 (m, 4 H), 1,31 - 1,67 (m, 6 H), 1,83 - 1,95 (m, 3 H), 2,09 - 2,29 (m, 4 H), 2,73 - 3,00 (m, 3 H), 3,09 - 3,21 (m, 2 H), 3,72 - 3,83 (m, 3 H), 4,35 - 4,54 (m, 3 H), 5,79 - 5,96 (m, 2 H), 6,17 - 6,27 (m, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 7,81 - 7,92 (m, 1 H), 8,71 - 8,79 (m, 1 H). CL-EM (ES): *m/z* = 737,2 [M+H]⁺; HPLC RT y pureza: 6,410 min y 98,91 % (método A) y 7,749 min y 98,89 % (método B).

Ejemplo 4



Etapas 1

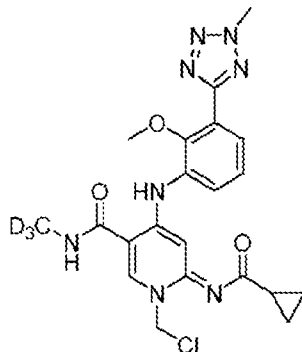
(E)-6-((Ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)-1-((metiltio)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



A una mezcla de 6-(ciclopropanocarbonil)amino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)nicotinamida (0,500 g, 1,175 mmol) y carbonato de potasio (0,975 g, 7,05 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron metilsulfuro de clorometilo (0,970 ml, 11,75 mmol) y yoduro de sodio (0,881 g, 5,88 mmol). Después de agitarse a 50 °C durante 16 h en nitrógeno, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto. La purificación por RP-HPLC del producto en bruto (columna preparativa: Sunfire C18 (150 x 4,6mm; 5 micrómetros), fase móvil A: acetato amónico 10 mM, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/minuto, gradiente: 0/10, 20/100) dio el compuesto del título (0,210 g, 0,424 mmol, rendimiento del 36,1 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,58-0,79 (m, 4 H), 1,52 - 1,58 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,46 (s, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 7,35 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,93 Hz, 1 H), 7,90 - 8,04 (s a, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,56 - 8,65 (s a, 1 H), 10,71 (s a, 1 H); CL-EM (ES): *m/z* = 486,2 [M+H]⁺

Etapa 2

(E)-1-(Clorometil)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida



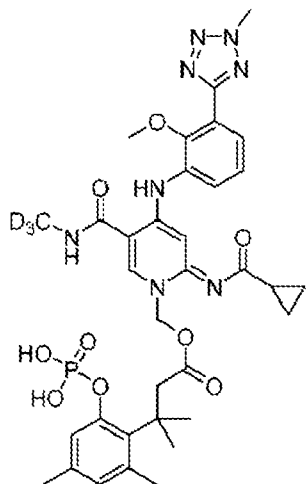
A una solución de (E)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metil-1-((metil-d₃)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (0,100 g, 0,206 mmol) en diclorometano (2,5 ml) a 0 °C, se añadió dicloruro de sulfuro (0,083 ml, 1,030 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 30 °C para dar el compuesto del título (0,112 g, 0,199 mmol, rendimiento del 96 %) como un sólido blanquecino. El producto en bruto se usó tal cual en la etapa siguiente. CL-EM (ES): *m/z* = 474,2 [M+H]⁺

Etapa 3

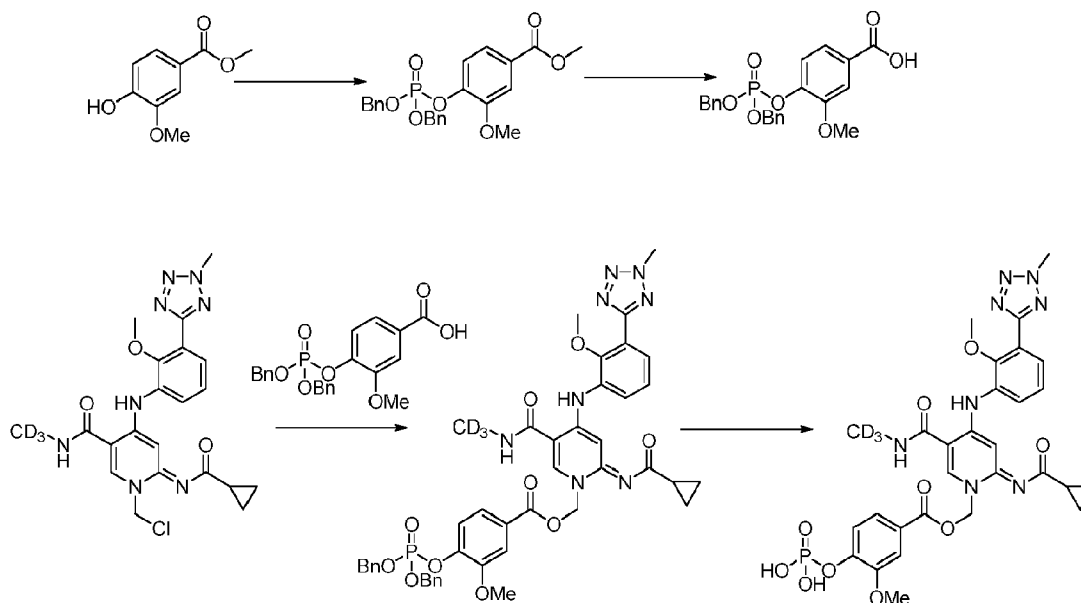
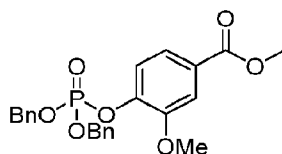
3-(2-((Bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanoato de (E)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metil-d₃)carbamoil)piridin-1(2H)-il)metilo

5

15

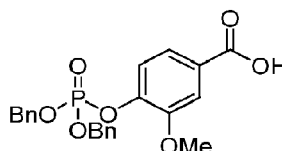


20

Ejemplo 5**5 Etapa 1****4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metoxibenzoato de metilo**

10

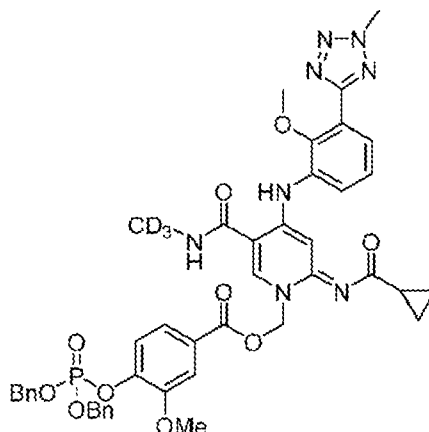
A una solución de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (3,000 g, 16,47 mmol) en diclorometano (30 ml), se añadió dibencil-*N,N*-diisopropilfosforamidito (8,30 ml, 24,70 mmol) seguido de 1*H*-tetrazol (73,0 ml, 24,70 mmol) (0,45 M en acetonitrilo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió H₂O₂ (5,05 ml, 165 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el acetonitrilo y la capa acuosa restante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante ISCO [gel de sílice de malla 60-120, tamaño de columna 80 g, acetato de etilo en hexano como eluyente]. El producto se eluyó con acetato de etilo al 30 % en hexano para obtener el compuesto del título (8,200 g, 15,94 mmol, rendimiento del 97 %) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,84 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 10H), 7,57 (d, *J* = 9,20 Hz, 2H); CL-EM (ES): *m/z* = 443,2 [M+H]⁺

Etapa 2**25 Ácido 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metoxibenzoico**

A una solución de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metoxibenzoato de metilo (3,000 g, 5,83 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (30 ml), se añadió LiOH (0,279 g, 11,66 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 1,5 N (pH ~1) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,700 g, 1,746 mmol, rendimiento del 29,9 %) como una goma incolora. El producto en bruto se usó como tal. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,80 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,85 (dd, *J* = 2,40, 6,40 Hz, 1H), 7,40-7,52 (m, 10H), 7,53 (dd, *J* = 2,00, 8,40 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 12,60 (s a, 1H). CL-EM (ES): *m/z* = 429,0 [M+H]⁺

Etapa 3

5 4-((Bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metoxibenzoato de (*E*)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metil-*d*₃)carbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo

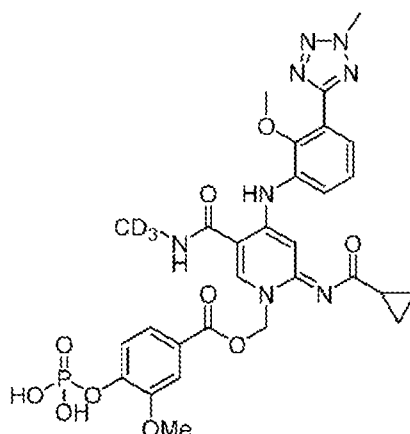


10 A una solución de (*E*)-1-(clorometil)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-(metil-*d*₃)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,100 g, 0,211 mmol) y DIPEA (0,221 ml, 1,266 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C, se añadió ácido 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metoxibenzoico (0,205 g, 0,211 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a 30 °C para dar un producto en bruto como una goma marrón. La purificación por RP-HPLC (columna preparativa: Sunfire C18 (150 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/10, 10/45) dio el compuesto del título (0,040 g, 0,026 mmol, rendimiento del 12,26 %) como un sólido de color blanquecino. CL-EM (ES): *m/z* = 866,2 [M+H]⁺

15

Etapa 4

20 3-Metoxi-4-(fosfonooxi)benzoato de (*E*)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metil-*d*₃)carbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo

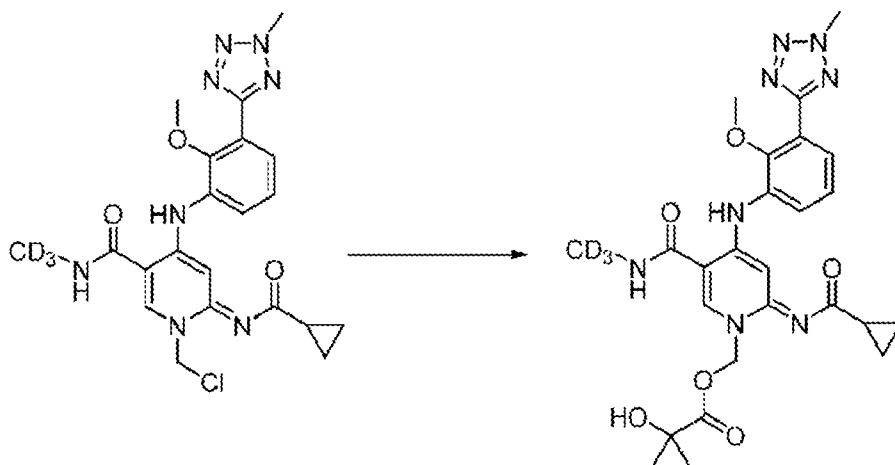


25 A una solución de 4-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-3-metoxibenzoato de (*E*)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metil-*d*₃)carbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo (0,070 g, 0,081 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml), se añadió TFA (0,623 ml, 8,08 mmol) seguido de anisol (0,442 ml, 4,04 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h y posteriormente se concentró al vacío para dar el producto en bruto como una goma marrón. La purificación por RP-HPLC (columna preparativa: Sunfire C18 (150 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/10, 10/35) dio el compuesto del título (0,026 g, 0,038 mmol, rendimiento del 46,4 %) como un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,66 - 0,81 (m, 4 H), 1,71 (s a, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,46 (s, 3 H), 6,27 (s a, 2 H), 7,38 (t, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 3 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,71 - 7,86 (m, 2 H), 8,74 - 8,93 (m, 2 H), 11,01 - 11,03 (m, 1 H); CL-EM (ES): *m/z* = 686,2 [M+H]⁺; HPLC RT y pureza: 10,082 min y 99,31 % (método A) y 11,877 min y 98,83 % (método B).

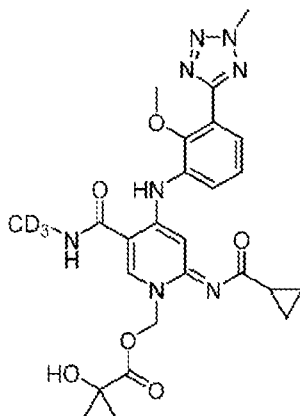
30

35

Ejemplo 6

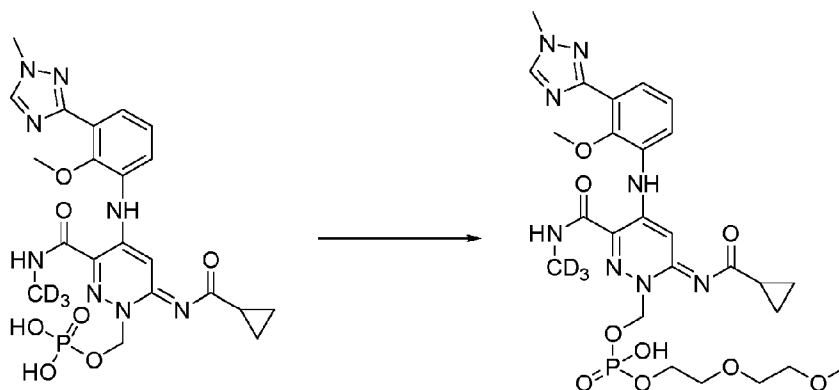


5 **1-Hidroxiciclopropano-1-carboxilato de (E)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metil-d₃)carbamoil)piridin-1(2H)-il)metilo**

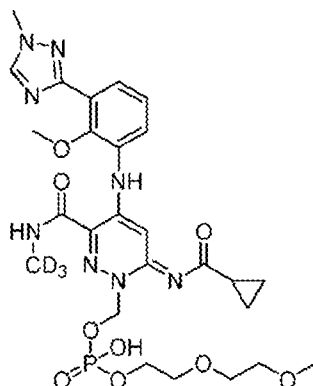


10 A una solución de (E)-1-(clorometil)-6-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-(metil-d₃)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (0,025 g, 0,032 mmol) y DIPEA (0,033 ml, 0,190 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C, se añadió ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (3,88 mg, 0,038 mmol). Después de agitar a TA durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío a 30 °C para dar el producto en bruto. La purificación por RP-HPLC (columna preparativa: Sunfire (150 x 4,6 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 1,0 ml/min, gradiente: 0/10, 20/100) dio el compuesto del título (0,011 g, 0,019 mmol, 59,9 % de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86-0,94 (m, 4 H), 1,04 - 1,09 (m, 2 H), 1,19 - 1,24 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,46 (s, 3 H), 6,19 (s a, 2 H), 6,42 (s a, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 9,01 (s a, 1 H), 9,09 (s a, 1 H), 10,94 (s a, 1 H), 11,51 (s a, 1 H); CL-EM (ES): m/z = 540,2 [M+H]⁺; HPLC RT y pureza: 10,047 min y 93,15 % (método A) y 12,826 min y 91,08 % (método B).

20 Ejemplo 7



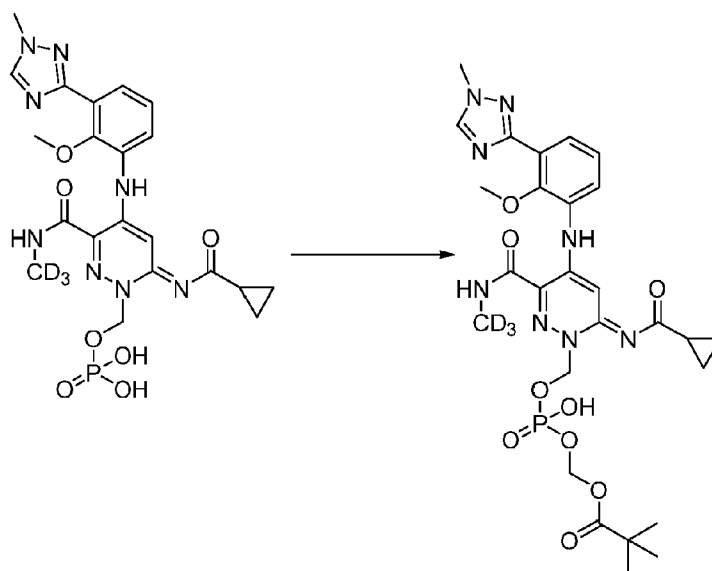
(2-(2-Metoxietoxi)etil) hidrogenofosfato de ((6-(Ciclopropanocarboxamido)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)(2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)metilo



5

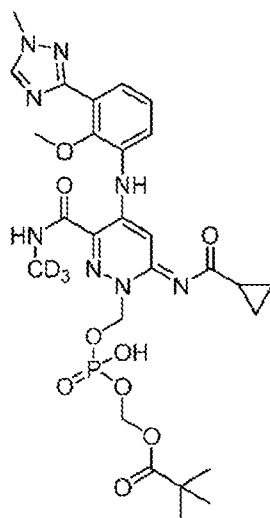
A una solución de dihidrogenofosfato de ((6-(ciclopropanocarboxamido)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-4-il)(2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)metilo (30 mg, 0,056 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,5 ml), 2-(2-metoxietoxi)etanol (8,08 mg, 0,067 mmol, 1,200 equiv.), se añadieron EDC (10,74 mg, 0,056 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. El producto en bruto se purificó mediante RP HPLC (columna preparativa: Sunfire C18 (19 x 250 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: acetato amónico 10 mM en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/20, 10/35). La fracción se concentró mediante alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua. La solución resultante se congeló y se liofilizó durante 12 h para obtener el compuesto del título (15,6 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 43,4 %) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ = 8,43 (s, 1 H, 7,83 (s a, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 8,03, 1,51 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 6,03 (d, *J* = 12,05 Hz, 2 H), 3,92 - 3,98 (m, 5 H), 3,55 - 3,63 (m, 7H), 3,48 - 3,52 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 1,91 (s a, 1 H), 0,98 - 1,02 (m, 4 H). CL-EM (ES): *m/z* = 638,2 [M+H]⁺; HPLC RT y pureza: 5,74 min y 99,51 % (método A) y 5,90 min y 99,44 % (método B).

20 Ejemplo 8



Pivalato de (*E*)-(((6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-3-((metil-d₃)carbamoil)piridazin-1(6*H*-il)metoxi)(hidroxi)fosforil)oxi)metilo

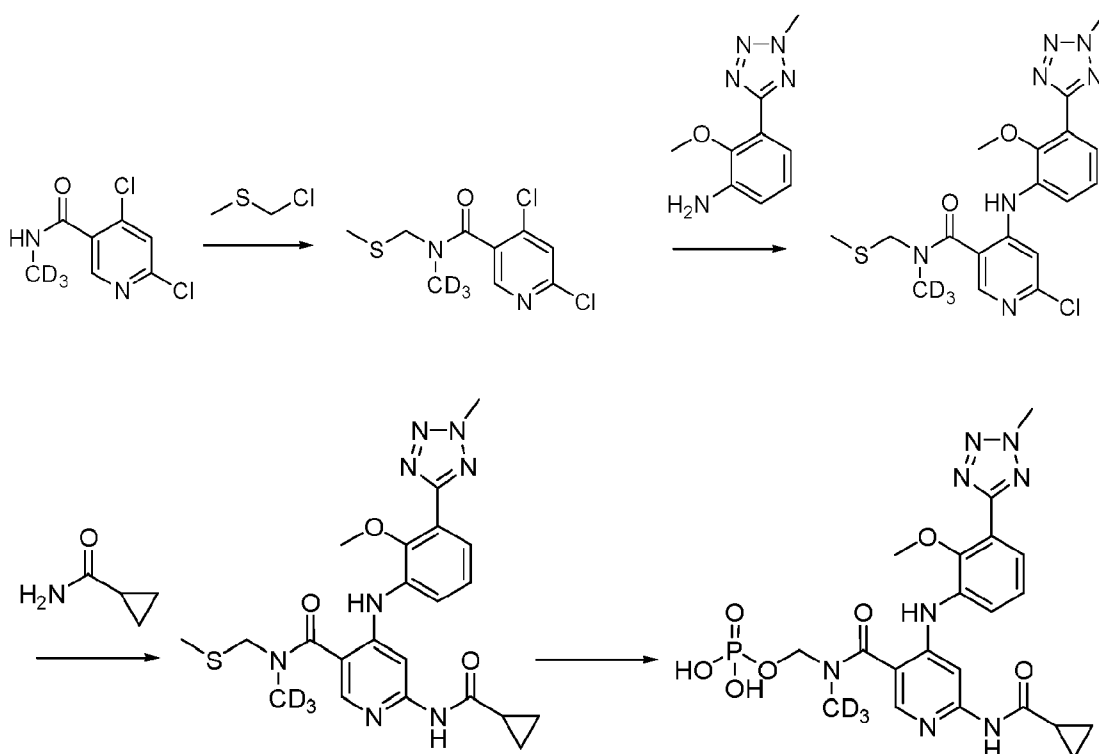
25



5 A una solución de dihidrogenofosfato de (*E*)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-3-((metil- d_3)carbamoil)piridazin-1(6*H*)-il)metilo (60 mg, 0,112 mmol, 3 equiv.) en DMF (1 ml), se añadieron DIPEA (0,059 ml, 0,336 mmol) y yodometilpivalato (81 mg, 0,336 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante RP HPLC (columna preparativa: Kinetex (21,2 x 150 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 %, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 20 ml/min). La fracción se concentró utilizando alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua, se congeló y liofilizó durante 12 h para obtener el compuesto del título (9,42 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 12,37 %)

10 como un sólido de color amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ = 8,38 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 7,97, 1,51 Hz, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 6,05 (d, J = 13,11 Hz, 2 H), 5,41 (d, J = 13,55 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,82 (s, 1 H), 1,07 (s, 9 H), 0,93 - 1,01 (m, 4 H). CL-EM (ES): m/z = 650,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC RT y pureza: 7,045 min y 95,58 % (método A) y 6,85 min y 95,71 % (método B).

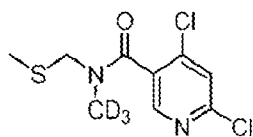
15 **Ejemplo 9**



Etapa 1

20

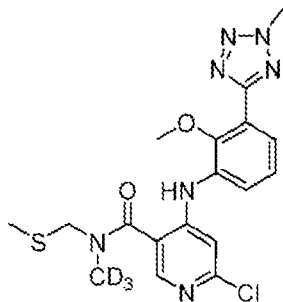
4,6-Dicloro-*N*-(metil- d_3)-*N*-((metiltio)metil)nicotinamida



A una solución agitada de 4,6-dicloro-*N*-(metil- d_3)nicotinamida (450 mg, 2,163 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (112 g, 2,81 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió metilsulfuro de clorometilo (230 mg, 2,379 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (1 x 10 ml) y NaCl saturado (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g; éter de petróleo: acetato de etilo como eluyente). El producto deseado se eluyó utilizando acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (350 mg, 1,109 mmol, rendimiento del 46,2 %) como un aceite marrón. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 3H), 4,37 (s, 1H), 4,68 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 6,90 Hz, 1H). CL-EM (ES): m/z = 268,0 [M+H]⁺

Etapas 2

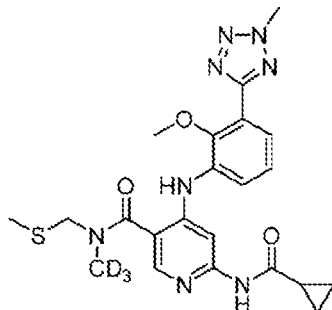
6-Cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-(metil- d_3)-*N*-((metiltio)metil)nicotinamida



A una solución agitada de 2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)anilina (260 mg, 1,267 mmol) y 4,6-dicloro-*N*-(metil- d_3)-*N*-((metiltio)metil)nicotinamida (340 mg, 1,267 mmol) en THF anhidro (10 ml), se añadió gota a gota LiHMDS 1 M en THF (3,17 ml, 3,17 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguió con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (1 x 30 ml) y solución saturada de NaCl (1 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título (550 mg, 1,032 mmol, rendimiento del 81 %) como un semisólido marrón. CL-EM (ES): m/z = 437,2 [M+H]⁺

Etapas 3

6-(Ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-(metil- d_3)-*N*-((metiltio)metil)nicotinamida

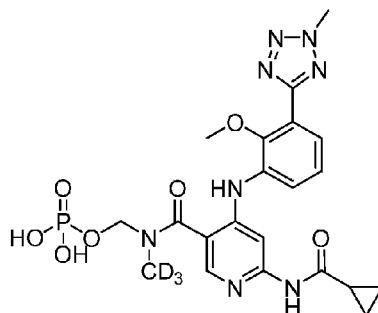


En un tubo cerrado herméticamente, una suspensión agitada de 6-cloro-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-(metil- d_3)-*N*-((metiltio)metil)nicotinamida (550 mg, 1,259 mmol), ciclopropanocarboxamida (118 mg, 1,385 mmol), Cs₂CO₃ (1230 mg, 3,78 mmol), xantphos (146 mg, 0,252 mmol) y Pd₂(dba)₃ (115 mg, 0,126 mmol) en dioxano anhidro (10 ml), se purgó con gas nitrógeno y a continuación se selló. La mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La suspensión negra se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto como un semisólido negro. El residuo se purificó usando CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g; MeOH: cloroformo como eluyente). El producto deseado se

eluyó utilizando MeOH al 4 % en cloroformo. Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (500 mg, 0,875 mmol, rendimiento del 69,5 %) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,63-0,77 (m, 4 H), 1,97 - 1,99 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,45 (s, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 7,32 (t, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,60 - 7,63 (m, 2 H), 8,00 (s, 1H), 8,16 (s, 1 H), 8,48 - 8,51 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H); CL-EM (ES): m/z = 486,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

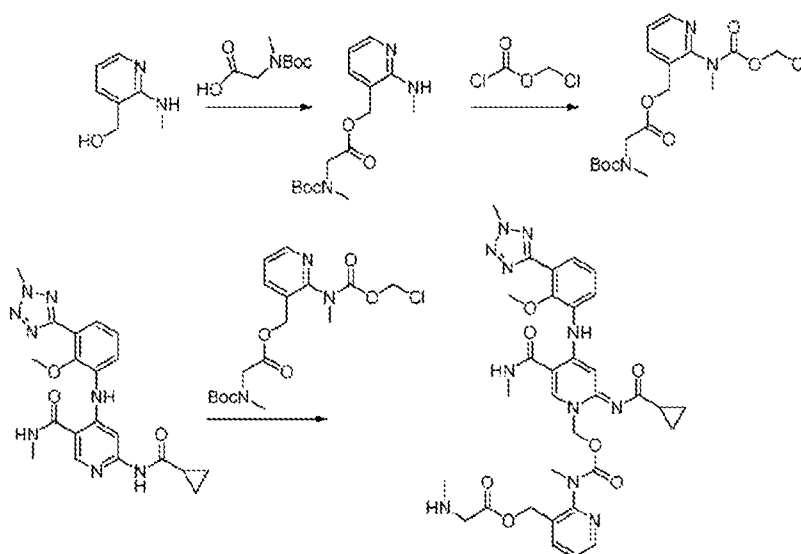
Etapa 4

Dihidrogenofosfato de (6-(Ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-(metil- d_3)nicotinamido)metilo



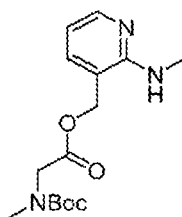
A una solución agitada de 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-(metil- d_3)-N-((metiltio)metil)nicotinamida (100 mg, 0,206 mmol) en THF anhidro (5 ml), se añadieron tamices moleculares en polvo (15 mg) y NIS (93 mg, 0,412 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se añadió ácido fosfórico (605 mg, 6,18 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se enfrió a 0 °C. Se añadió MeOH (1 ml) y a continuación se ajustó el pH a aproximadamente 8 añadiendo una solución saturada de Na_2CO_3 . La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó con THF (20 ml). El filtrado se concentró a alto vacío a 30 °C para obtener el producto en bruto como semisólido. El compuesto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa (columna preparativa: INERTSIL ODS (250 x 19 mm; 3,5 micrómetros), fase móvil A: agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 17 ml/min, gradiente: 0/0, 12/20). La fracción preparatoria que contenía el producto deseado se concentró a alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y la solución se liofilizó durante 24 h para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 33,1 %) como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 0,89-0,98 (m, 4 H), 1,83 (m, 1 H), 3,63 - 3,67 (m, 3 H), 4,45 - 4,49 (m, 3H), 5,04 - 5,13 (m, 2 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,71 - 7,81 (m, 1 H), 8,24 - 8,31 (m, 1 H). CL-EM (ES): m/z = 536,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC RT y pureza: 5,918 min y 99,73 % (método A) y 5,748 min y 99,68 % (método B).

Ejemplo 10



Etapa 1

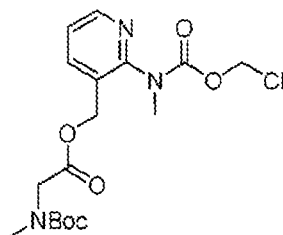
(2-(Metilamino)piridin-3-il)metil-N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicinato



A una solución agitada de 2-((metilamino)piridin-3-il)metanol (100 mg, 0,724 mmol) en DCM anhidro (2 ml), se añadieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)acético (137 mg, 0,724 mmol), EDC (180 mg, 0,941 mmol) y finalmente DMAP (88 mg, 0,724 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H₂O, y NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando CombiFlash (columna de gel de sílice de 12 g; acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 0,563 mmol, rendimiento del 78 %) como un semisólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,16-1,40 (m, 9 H), 2,82 - 2,87 (m, 6 H), 4,00 (m, 2 H), 4,99 (d, *J* = 14,56 Hz, 2 H), 6,18 (s a, 1 H), 6,51 (dd, *J* = 7,03, 5,02 Hz, 1 H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H), 8,03 (dd, *J* = 5,02, 1,51 Hz, 1 H); CL-EM (ES): *m/z* = 310,2 [M+H]⁺

Etapa 2

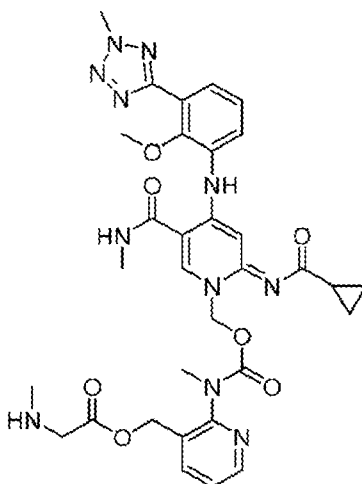
(2-(((Clorometoxi)carbonil)(metil)amino)piridin-3-il)metil-N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilglicinato



A una solución agitada de 2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)acetato de 2-((metilamino)piridin-3-il)metilo (220 mg, 0,711 mmol) en DCM anhidro (3 ml) a 0 °C, se añadió DIPEA (0,621 ml, 3,56 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de clorometilo (275 mg, 2,133 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se trató con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H₂O y NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando CombiFlash (columna de gel de sílice de 12 g; acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 0,428 mmol, rendimiento del 60,2 %) como un semisólido amarillo. CL-EM (ES): *m/z* = 402,2 [M+H]⁺

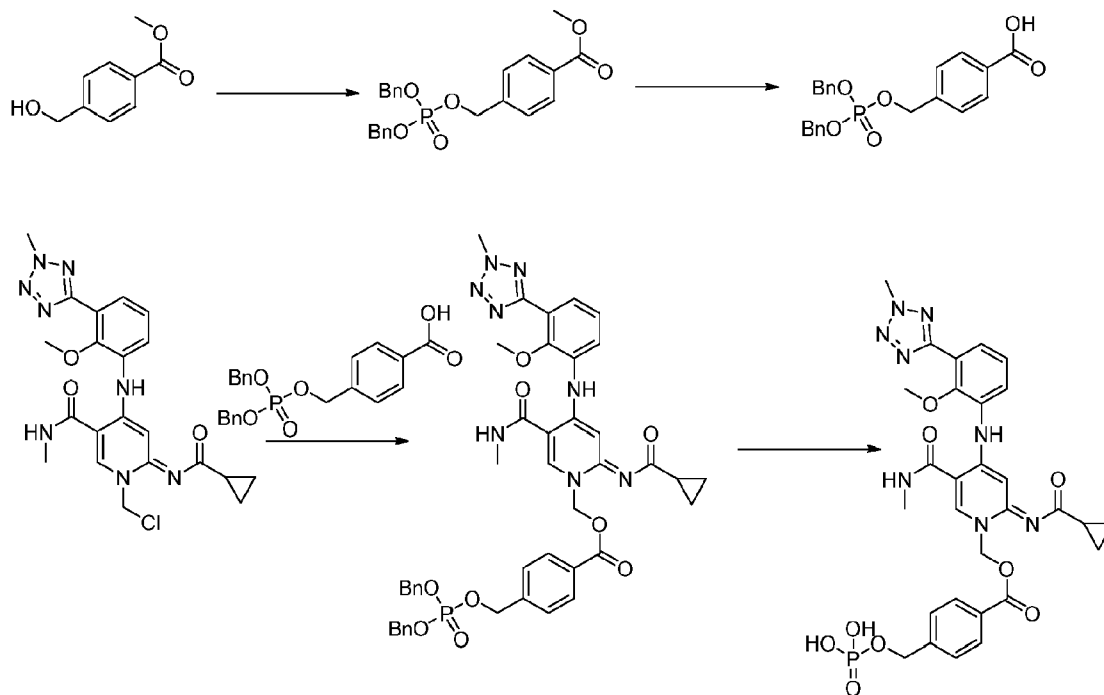
Etapa 3

(*E*)-(2-(((2-((Ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)piridin-3-il)metil metilglicinato acetato trifluoroacético



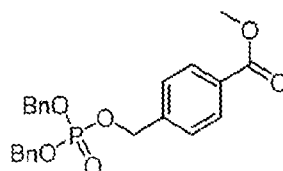
A una solución agitada de 6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metilnicotinamida (150 mg, 0,355 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,5 ml), se añadieron K₂CO₃ (147 mg, 1,065 mmol), (2-(((clorometoxi)carbonil)(metil)amino)piridin-3-il)metil 2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)acetato (428 mg, 1,065 mmol) y posteriormente yoduro de sodio (186 mg, 1,243 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 30 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O y NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto como una mezcla de productos monoalquilados y dialquilados como un semisólido marrón. A esta mezcla bruta (400 mg, 0,170 mmol) en DCM anhidro (5 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20,00 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El compuesto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (columna preparativa: Symmetry C8 (300 x 19 mm; 7 micrómetros), fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/10, 5/20). Las fracciones preparativas se concentraron a alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y la solución se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 13,94 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 0,95 - 1,02 (m, 4 H) 1,92 - 2,02 (m, 1 H) 2,77 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,37 - 3,45 (m, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,04 - 4,11 (m, 2 H) 4,49 (s, 3 H) 5,14 - 5,34 (m, 2 H) 6,09 - 6,38 (m, 2 H) 7,42 - 7,56 (m, 2 H) 7,65 - 7,80 (m, 2 H) 7,99 - 8,09 (m, 2 H) 8,45 - 8,57 (m, 1 H) 8,70 - 8,94 (m, 1 H). CL-EM (ES): *m/z* = 688,2 [M+H]⁺; HPLC RT y pureza: 8,827 min y 99,49 % (método A) y 11,610 min y 95,18 % (método B).

Ejemplo 11



Etapas 1

4-(((Bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoato de metilo



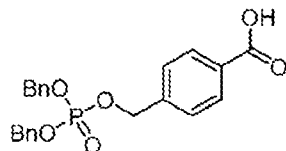
A una solución agitada de 4-(hidroximetil)benzoato de metilo (2 g, 12,04 mmol) y tetrazol (27,3 g, 24,07 mmol) en acetonitrilo, se añadió fosforamidito de dibencilidisopropilo (4,16 g, 12,04 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O₂ (2,108 ml, 24,07 mmol). Después de agitar durante 20 min a 0 °C, la mezcla se extinguió con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O y NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando CombiFlash (columna de gel de sílice de 40 g; 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente). Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (3,0 g, 5,63 mmol, rendimiento del 46,8 %) como un semisólido marrón.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (s, 3H), 4,99 - 5,08 (m, 6H), 7,29 - 7,38 (m, 10H), 7,42 (dd, J = 5,70, 7,50 Hz, 2H), 7,45 - 8,05 (m, 2H).

Etapa 2

5

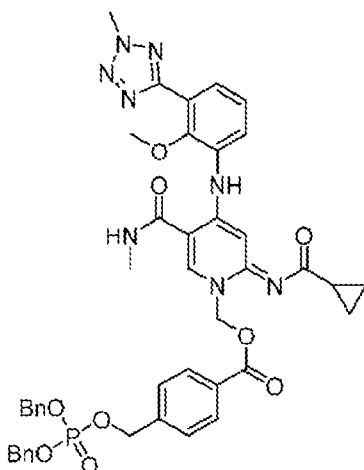
Ácido 4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoico



- 10 A una solución agitada de 4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoato de metilo (1 g, 2,345 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de LiOH (0,112 g, 4,69 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de HCl 1,5 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O y NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (600 mg, 0,757 mmol, rendimiento del 32,3 %) como un sólido marrón. El producto en bruto se usó como tal. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,02 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 10H), 5,10 - 5,04 (m, 4H), 4,70 (s, 2H).

Etapa 3

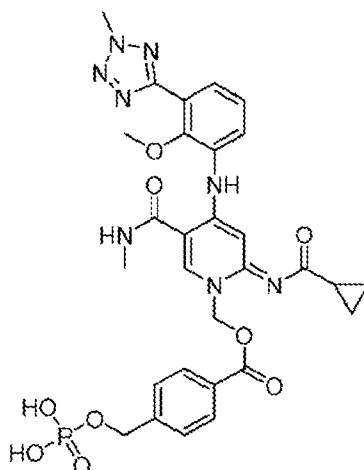
- 20 **4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoato de (E)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2H-il)metilo**



- 25 A una solución agitada de (E)-1-(clorometil)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-N-metil-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (50 mg, 0,106 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) a 0 °C, se añadió DIPEA (0,037 ml, 0,212 mmol) seguido de ácido 4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoico (43,8 mg, 0,106 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (1 x 10 ml) y NaCl saturado (1 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa (columna preparativa: SUNFIRE C18 (150 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: acetato amónico 10 mM en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/30, 10/70). La fracción preparativa que contenía el producto deseado se concentró a alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó durante 24 h para obtener el compuesto del título (20 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 21,80 %) como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 0,69 - 7,14 (m, 2 H), 0,91 - 0,93 (m, 2 H), 1,61 - 1,7 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,45 (s, 3 H), 5,02 (s, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 6,32 (s, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 11 H), 7,40 (d, J = 9,04 Hz, 3 H), 7,70 (d, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,79 (s, 2 H), 7,99 (d, J = 8,03 Hz, 2 H), 8,52 (s, 1 H); CL-EM (ES): m/z = 847,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

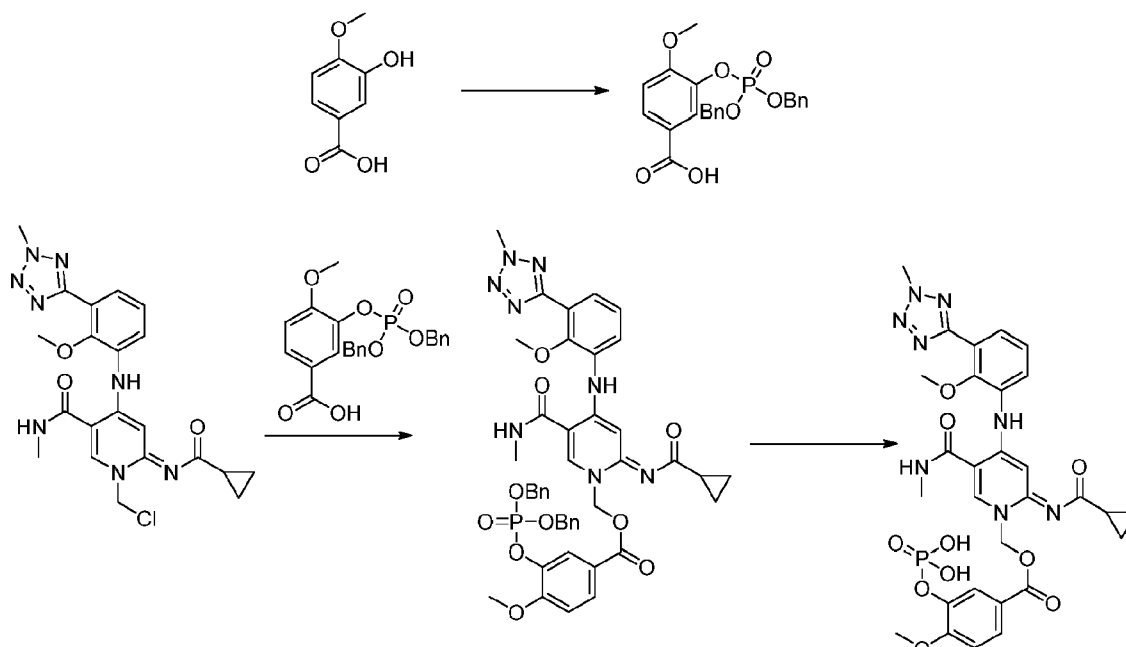
Etapa 4

4-((Fosfonooxi)metil)benzoato de (E)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2H-il)metilo



A una solución agitada de 4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoato de (E)-(2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2H)-il)metilo (20 mg, 0,024 mmol) en DCE anhidro (0,7 ml), se añadió anisól (2,58 µl, 0,024 mmol) seguido de TFA (1,820 µl, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a alto vacío. El compuesto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa (columna preparativa: Xbridge fenilo (250 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/20, 6/30). La fracción preparativa que contenía el producto deseado se concentró a alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua, que se liofilizó durante 24 h para obtener el compuesto del título (10 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 62,2 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,55-0,74 (m, 4 H), 1,45 - 1,51 (m, 1 H), 2,82 (d, *J* = 4,52 Hz, 3 H), 3,75 (s a, 3 H), 4,46 (s, 3 H), 4,96 (d, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 6,26 (s a, 2 H), 7,37 (s a, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H), 7,64 (s a, 1 H), 7,70 (s a, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,97 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,73 (s a, 1 H), 10,77 (s a, 1 H); CL-EM (ES): *m/z* = 667,2 [M+H]⁺; HPLC RT y pureza: 4,675 min y 98,23 % (método A) y 6,088 min y 98,58 % (método B).

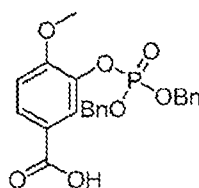
Ejemplo 12



20

Etapa 1

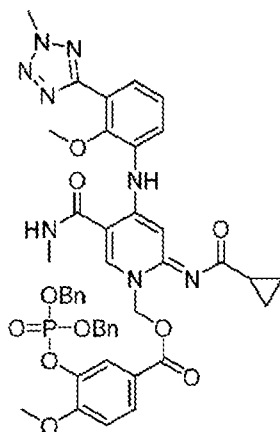
Ácido 3-((Bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4-metoxibenzoico



A una solución agitada de ácido 3-hidroxi-4-metoxibenzoico (300 mg, 1,784 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota 1*H*-tetrazol (91 mg, 2,68 mmol) seguido de dibencilidiisopropilfosforamidita (678 mg, 1,963 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O₂ (0,312 ml, 3,57 mmol). Después de agitar durante 20 min, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (1 x 10 ml) y NaCl saturado (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa. (Columna preparativa: SUNFIRE C18 (150 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/10, 10/55). La fracción preparatoria que contenía el producto deseado se concentró a alto vacío a 30 °C para obtener el compuesto del título (350 mg, 0,809 mmol, rendimiento del 45,3 %) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,85 (s, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 7,22 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 7,75 - 7,77 (m, 10 H), 7,80 (d, *J* = 8,69 Hz, 2 H), 12,88 (s a, 1 H); CL-EM (ES): *m/z* = 429,0 [M+H]⁺

Etapa 2

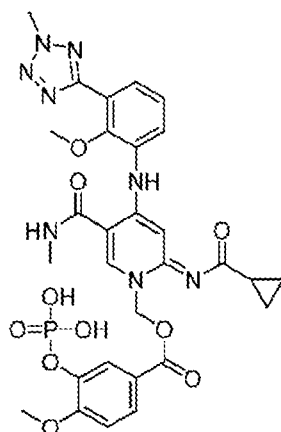
3-((Bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4-metoxibenzoato de (*E*)-(2-((Ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo



A una solución agitada de (*E*)-1-(clorometil)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-metil-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (30 mg, 0,064 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) a 0 °C, se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,573 mmol) seguido de ácido 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4-metoxibenzoico (30,0 mg, 0,070 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (1 x 10 ml) y NaCl saturado (1 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título (80 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 72,8 %) como un semisólido marrón. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción. CL-EM (ES): *m/z* = 863,5 [M+H]⁺

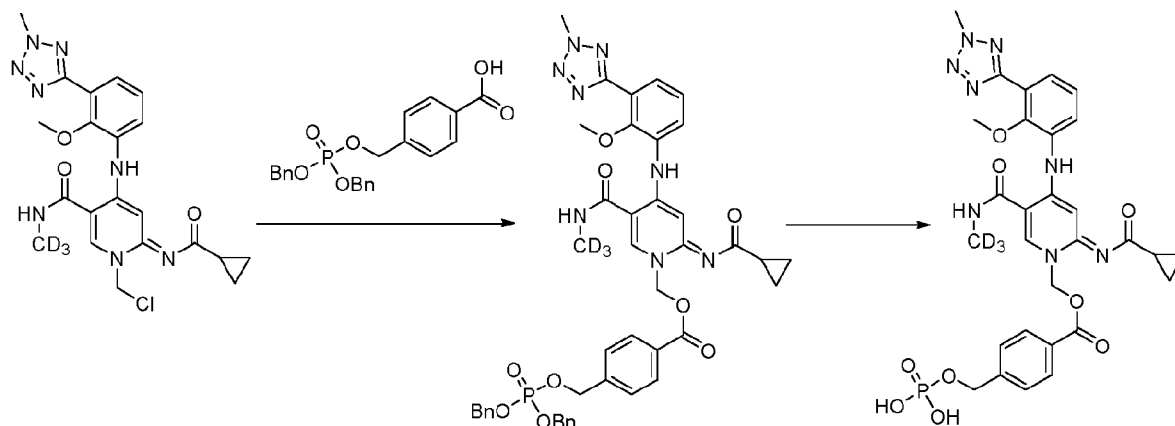
Etapa 3

4-Metoxi-3-(fosfonooxi)benzoato de (*E*)-(2-((Ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-(metilcarbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo



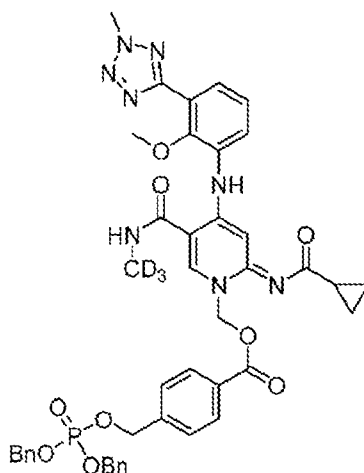
A una solución agitada de 3-((bis(benciloxi)fosforil)oxi)-4-metoxibenzoato de (*E*)-2-((ciclopropanocarbonyl)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metilcarbamoyl)piridin-1(2*H*)-il)metilo (80 mg, 0,046 mmol) en DCE anhidro (2,5 ml), se añadió anisol (0,1 ml, 0,915 mmol) y luego TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a alto vacío. El compuesto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa. (Columna preparativa: Kinetex C18 (150 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/10, 10/35). La fracción preparativa que contenía el producto deseado se concentró a alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de disolventes de acetonitrilo y agua y la solución se liofilizó durante 24 h para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 31,0 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,80-0,82 (m, 4 H), 1,99 - 2,00 (m, 1 H), 2,83 (d, *J* = 4,52 Hz, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,46 (s, 3 H), 6,38 (s a, 2 H), 7,03 - 7,45 (m, 4 H), 7,66 - 7,73 (m, 2 H), 7,84 (s a, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 9,03 - 9,24 (m, 1 H), 11,35 (s a, 1 H); CL-EM (ES): *m/z* = 683,2 [M+H]⁺; HPLC RT y pureza: 10,551 min y 98,75 % (método A) y 12,137 min y 98,30 % (método B).

Ejemplo 13



Etapa 1

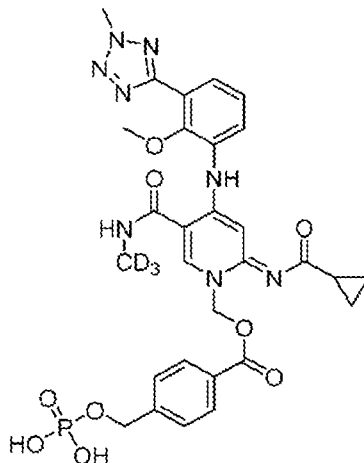
4-(((Bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoato de (*E*)-2-((ciclopropanocarbonyl)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metil-*d*₃)carbamoyl)piridin-1(2*H*)-il)metilo



A una solución agitada de (*E*)-1-(clorometil)-6-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-*N*-(metil- d_3)-1,6-dihidropiridina-3-carboxamida (80 mg, 0,169 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) a 0 °C, se añadió DIPEA (0,059 ml, 0,338 mmol) seguido de ácido 4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoico (104 mg, 0,253 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (1 x 10 ml) y NaCl saturado (1 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa (columna preparativa: X-bridge fenilo (250 x 19 mm; 5 micrómetros), fase móvil A: acetato amónico 10 mM en agua, fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 18 ml/min, gradiente: 0/30, 10/67). La fracción preparatoria que contenía el producto deseado se concentró a alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y la solución se liofilizó durante 24 h para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 20,08 %) como un sólido blanquecino. CL-EM (ES): *m/z* = 850,4 [M+H]⁺

Etapa 2

4-((Fosfonooxi)metil)benzoato de (*E*)-2-((Ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metil- d_3)carbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo



A una solución agitada de 4-(((bis(benciloxi)fosforil)oxi)metil)benzoato de (*E*)-2-((ciclopropanocarbonil)imino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)amino)-5-((metil- d_3)carbamoil)piridin-1(2*H*)-il)metilo (30 mg, 0,035 mmol) en DCE anhidro (2,5 ml), se añadió anisol (0,1 ml, 0,915 mmol) y luego TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a alto vacío. El compuesto en bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa utilizando ácido fórmico como tampón. La fracción preparatoria que contenía el producto deseado se concentró a alto vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y la solución se liofilizó durante 24 h para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 41,5 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,62-0,82 (m, 4 H), 1,65 - 1,75 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,46 (s, 3 H), 4,98 (d, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 6,33 (s a, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H), 7,77 (s a, 2 H), 7,99 (d, *J* = 8,03 Hz, 2 H), 8,85 (s a, 2 H), 11,05 (s a, 1 H); CL-EM (ES): *m/z* = 670,2 [M+H]⁺; HPLC RT y pureza: 11,080 min y 98,35 % (método A) y 11,919 min y 98,66 % (método B).

Ejemplo 14

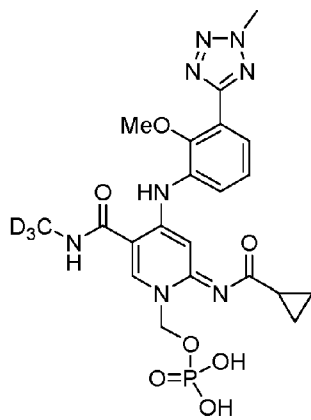
Tabla 1

Parámetro	5 mpk*		25 mpk*		150 mpk*	
	Compuesto I	Ejemplo 1	Compuesto I	Ejemplo 1	Compuesto I	Ejemplo 1
C _{máx} (uM)	4,91 ± 1,4	NA	13 ± 1,4	NA	58,2 ± 5,7	0,69 ± 0,24
T _{máx} (h)	0,5	NA	3	NA	3	0,25
AUC (uM*h)	19,2 ± 1,7	NA	96,9 ± 13,2	NA	804,3 ± 26,9	0,33 ± 0,21
AUC Múltiple+	11X		57X		473X	

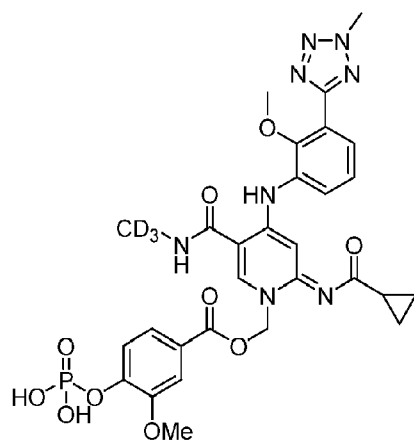
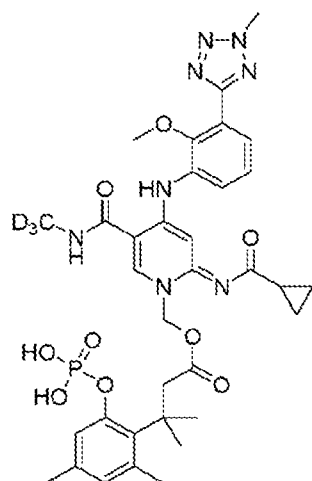
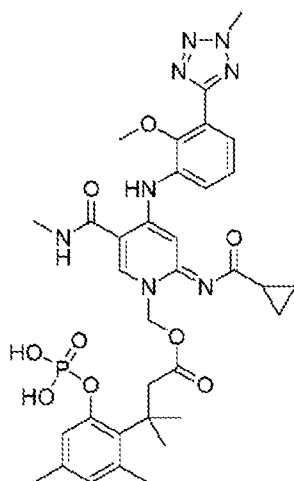
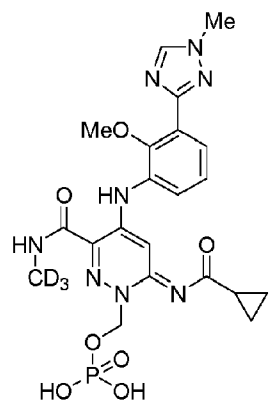
- 5 Como se ha mostrado anteriormente en la Tabla 1, el compuesto del Ejemplo 1 se administró por vía oral a ratas para determinar si había algún profármaco circulante después de la administración. Se observó que en dosis terapéuticas (5 y 25 mpk) no se observó exposición al profármaco. También se demostró que se observó menos del 0,05 % del profármaco en la dosis de 150 mpk. Por lo tanto, esto demuestra que el profármaco se convierte en el fármaco original *in vivo*.

REIVINDICACIONES

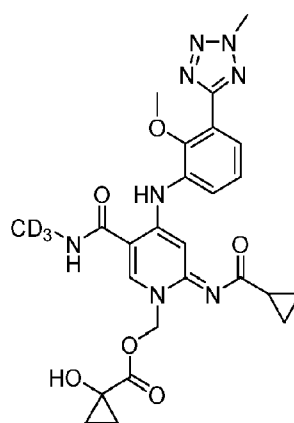
1. Un compuesto de fórmula

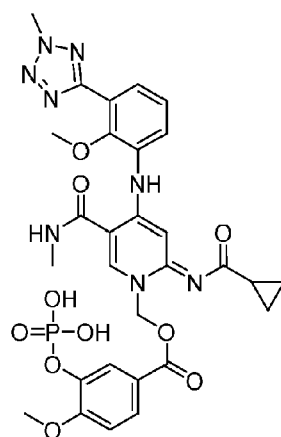
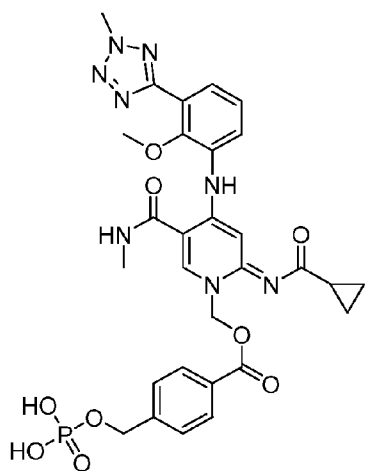
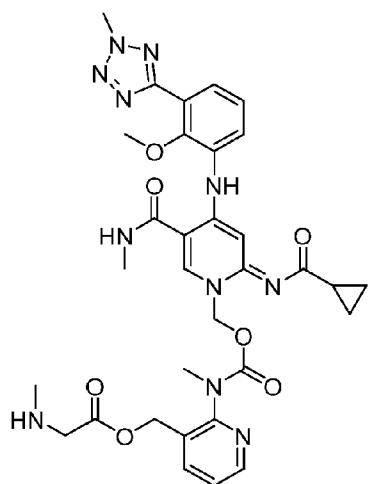
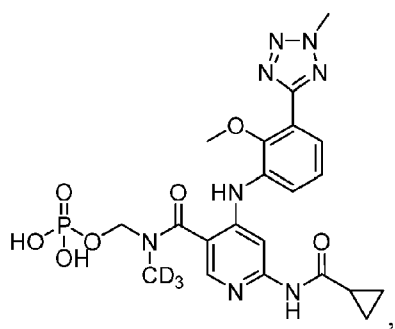
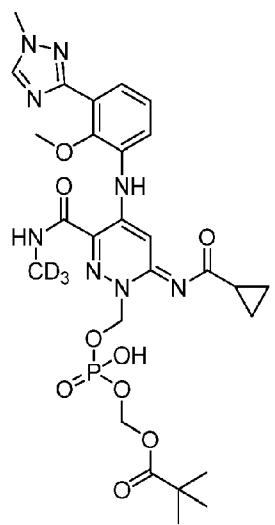
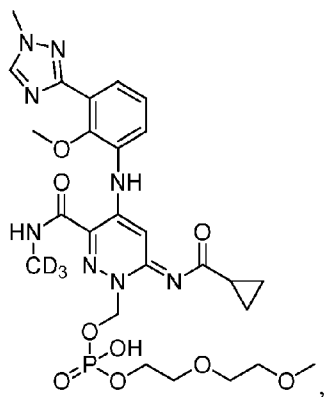


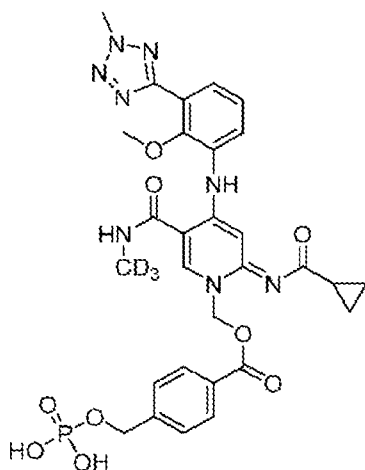
5



10

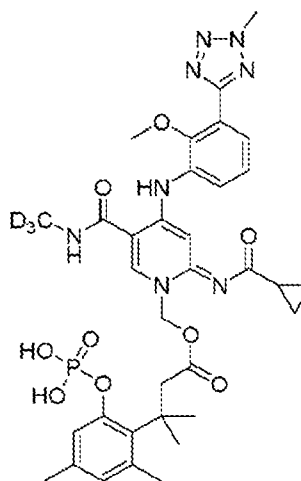
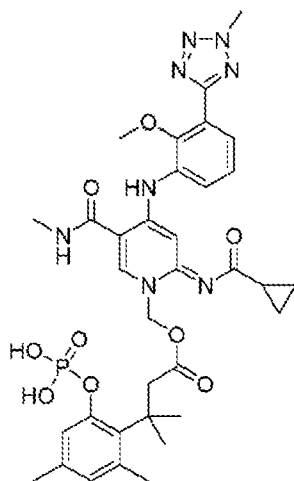
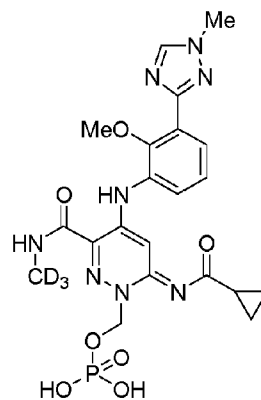
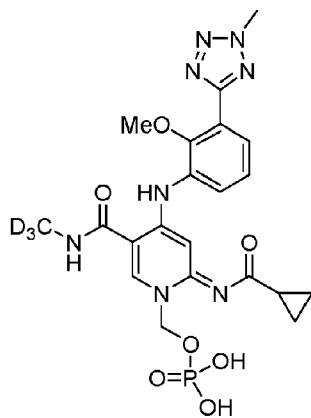


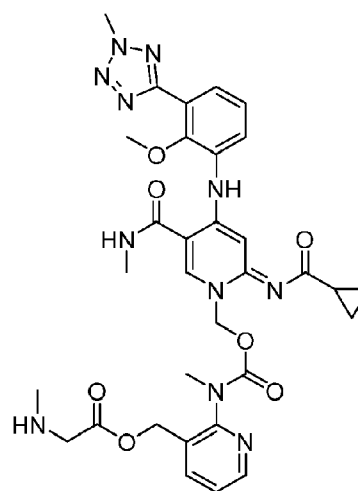
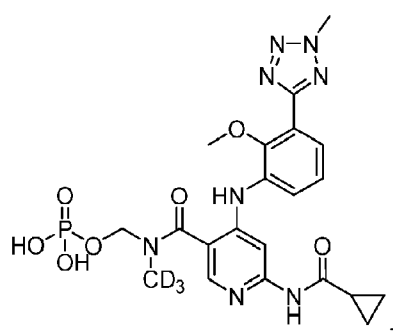
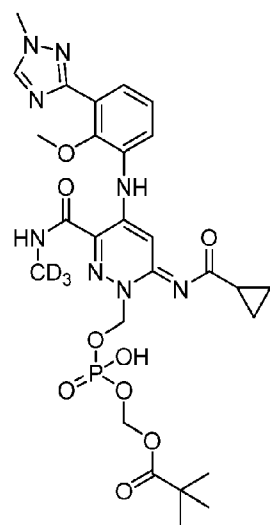
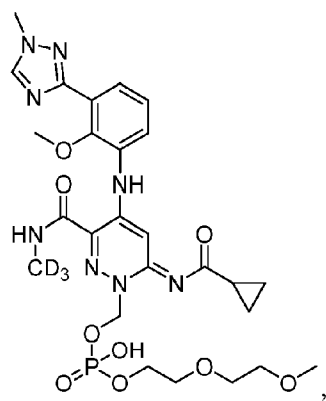
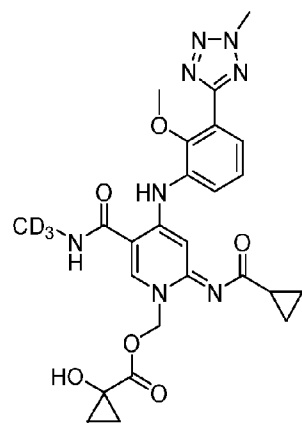
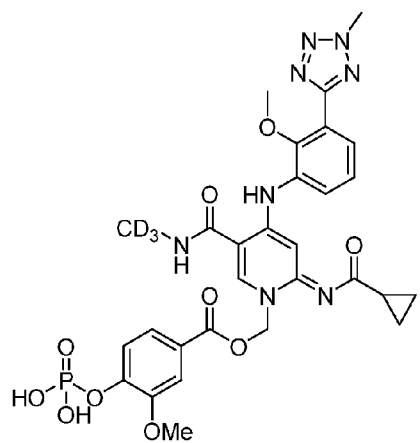


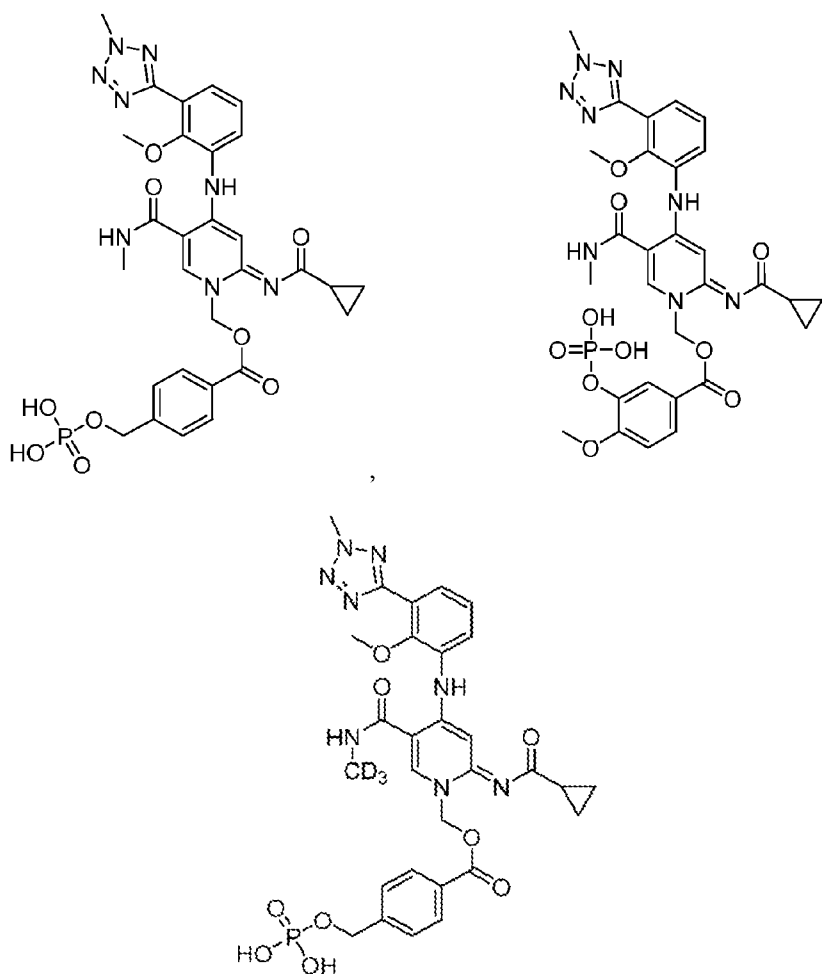


o una sal de los mismos.

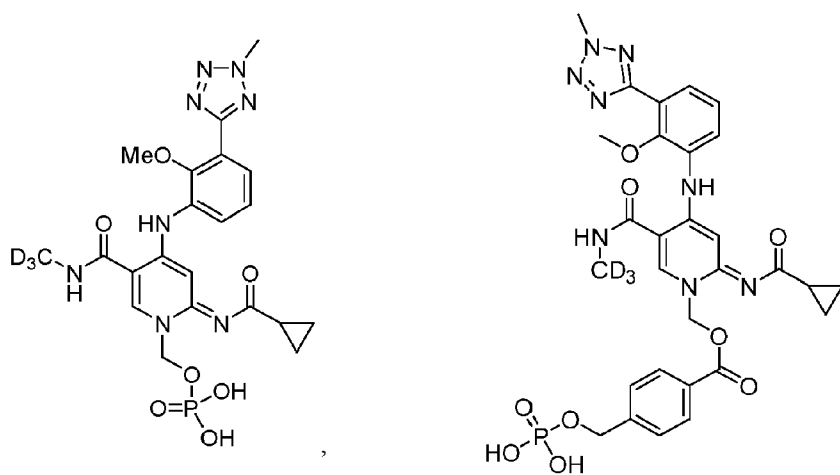
- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula

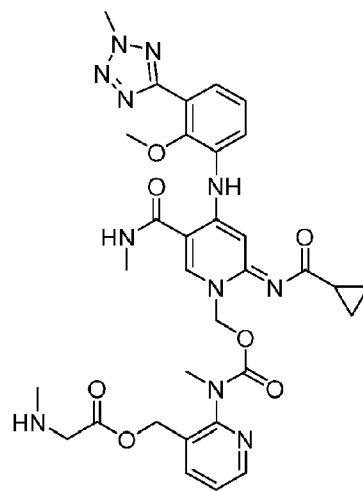
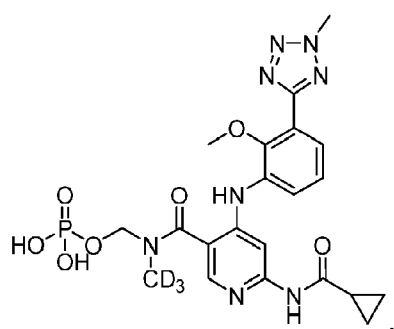
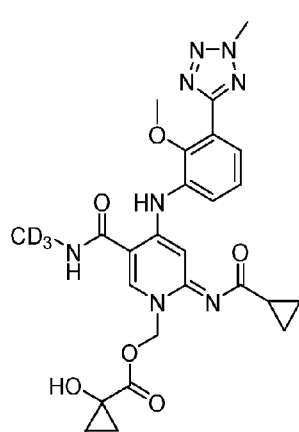
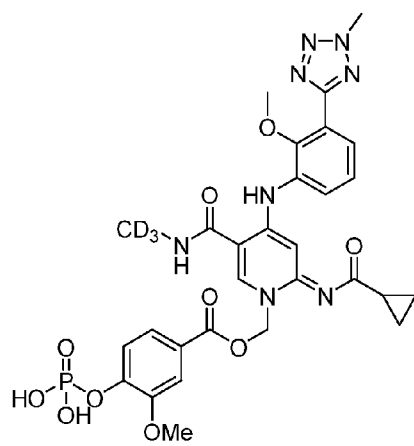
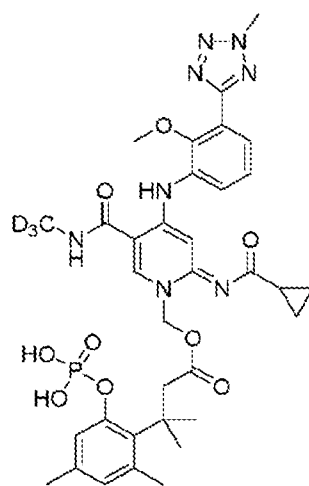
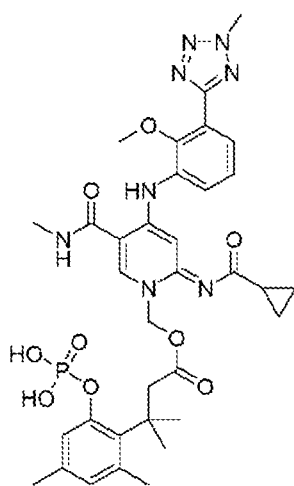


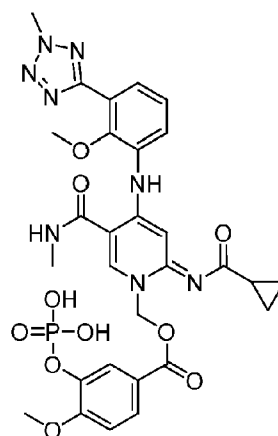
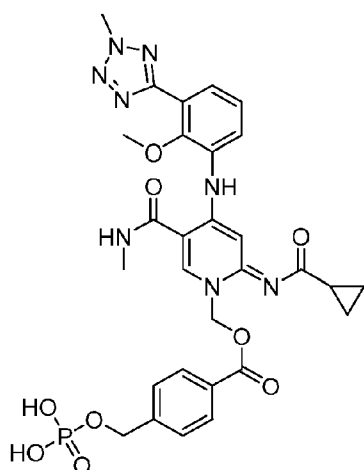




5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

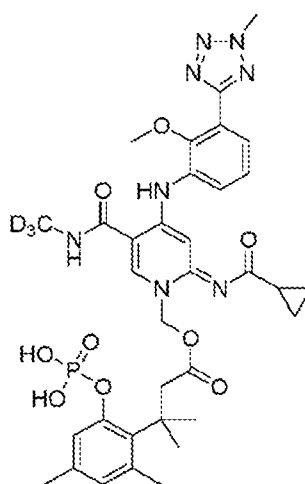
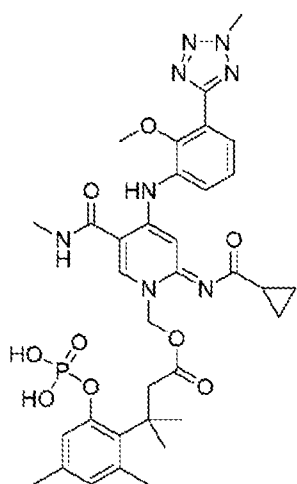
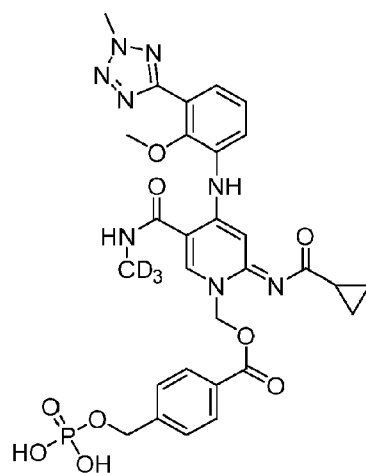
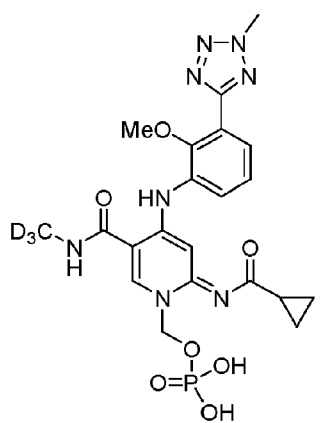


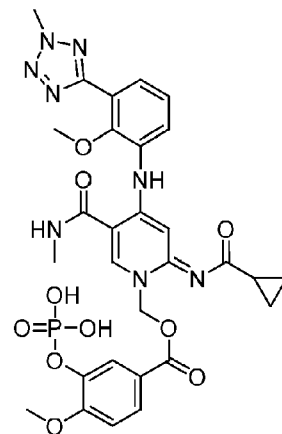
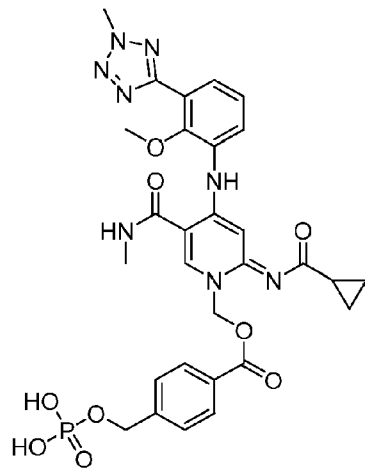
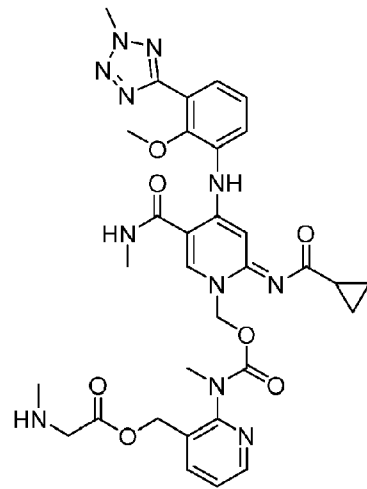
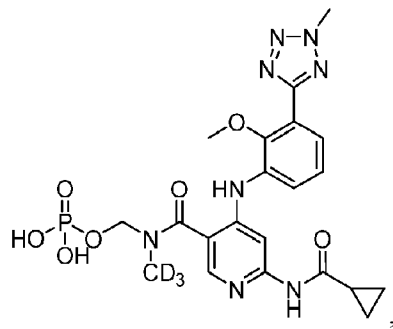
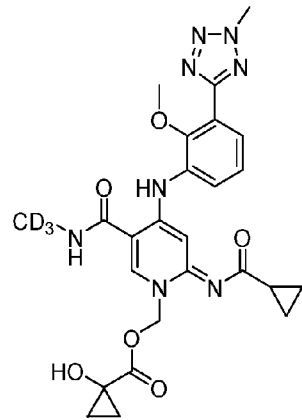
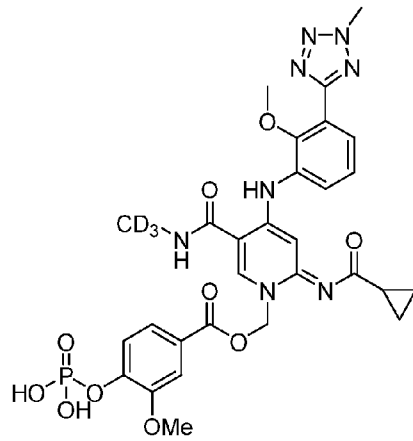




o una sal de los mismos.

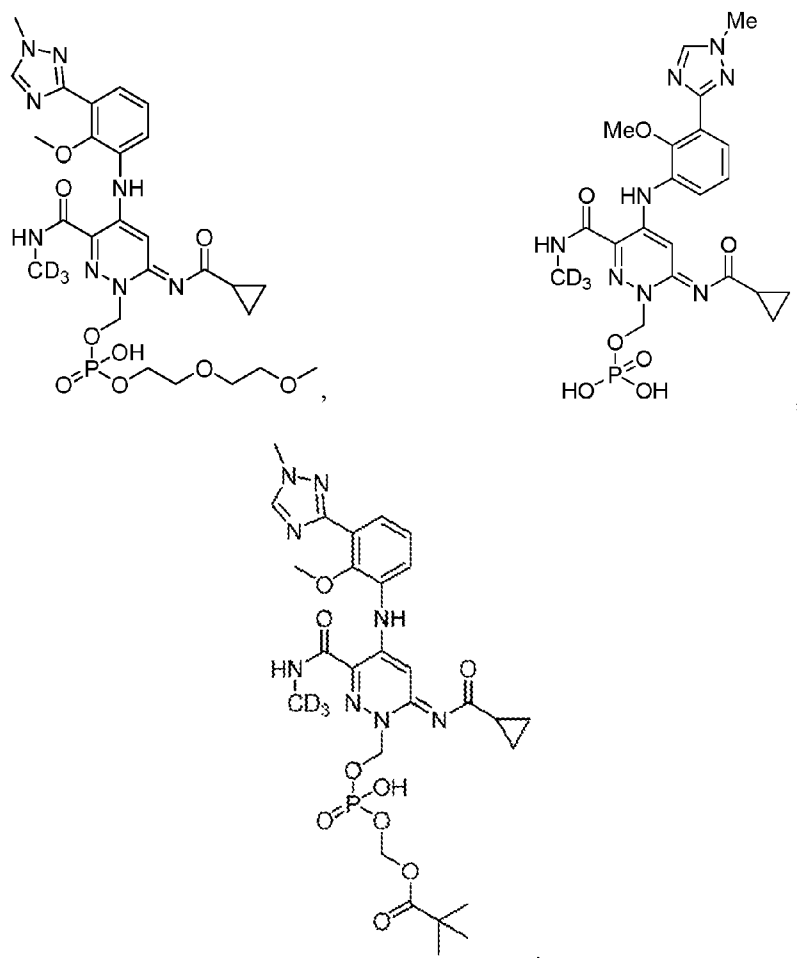
5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que es





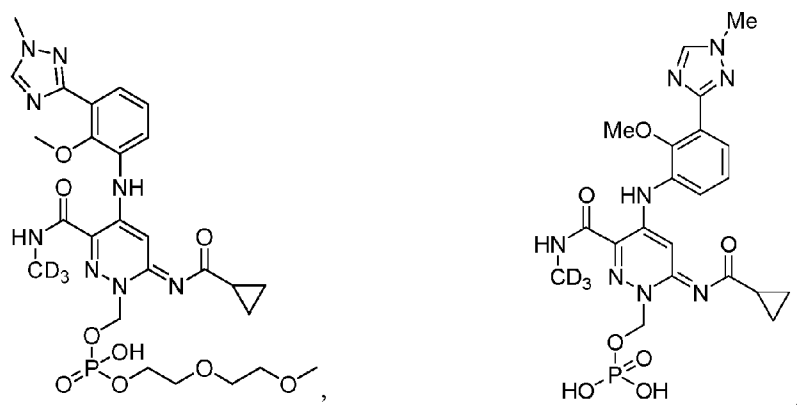
5

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

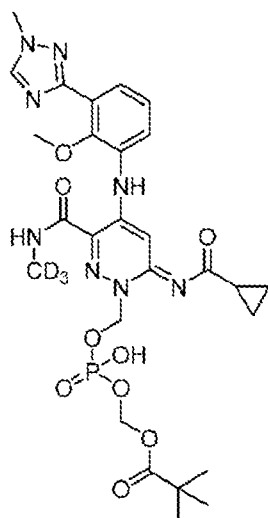


5 o sales de los mismos.

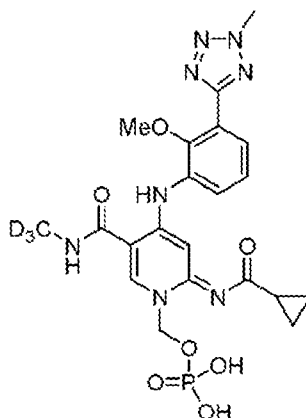
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, que es



10



7. El compuesto de la reivindicación 1, que es

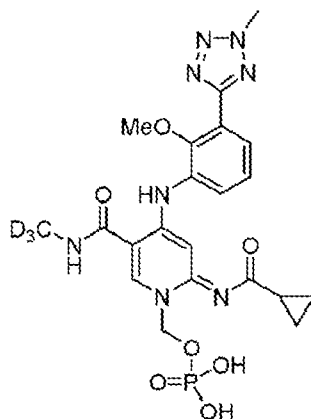


5

o una sal de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 7, que es

10



9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, en donde la enfermedad es una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.

20

11. El compuesto para uso de la reivindicación 7 en donde la enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria es esclerosis

múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjögren o esclerodermia.

FIG 1

