

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 828 733**

(51) Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2016** **PCT/US2016/062396**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017** **WO17087590**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2016** **E 16805656 (2)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2020** **EP 3377496**

---

(54) Título: **Compuestos de imidazopiridazina útiles como moduladores de respuestas a IL-12, IL-23 y/o IFN alfa**

(30) Prioridad:

**18.11.2015 US 201562256784 P**  
**06.10.2016 US 201662404827 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.05.2021**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**WEINSTEIN, DAVID S.;**  
**MOSLIN, RYAN M.;**  
**ZHANG, YANLEI;**  
**GARDNER, DANIEL S.;**  
**SANTELLA, JOSEPH B.;**  
**LANGEVINE, CHARLES M. y**  
**STACHURA, SYLWIA**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 828 733 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazopiridazina útiles como moduladores de respuestas a IL-12, IL-23 y/o IFN alfa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles en la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$  actuando sobre Tyk-2 para provocar la inhibición de la transducción de señales. En el presente documento, se proporcionan compuestos de imidazopirazina, composiciones que comprenden dichos compuestos y usos. La invención se refiere además a 10 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 IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$  en un mamífero.

15 **Antecedentes de la invención**

15 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 un papel 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 $\beta$ 1, es esencial para la supervivencia y expansión de los linfocitos Th17, 20 que producen citocinas proinflamatorias tales como IL-17A, IL-17F, IL-6 y TNF- $\alpha$  (McGechy, M.J. et al., "The link entre 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 autoinmunes, 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 de IL-12R $\beta$ 1 e IL- 25 12R $\beta$ 2. IL-12 es esencial para el desarrollo de los linfocitos Th1 y la secreción de IFN $\gamma$ , 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)).

30 30 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 del intestino, lupus y psoriasis, entre otros (Kyttaris, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint 40 autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)).

45 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)).

55 55 Por otra parte, los estudios de asociación del genoma han identificado una serie de locus asociados con enfermedades inflamatorias y autoinmunes crónicas que codifican factores que funcionan en las vías 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)).

60 60 De hecho, el tratamiento 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, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-

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

5 El grupo de tipo I de los interferones (IFN), que incluyen los miembros IFN $\alpha$ , así como IFN $\beta$ , IFN, IFN $\kappa$  e IFN $\omega$ , actúan a través de un heterodímero receptor IFN $\alpha$ / $\beta$  (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)).

10 En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmune potencialmente fatal, se ha demostrado el aumento de los niveles en suero del interferón (IFN)- $\alpha$  (un interferón de tipo I) o una mayor expresión 15 de los genes regulados por el IFN de tipo I (lo que se denomina distintivo de IFN $\alpha$ ) en células mononucleares de sangre periférica y en órganos afectados en la mayoría de los pacientes (Bennett, *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 $\alpha$  se correlacionan con la actividad y la gravedad de la enfermedad (Bengtsson, A.A. *et al.*, "Activation of 20 type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). Se evidencia un papel directo del IFN $\alpha$  en la patobiología del lupus gracias a la observación de que la administración de IFN $\alpha$  a pacientes con enfermedades malignas o víricas puede inducir un 25 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 loci asociados con el lupus que codifican factores que funcionan 30 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 35 por el interferón de tipo I son importantes en la patobiología de otras enfermedades autoinmunes tales como el síndrome de Sjögren y la esclerodermia (Båvæ, U. *et al.*, "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. *et al.*, "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). Por lo tanto, cabe esperar que los agentes 40 que inhiben la acción de las respuestas del interferón de tipo I tengan un beneficio terapéutico en los trastornos autoinmunes humanos.

40 La tirosina quinasa 2 (Tyk2) es un miembro de la familia de las tirosina quinasas 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)) y 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 45 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.* 55 183:7539-7546 (2009)).

50 En los seres humanos, los individuos que expresan una variante inactiva de Tyk2 están protegidos de la esclerosis múltiple y, posiblemente, de otros trastornos autoinmunes (Couturier, N. *et al.*, "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility" *Brain* 134:693-703 (2011)). Los estudios de asociación 55 del genoma han demostrado que otras variantes de Tyk2 están asociadas con trastornos autoinmunes tales como la enfermedad de Crohn, la 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)).

El documento WO2015089143 A1 desvela compuestos de imidazopiridazina que son útiles como moduladores de las respuestas a IL-12, IL-23 e/o IFN ALFA.

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

10 **Sumario de la invención**

La invención se dirige a los compuestos reivindicados, que son útiles como moduladores de IL-12, IL-23 e/o IFN<sub>α</sub> mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk2.

15 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.

20 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención para su uso en la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN<sub>α</sub>.

25 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias.

Una realización preferida es al menos uno de los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios y autoinmunes. Para los propósitos de la presente invención, una enfermedad o trastorno inflamatorio y autoinmune incluye cualquier enfermedad que tenga un componente inflamatorio o autoinmune.

30 Una realización alternativa preferida es al menos uno de los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.

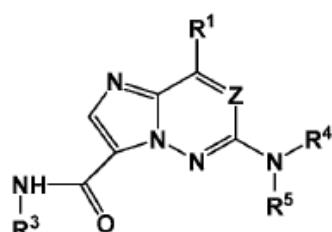
35 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de cánceres.

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

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

**Descripción detallada de la invención**

En un primer aspecto de la presente divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

50 Z es -CH- o -N-  
 $\text{R}^1$  es H o -NHR<sup>2</sup>;  
 $\text{R}^2$  es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalquil-, arilo, heteroarilo o heterocicil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, dicho grupo heteroarilo sustituido con 0-2 R<sup>8</sup>

R<sup>3</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, o heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, conteniendo cada heterociclico 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>6</sup>;

5 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, arilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros sustituido, conteniendo cada heterociclico o heteroarilo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclico de 3-10 miembros sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y OH;

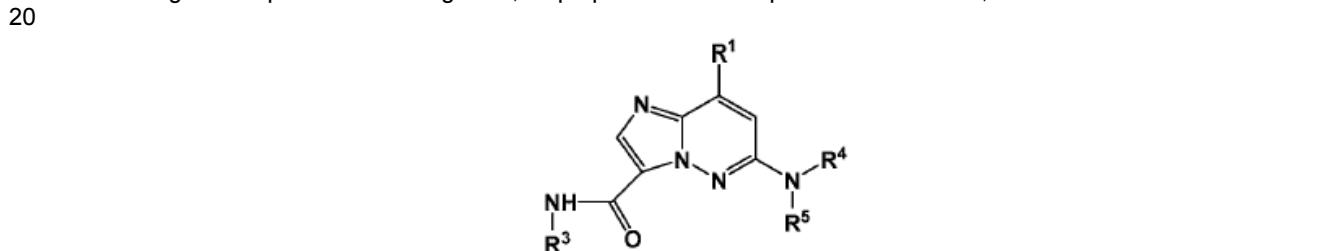
R<sup>6</sup> es H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>N, -NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>O, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>, -SO<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, n es 1 o 2;

15 R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

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

En un segundo aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula II, en donde



en donde

25 R<sup>1</sup> es H o -NHR<sup>2</sup>;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxiyalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalquil-, arilo, heteroarilo o heterocicil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, dicho grupo heteroarilo sustituido con 0-2 R<sup>8</sup>;

30 R<sup>3</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, o heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, conteniendo cada heterociclico 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>6</sup>;

R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros sustituido, conteniendo cada heterociclico o heteroarilo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclico de 3-10 miembros sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y OH;

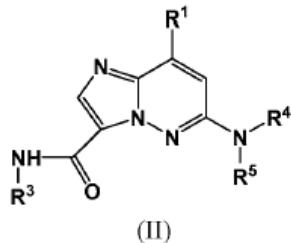
40 R<sup>6</sup> es H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>N, -NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>O, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>, -SO<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, n es 1 o 2;

R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

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

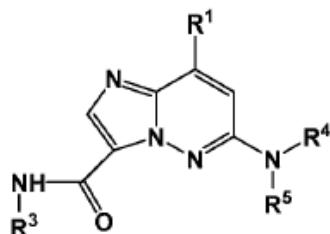
En un tercer aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula II



en donde

- 5 R<sup>1</sup> es -NHR<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalquil-, arilo, heteroarilo o heterocicil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, dicho grupo heteroarilo sustituido con 0-2 R<sup>8</sup> R<sup>3</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, o heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, conteniendo cada heterociclico 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>6</sup>;
- 10 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros sustituido, conteniendo cada heterociclico o heteroarilo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;
- 15 R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclico de 3-10 miembros sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y OH;  
 R<sup>6</sup> es H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>N, -NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>O, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>, -SO<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, n es 1 o 2;
- 20 R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;
- 25 R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

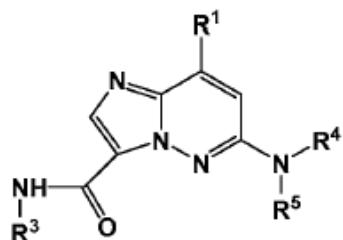
En un 4º aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula II,



en donde

- 30 R<sup>1</sup> es -NHR<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-aminoalquil-, arilo, heteroarilo o heterocicil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, dicho grupo heteroarilo sustituido con 0-2 R<sup>8</sup> R<sup>3</sup> es H, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> monocíclico o bicíclico, o heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, conteniendo cada heterociclico 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>6</sup>;
- 35 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros sustituido, conteniendo cada heterociclico o heteroarilo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;
- 40 R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>6</sup> es H, halo, CN, OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, (R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>N, -NR<sup>5</sup>COR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>O, -CON(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>, -SO<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, n es 1 o 2;
- 45 R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;
- R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable, un tautómero o un estereoisómero del mismo.

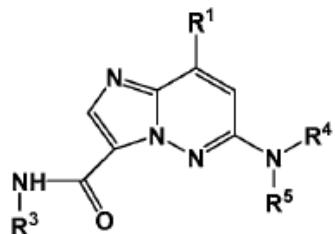
En una primera realización de acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II



en donde

- 5      R<sup>1</sup> es -NHR<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros sustituido, conteniendo cada heterociclico o heteroarilo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;  
 R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 n es 1 o 2;  
 R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;  
 R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

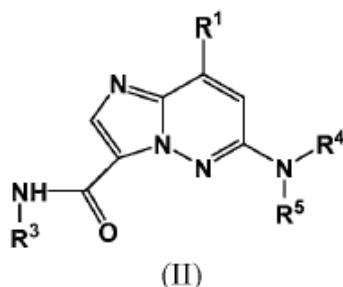
20     En otra realización de acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II,



en donde

- 25     R<sup>1</sup> es -NHR<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o piridilo, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;  
 R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 n es 1 o 2;  
 R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;  
 R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40     En otra realización preferida de acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II, que tienen la estructura:



en donde

- 5      R<sup>1</sup> es -NHR<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub> o ciclopropilo;  
 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o piridilo, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;
- 10     R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 n es 1 o 2;  
 R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;
- 15     R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos exemplificados, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20    En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de compuestos dentro del alcance de las reivindicaciones.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 25    La presente invención también se dirige a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$  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.

30    La invención se refiere además a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$ .

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

40    La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias.

45    La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.

- 50    La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad, en el que la enfermedad es artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por lupus, lupus cutáneo, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, síndrome de Sjögren, escleroderma sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de Grave, lupus discoide eritematoso, enfermedad de Still de aparición en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa, diabetes de tipo 1, diabetes mellitus insulinodependiente, septicemia, choque séptico, Shigelosis, pancreatitis (aguda o crónica), glomerulonefritis, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, miastenia grave, pancreatitis (aguda o crónica), espondilitis anquilosante, pénfigo vulgar, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, trombocitopenia idiopática, vasculitis asociada a ANCA, pénfigo, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), dermatomiositis, polimiositis, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, inflamación pulmonar autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedad ocular inflamatoria autoinmune y polineuropatía desmielinizante crónica.

- La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune, en el que la enfermedad se selecciona de lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis por lupus, 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.
- 5 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una artritis reumatoide.
- 10 Además, la presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una afección, en el que la afección se selecciona de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de linfocitos B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, 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.
- 15 20 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$ .
- 25 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$ , en el que la enfermedad mediada por IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$  es una enfermedad estimulada por IL-12, IL-23 e/o IFN $\alpha$ .
- 30 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en combinación con otros agentes terapéuticos.
- 35 40 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en terapia. Se desvela que los compuestos de fórmula I se seleccionan entre compuestos ejemplificados o combinaciones de compuestos ejemplificados u otras realizaciones del presente documento.
- 45 45 En otra realización están los compuestos que tienen una  $IC_{50} < 1.000$  nM en al menos uno de los ensayos descritos a continuación.
- La presente invención puede realizarse en otras formas específicas, y abarca todas las combinaciones de aspectos y/o realizaciones preferidos de la invención indicados en el presente documento siempre que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. 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**
- 50 55 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.
- 60 65 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. Están contempladas todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura, salvo que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas.
- 65 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>3</sup>) 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

tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R<sup>3</sup>, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R<sup>3</sup> y, en cada caso, R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre la definición de R<sup>3</sup>. También, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

- 5 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se relaciona un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.
- 10

- 15 En los casos en los que 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 tanto, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

- 20 De acuerdo con una convención usada en la técnica,  en el presente documento se usa en las fórmulas estructurales para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo, o la estructura principal.

- 25 Se usa un guion que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> está unido a través del átomo de carbono.
- 30 La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un determinado resto del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define posteriormente. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir sustitución o patrón de sustitución alguno que sea estéricamente irrealizable, sintéticamente no factible e/o inherentemente inestable.

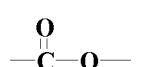
Como se usa en la presente memoria, la expresión "al menos una entidad química" es intercambiable con la expresión "un compuesto".

- 35 Como se usa en la presente memoria, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Además, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno se han sustituido por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

- 45 "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo en configuración tanto lineal como ramificada, y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C<sub>2-6</sub>" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

- 50 "Alquinilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo en configuración tanto lineal como ramificada, y que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

- 55 Un experto en el campo entenderá que, cuando se usa la designación "CO<sub>2</sub>" en el presente documento, esta pretende referirse al grupo



- 60 Cuando se usa el término "alquilo", junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere

a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por tanto, el término aril-alquilo ( $C_{0-4}$ ) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo directamente unido a otro grupo, es decir, aril-alquilo ( $C_0$ ). El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, donde al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

5

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

10 El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término "alcoxi" incluye el grupo -O-alquilo  $C_{1-6}$  tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

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

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

25

30 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción a un grado útil de pureza, y la formulación subsiguiente en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos citados en el presente documento no contengan un grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H o S(O)H.

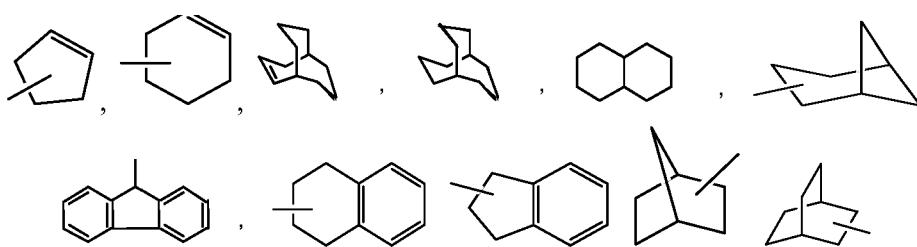
35 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Cicloalquilo  $C_{3-7}$  pretende incluir grupos cicloalquilo  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$  y  $C_7$ . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. Como se usa en la presente memoria, "carbociclo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o trícíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, 40 cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclooctano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Obsérvese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

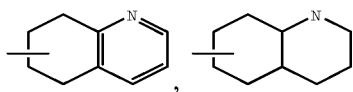
45

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

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

55





5 y similares, que opcionalmente puede estar sustituido en cualquier átomo disponible del/de los anillo/s. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y

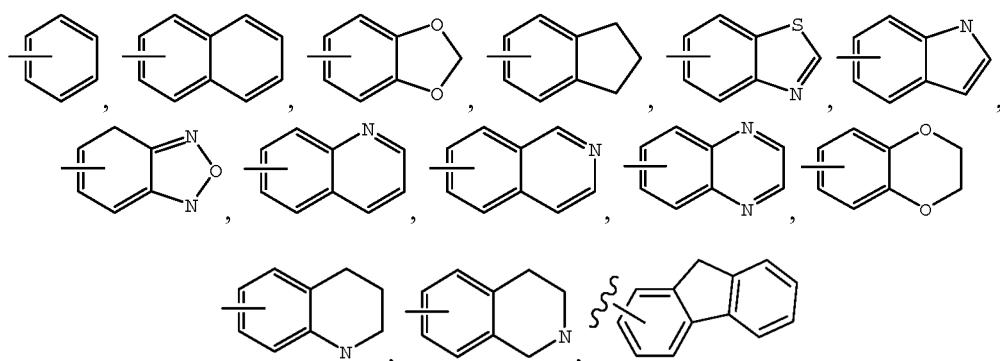


El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

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

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF<sub>3</sub>.

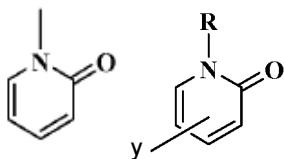
- 15 Por tanto, los ejemplos de grupos arilo incluyen:



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

- 25 Los términos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclico" se pueden usar indistintamente, y se refieren a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos de 3 a 7 elementos, grupos bicíclicos de 7 a 11 elementos y grupos tricíclicos de 10 a 15 elementos, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), dicho anillo que contiene el heteroátomo tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior, y además siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados. El grupo heterociclo
- 30 35 puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. Como se usan en el presente documento, los términos grupos "heterociclo", "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclico" incluyen grupos "heteroarilo", como se define a continuación.

- 40 Además de los grupos heteroarilo descritos a continuación, los grupos heterociclico monocíclicos ilustrativos incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopiperolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares. Los grupos heterociclico bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo. Los grupos heterociclico monocíclicos adicionales incluyen



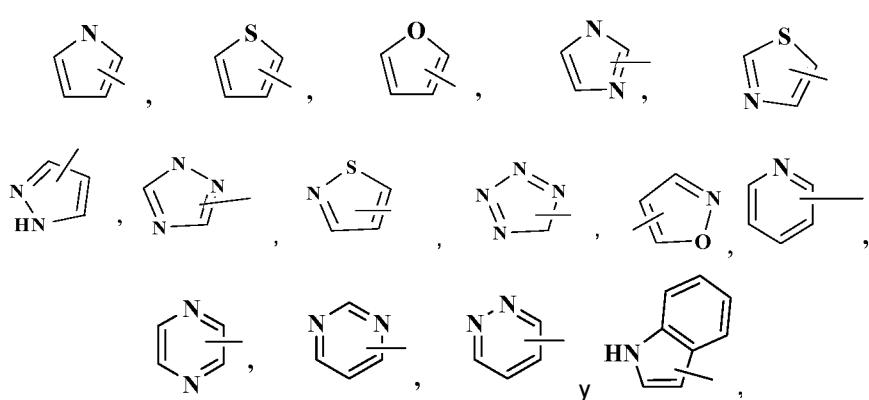
El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 elementos, grupos bicíclicos de 9 o 10 elementos y grupos tricíclicos de 11 a 14 elementos que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, dicho anillo que contiene el heteroátomo tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o átomos de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido con =O (oxo).

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

20 Los grupos heteroarilo bicíclicos ilustrativos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

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

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



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

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

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

para los grupos cicloalquilo y arilo.

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

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

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser escogidos por un experto en el campo, proporcionando restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

10 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(es)" representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término "sal(es)" pueden incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, 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, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. 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.

15 20 25 Los sales de adición de ácidos a modo 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 hidrogenobromuro), yodohidratos, 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 (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

30 35 40 45 Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; bario, sales de cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialquilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, *N*-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, *N,N*'-dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, *N*-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

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

55 60 Como se usa en la presente memoria, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

65 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse por métodos convencionales a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la

base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los 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", 18<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

5 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tanto en premezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos mediante la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos en virtud de una rotación limitada de aproximadamente uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos de acuerdo 10 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 15 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.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números básicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos 20 de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

25 También se desvelan profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" denota un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula I, y/o una sal y/o un solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula I) es un profármaco. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente 30 hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquil C<sub>1-6</sub>-bencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, 35 metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloxyimetilo o propioniloxyimetilo, alcoxycarboniloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, glicoloximetilo, fenilglicoloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse mediante 40 técnicas convencionales conocidas en la técnica.

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

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

50 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. Además, los compuestos de la invención pueden tener isómeros *trans* y *cis*. Debe entenderse además que también se desvelan solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula I. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

## 55 UTILIDAD

60 Los compuestos de la invención modulan las funciones celulares estimuladas por IL-23 y estimuladas por IFN $\alpha$ , 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.

65 Los compuestos de fórmula I tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la función de IL-23 o de IFN $\alpha$  y, en particular, la inhibición selectiva de la función de IL-23, IL-12 e/o IFN $\alpha$ , actuando sobre Tyk2 para mediar la transducción de señales. Dichas afecciones incluyen enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 o IFN $\alpha$ , en las que los mecanismos patógenos están mediados por estas citocinas.

Como se usan en la presente memoria, 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 completa o parcial de los síntomas de la patología, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como moduladores de las respuestas celulares estimuladas por IL-23, IL-12 e IFN $\alpha$ , los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a IL-23, IL-12 o IFN $\alpha$  que incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto frente a huésped, rechazo de aloinjertos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, nefritis por lupus, lupus discoide eritematoso, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias que incluyen CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still de aparición en el adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; Enfermedades metabólicas que incluyen diabetes de tipo 2, ateroesclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructores tales como enfermedad de resorción 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 que incluyen tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico, y Shigelosis; 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 dolencias o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, nefritis por lupus, lupus discoide eritematoso, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra hospedador, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, ateroesclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células  $\beta$  pancreáticas; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a una infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloídes, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, pirosis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, septicemia, choque séptico, y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo la infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad, y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en los ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sindasa-2 y pénfigo vulgar. Se prefieren aquellos casos en donde la afección se selecciona entre la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Como alternativa, se prefieren aquellos casos en donde la afección se selecciona entre lesión por isquemia y reperfusión, incluyendo la lesión por isquemia cerebral y reperfusión debida a apoplejía y la lesión por isquemia cardíaca y reperfusión debida al infarto de miocardio. Otro método preferido de tratamiento es aquel en el que la afección es el mieloma múltiple.

Cuando, en el presente documento, se usan las expresiones "afección asociada a IL-23, IL-12 e/o IFN $\alpha$ " o "enfermedad o trastorno asociado a IL-23, IL-12 e/o IFN $\alpha$ ", cada una pretende abarcar todas las dolencias anteriormente identificadas como si se repitiera en toda su longitud, así como cualquier otra afección que se vea afectada por IL-23, IL-12 e/o IFN $\alpha$ .

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de dichas afecciones. "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 $\alpha$  y/o tratar enfermedades.

El compuesto de la invención o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas a IL-23, IL-12 e/o IFN $\alpha$  puede comprender la administración de compuestos de acuerdo con lo reivindicado solos o confinados entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de dichas afecciones. Por consiguiente, también se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir la función de IL-23, IL-12 e/o IFN $\alpha$  y/o tratar enfermedades asociadas con IL-

23, IL-12 e/o IFN $\alpha$ .

Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfostina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID), 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 antiviricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos contra la malaria tales como hidroxichloroquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- $\alpha$  tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o el receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en "Physicians' Desk Reference" (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la materia. En los métodos de la presente invención, dichos uno o más agentes terapéuticos diferentes pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con IL-23, IL-12 o IFN $\alpha$  mediante la inhibición de la transducción de señales mediada por Tyk2, incluyendo las enfermedades mediadas por IL-23, IL-12 e/o IFN $\alpha$ , como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente y se pueden formular, 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, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de acuerdo con lo reivindicado y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen sin limitación el tipo y la naturaleza del principio activo a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; 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 diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17<sup>a</sup> Edición (1985).

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 dolencias cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otras vías de administración. Por 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 inyectables estériles o no ac.); 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 contengan vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y no tóxicos. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación extendida. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación extendida, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

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

Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o aromatizantes tal como es conocido en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de liberación prolongada, 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, por ejemplo, con comprimidos moldeados, fabricados por compresión 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 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 (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes de control de la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). Lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores también se pueden añadir para facilitar la fabricación y el uso.
- 5 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 técnica.
- 10 Las composiciones ilustrativas para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolvente parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, 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, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido ácido oleico.
- 15 20 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.
- 25 30 35 40 Un experto habitual en la materia puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, e incluye cantidades de dosificación ilustrativas 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 puede variar y dependerán de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la dolencia particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, con máxima preferencia especie de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos, y similares. Por tanto, cuando el término "paciente" se usa en el presente documento, este término pretende incluir todos los sujetos, lo más preferentemente, las especies de mamíferos que se ven afectadas por la modulación de las funciones mediadas por IL-23, IL-12 e/o IFN $\alpha$ .

#### ENSAYOS BIOLÓGICOS

##### 40 **Ensayo de desplazamiento de sonda**

El ensayo de desplazamiento de sonda se realiza de la siguiente manera: en una placa de 385 pocillos, se incubaron compuestos de prueba junto con proteína marcada con His expresada de forma recombinante correspondiente a los aminoácidos 575-869 de Tyk2 humano (secuencia que se muestra a continuación) a 2,5 nM, ((*R*)-N-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8H-imidazo[4,5-d]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)etil)-2-( $^{3}\text{H}$ ]metilsulfonil)benzamida) 40 nM (preparación descrita a continuación) y 80  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de perlas de ensayo de centelleo de proximidad de marcador de cobre-His (Perkin Elmer, catálogo n.º RPNQ0095) en HEPES 50 mM, pH 7,5, que contenían 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de albúmina de suero bovino y DMSO al 5 % durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se cuantificó la cantidad de sonda radiomarcada (preparación descrita a continuación) unida a Tyk2 por recuento de centelleo, y se calculó la inhibición por el compuesto de ensayo mediante la comparación con los pocillos sin inhibidor (0 % de inhibición) o sin Tyk2 (100 % de inhibición). El valor de  $\text{Cl}_{50}$  se define como la concentración de compuesto de ensayo necesaria para inhibir la unión de la sonda radiomarcada en un 50 %.

55 Secuencia proteica de Tyk2 recombinante marcada con His (575-869):

MGSSHHHHHH SSGETVRFQG HMNLSQLSFH RVDQKEITQL SHLGQGTRTN  
 VYEGLRVEG SGDPEEGKMDDEDPLVPGRD RGQELRVVLK VLDPSSHHDIA  
 LAFYETASLM SQVSHTHLAF VHGVCVRGPE NIMVTEYVEHGPLDVWLRRE  
 RGHVPMAWKM VVAQQLASAL SYLENKNLVH GNVCGRNILL ARLGLAEGTS  
 PFIKLSDPGVGLGALSREER VERIPWLAPE CLPGGANSLS TAMDKWGFAGA  
 TLLEICFDGE APLQSRSPSE KEHFYQRQHRLPEPSCPQLA TLTSQCLTYE  
 PTQRPSFRTI LRDLTRL. (SEQ ID NO: 1).

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

5 **Ácido 2-([<sup>3</sup>H]metilsulfonil)benzoico:** se añadieron ácido 2-mercaptopbenzoico (2,3 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio (2 mg, 0,006 mmol) a un matraz de fondo redondo de 5 ml. El matraz se conectó a una línea de vacío de vidrio con puertos y se introdujo DMF anhidra (0,5 ml) con agitación magnética. Se añadió una ampolla de yoduro de metilo tritiado (200 mCi, Perkin-Elmer lote 3643419) al matraz de reacción y se mantuvo la agitación a ta durante 3 h. El análisis de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución, *High Performance Liquid Chromatography*) en proceso con detección radiométrica indicó una conversión del 80 % en el producto deseado en comparación con el patrón auténtico. Sin purificación, se hizo reaccionar el producto bruto con mCPBA (10 mg, 0,058 mmol) previamente disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a temperatura ambiente con agitación. La reacción se agitó durante 7 h y se añadió más mCPBA (10 mg, 0,058 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 24 h y el análisis de HPLC indicó una conversión del 35-40 % en el producto de sulfonato deseado. El producto bruto se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Luna 5 um C18 (10 x 250 cm); A: MeOH/H<sub>2</sub>O = 15/85 (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 270 nm; 0-8 min 0 % de B a 1 ml/min; 8-10 min 0 % de B a 1-3 ml/min; 10-55 min 0 % de B a 3 ml/min; 55-65 min 0-10 % de B a 3 ml/min; 65-75 min 10-50 % de B a 3 ml/min; 75-80 min 50-100 % de B a 3 ml/min), dando 81 mCi (rendimiento radioquímico del 40 %) de producto de ácido 2-([<sup>3</sup>H]metilsulfonil)benzoico identificado por su coelución mediante HPLC con un patrón auténtico. La pureza radioquímica se midió mediante HPLC en un 99 % (Luna 5 u C18 (4,6 x 150 cm); A: H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 20, 1,2 ml/min; 270 nm; 0-10 min 20 % de B; 10-15 min 20-100 % de B; 15-25 min 100 % de B. Se disolvió el producto en acetonitrilo anhidro, dando una actividad de la solución final de 5,8 mCi/ml. (*R*)-*N*-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-2-([<sup>3</sup>H]metilsulfonil)benzamida: Se añadió una solución de ácido 2-([<sup>3</sup>H]metilsulfonil)benzoico (23,2 mCi) en acetonitrilo a un matraz de fondo redondo de 5 ml que luego se conectó a una línea de vacío y se evaporó cuidadosamente hasta la sequedad. Se añadieron (*R*)-2-(3-(1-aminoctil)fenil)-*N*,8-dimetil-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-5-amina (preparada como se describe en el documento WO 2004/106293 y en Dyckman *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 383-386 (2011)) (1,1 mg, 0,0033 mmol) y PyBOP (2 mg, 0,0053 mmol) disuelto en DMF anhidra (1,5 ml) al matraz seguidos de *N,N*-diisopropiletilamina (0,010 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Análisis de HPLC (Luna 5 u C18 (4,6 x 150 cm); A: H<sub>2</sub>O (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 1,2 ml/min; 335 nm; 0-20 min 50 % de B; 20-25 min 50-100 % de B; 25-30 min 100 % de B) indicó una conversión de aproximadamente el 20 % en el producto deseado mediante la comparación del tiempo de retención con una muestra de (*R*)-*N*-(1-(3-(8-metil-5-(metilamino)-8*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)fenil)-2-(metilsulfonil)benzamida no radiomarcada. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Luna 5u C18 (10 x 250 cm); A: MeOH/H<sub>2</sub>O = 50/50 (TFA al 0,1 %); B: MeOH; 335 nm; 0-40 min 0 % de B a 3 ml/min; 40-45 min 0-100 % de B a 3 ml/min). Se realizó la rutina de purificación una 35 segunda vez para producir un total de 1,7 mCi (rendimiento radioquímico del 7 %) del producto deseado al 99,9 % de pureza radioquímica. Se usó el análisis espectral de masas del producto tritiado (*m/z* M + H 527,33) para establecer la actividad específica a 80,6 Ci/mmol. Solo los ejemplos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Todos los ejemplos adicionales son solo para referencia.

40

Datos de desplazamiento de la sonda

| Ejemplo | Desplazamiento de la sonda (CE <sub>50</sub> , uM) |
|---------|--|
| 1       | 7,05E-03   |
| 2       | 3,24E-03   |
| 3       | 0,06   |
| 4       | 6,85E-03   |
| 5       | 7,29E-03   |
| 6       | 4,21E-03   |
| 7       | 0,25   |
| 8       | 3,61E-03   |
| 9       | 5,91E-03   |
| 10      | 7,57E-03   |

(continuación)

| <b>Ejemplo</b> | <b>Desplazamiento de la sonda (CE50, uM)</b> |
|----------------|--|
| <b>11</b>      | 0,09   |
| <b>12</b>      | 2,22E-03                                     |
| <b>13</b>      | 2,97E-03                                     |
| <b>14</b>      | 7,03E-03                                     |
| <b>15</b>      | 0,02   |
| <b>16</b>      | 7,04E-03                                     |
| <b>17</b>      | 0,02   |
| <b>18</b>      | 3,72E-03                                     |
| <b>19</b>      | 5,86E-03                                     |
| <b>20</b>      | 3,97E-03                                     |
| <b>21</b>      | 0,03   |
| <b>22</b>      | 5,46E-03                                     |
| <b>23</b>      | 0,04   |
| <b>24</b>      | 7,25E-03                                     |
| <b>25</b>      | 6,05E-03                                     |
| <b>26</b>      | 2,93E-03                                     |
| <b>27</b>      | 2,70E-03                                     |
| <b>28</b>      | 0,06   |
| <b>29</b>      | 0,04   |
| <b>30</b>      | 0,02   |
| <b>31</b>      | 0,13   |
| <b>32</b>      | 0,05   |
| <b>33</b>      | 0,19   |
| <b>34</b>      | 0,48   |
| <b>35</b>      | 0,16   |
| <b>36</b>      | 0,35   |
| <b>37</b>      | 0,02   |
| <b>38</b>      | 0,02   |
| <b>44</b>      | 0,06   |
| <b>45</b>      | 0,03   |
| <b>46</b>      | 0,02   |
| <b>47</b>      | 0,04   |
| <b>48</b>      | 0,11   |
| <b>49</b>      | 0,50   |
| <b>50</b>      | 0,07   |
| <b>51</b>      | 0,07   |
| <b>52</b>      | 0,07   |
| <b>53</b>      | 0,20   |
| <b>54</b>      | 0,03   |
| <b>55</b>      | 0,08   |
| <b>56</b>      | 0,07   |
| <b>58</b>      | 0,08   |
| <b>59</b>      | 0,16   |
| <b>60</b>      | 0,05   |
| <b>61</b>      | 0,05   |
| <b>62</b>      | 0,30   |
| <b>63</b>      | 0,28   |
| <b>64</b>      | 0,07   |
| <b>65</b>      | 0,02   |
| <b>66</b>      | 3,58E-03                                     |
| <b>67</b>      | 0,01   |
| <b>68</b>      | 2,26E-03                                     |
| <b>69</b>      | 5,44E-03                                     |
| <b>70</b>      | 0,08   |
| <b>71</b>      | 0,14   |

(continuación)

| Ejemplo | Desplazamiento de la sonda (CE50, uM) |
|---------|---------------------------------------|
| 73      | 7,75E-03                              |
| 74      | 0,01                                  |
| 75      | 2,09E-03                              |
| 76      | 0,05                                  |
| 77      | 4,02E-03                              |
| 78      | 8,17E-03                              |
| 79      | 6,95E-03                              |
| 80      | 4,83E-03                              |
| 81      | 7,26E-03                              |
| 82      | 0,01                                  |
| 83      | 5,76E-03                              |
| 84      | 6,13E-03                              |
| 85      | 9,31E-03                              |
| 86      | 0,02                                  |
| 87      | 4,31E-03                              |
| 88      | 8,34E-03                              |
| 89      | 0,01                                  |
| 90      | 3,90E-03                              |
| 91      | 0,20                                  |
| 92      | 0,03                                  |
| 93      | 0,01                                  |
| 94      | 1,37E-03                              |
| 95      | 0,02                                  |
| 96      | 7,18E-03                              |
| 97      | 0,03                                  |
| 98      | 0,03                                  |
| 99      | 0,57                                  |
| 100     | 0,14                                  |
| 101     | 0,27                                  |
| 102     | 6,10E-03                              |
| 103     | 0,16                                  |
| 105     | 0,01                                  |
| 106     | 0,08                                  |
| 107     | 9,39E-03                              |
| 108     | 7,59E-03                              |
| 108     | 2,91E-03                              |
| 110     | 7,52E-03                              |
| 111     | 3,84E-03                              |
| 112     | 7,70E-03                              |
| 113     | 7,62E-03                              |
| 114     | 7,93E-03                              |
| 115     | 1,50E-02                              |
| 116     | 6,55E-02                              |
| 117     | 1,26E-02                              |
| 118     | 2,48E-02                              |
| 119     | 0,22                                  |

**Ensayo de linfocitos T Kit225**

- 5 Se sembraron linfocitos T Kit225 con un indicador de luciferasa dependiente de STAT integrada de forma estable en medio RPMI (GIBCO) que contenía FBS inactivado con calor al 10 % (GIBCO) y 100 U/ml de PenStrep (GIBCO). Luego, las células se estimularon con 20 ng/ml de IL-23 humana recombinante o 200 U/m de IFN $\alpha$  humano recombinante (PBL InterferonSource) durante 5 a 6 horas. La expresión de la luciferasa se midió usando el sistema de ensayo de luciferasa STEADY-GLO® (PROMEGA®) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se calcularon los datos de inhibición en comparación con los pocillos de control sin inhibidor para la inhibición del 0 % y los pocillos de control no estimulados para la inhibición del 100 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de la respuesta celular (Cl<sub>50</sub>) derivada del análisis de regresión no
- 10

lineal.

Datos de inhibición de linfocitos T Kit225

| N.º de ej. | Indicador de Kit225 IL-23, (Cl <sub>50</sub> , uM) | Indicador de Kit225 IFNa, (Cl <sub>50</sub> , uM) |
|------------|--|---|
| 1          | 0,10   | 0,05  |
| 2          | 0,03   | 0,03  |
| 3          | 2,82   | 1,92  |
| 4          | 0,81   | 0,32  |
| 5          | 0,50   | 0,50  |
| 6          | 0,12   | 0,09  |
| 7          |  | 3,30  |
| 8          | 0,03   | 0,03  |
| 9          | 0,25   | 0,17  |
| 10         | 0,16   | 0,08  |
| 11         | 2,90   | 2,27  |
| 12         | 0,30   | 0,11  |
| 13         | 0,05   | 0,03  |
| 14         | 0,37   | 0,26  |
| 15         | 0,56   | 0,40  |
| 16         | 0,24   | 0,09  |
| 17         | 0,55   | 0,48  |
| 18         | 0,04   | 0,01  |
| 19         | 0,27   | 0,17  |
| 20         | 0,06   | 0,05  |
| 21         | 0,39   | 0,21  |
| 22         | 0,25   | 0,18  |
| 23         | 0,42   | 0,66  |
| 24         | 0,04   | 0,05  |
| 25         | 0,05   | 0,09  |
| 26         | 0,09   | 0,06  |
| 27         | 0,04   | 0,01  |
| 28         | 0,33   | 0,45  |
| 29         | 0,27   | 0,41  |
| 30         | 0,35   | 0,21  |
| 31         | 0,58   | 2,58  |
| 32         | 0,54   | 0,31  |
| 33         | 12,50  | 12,50   |
| 34         | 8,24   | 12,60   |
| 35         | 8,07   | 8,48  |
| 36         | 3,33   | 12,50   |
| 37         | 1,42   | 1,75  |
| 38         | 0,79   | 0,58  |
| 44         | 1,46   | 1,39  |
| 45         | 1,10   | 1,49  |
| 46         | 0,72   | 1,45  |
| 47         | 1,12   | 1,13  |
| 48         | 6,18   | 4,10  |
| 49         | 7,29   | 4,75  |
| 50         | 2,32   | 1,28  |
| 51         | 3,74   | 2,90  |
| 52         | 7,04   | 12,76   |
| 53         | 9,72   | 12,40   |
| 54         | 1,25   | 1,17  |
| 55         | 2,38   | 3,62  |
| 56         | 2,12   | 1,79  |
| 58         | 1,55   | 2,96  |
| 59         | 9,48   | 12,50   |

(continuación)

| N.º de ej. | Indicador de Kit225 IL-23, (CI50, uM) | Indicador de Kit225 IFNa, (CI50, uM) |
|------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 60         | 4,94                                  | 3,68                                 |
| 61         | 2,63                                  | 1,94                                 |
| 62         | 13,19                                 | 11,02                                |
| 63         | 12,50                                 | 12,50                                |
| 64         | 12,50                                 | 12,50                                |
| 65         | 0,58                                  | 0,59                                 |
| 66         | 0,33                                  | 0,20                                 |
| 67         | 0,70                                  | 0,73                                 |
| 68         | 0,95                                  | 0,86                                 |
| 69         | 0,42                                  | 0,15                                 |
| 70         | 11,23                                 | 12,50                                |
| 71         | 2,97                                  | 12,50                                |
| 73         | 0,28                                  | 0,14                                 |
| 74         | 0,30                                  | 0,20                                 |
| 75         | 0,10                                  | 0,05                                 |
| 76         | 3,55                                  | 2,79                                 |
| 77         | 0,03                                  | 0,01                                 |
| 78         | 0,18                                  | 0,07                                 |
| 79         | 0,07                                  | 0,05                                 |
| 80         | 0,15                                  | 0,12                                 |
| 81         | 0,27                                  | 0,23                                 |
| 82         | 0,18                                  | 0,09                                 |
| 83         | 0,17                                  | 0,06                                 |
| 84         | 0,02                                  | 0,01                                 |
| 85         | 0,04                                  | 0,03                                 |
| 86         | 0,29                                  | 0,30                                 |
| 87         | 0,09                                  | 0,06                                 |
| 88         | 0,01                                  | 0,02                                 |
| 89         | 0,39                                  | 0,44                                 |
| 90         | 0,70                                  | 0,14                                 |
| 91         | 8,69                                  | 8,81                                 |
| 92         | 0,40                                  | 0,21                                 |
| 93         | 1,10                                  | 0,41                                 |
| 94         | 0,02                                  | 0,03                                 |
| 95         | 0,37                                  | 0,27                                 |
| 96         | 0,51                                  | 0,60                                 |
| 97         | 0,42                                  | 0,65                                 |
| 98         | 0,50                                  | 0,53                                 |
| 100        | 12,50                                 | 12,50                                |
| 101        | 7,19                                  | 5,79                                 |
| 102        | 0,38                                  | 0,65                                 |
| 103        | 0,47                                  | 0,36                                 |
| 104        | 0,18                                  | 0,18                                 |
| 106        | 0,44                                  | 1,26                                 |
| 107        | 0,47                                  | 1,42                                 |
| 108        | 0,61                                  | 0,28                                 |
| 108        | 0,12                                  | 0,09                                 |
| 110        | 0,16                                  | 0,12                                 |
| 111        | 0,16                                  | 0,24                                 |
| 112        | 0,45                                  | 0,30                                 |
| 113        | 0,75                                  | 0,78                                 |
| 114        | 0,11                                  | 0,10                                 |
| 115        | 0,34                                  | 0,48                                 |
| 116        | 1,1                                   | 1,2                                  |
| 117        | 0,41                                  | 0,51                                 |

(continuación)

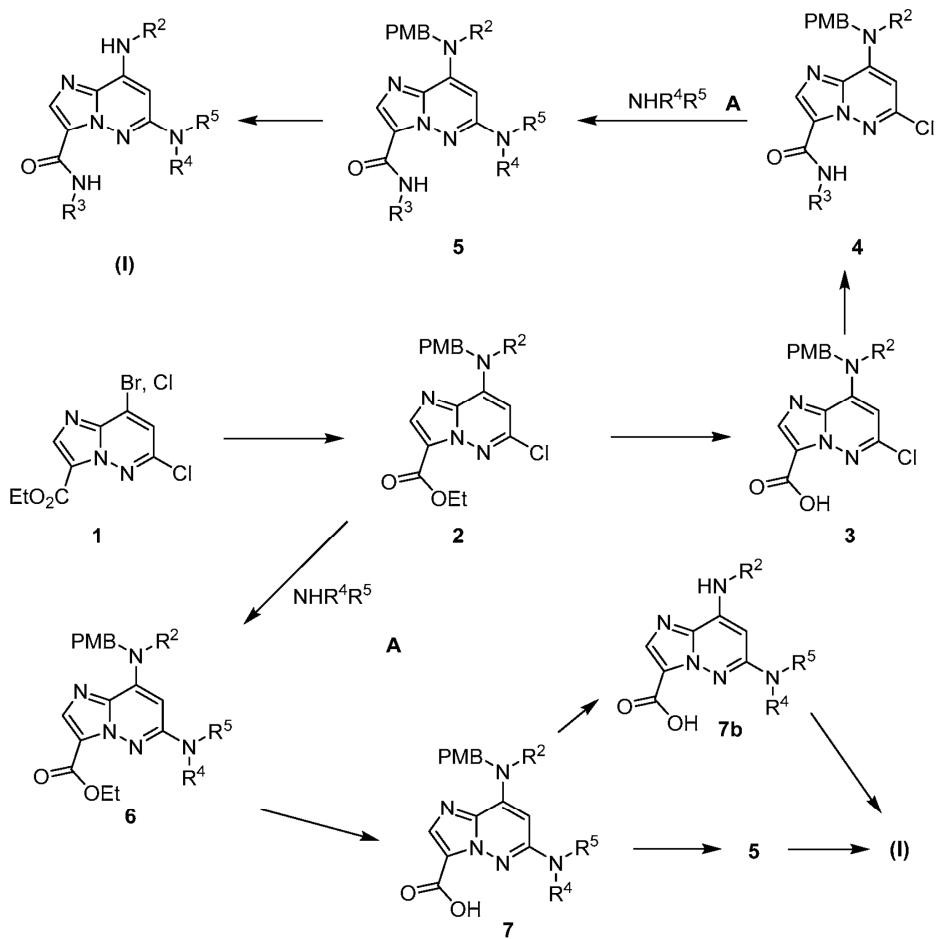
| N.º de ej. | Indicador de Kit225 IL-23, (CI50, uM) | Indicador de Kit225 IFNa, (CI50, uM) |
|------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 118        | 0,32                                  | 0,41                                 |
| 119        | 3,2                                   | 3,4                                  |

Solo los ejemplos anteriores que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Todos los ejemplos adicionales son solo para referencia.

## 5 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

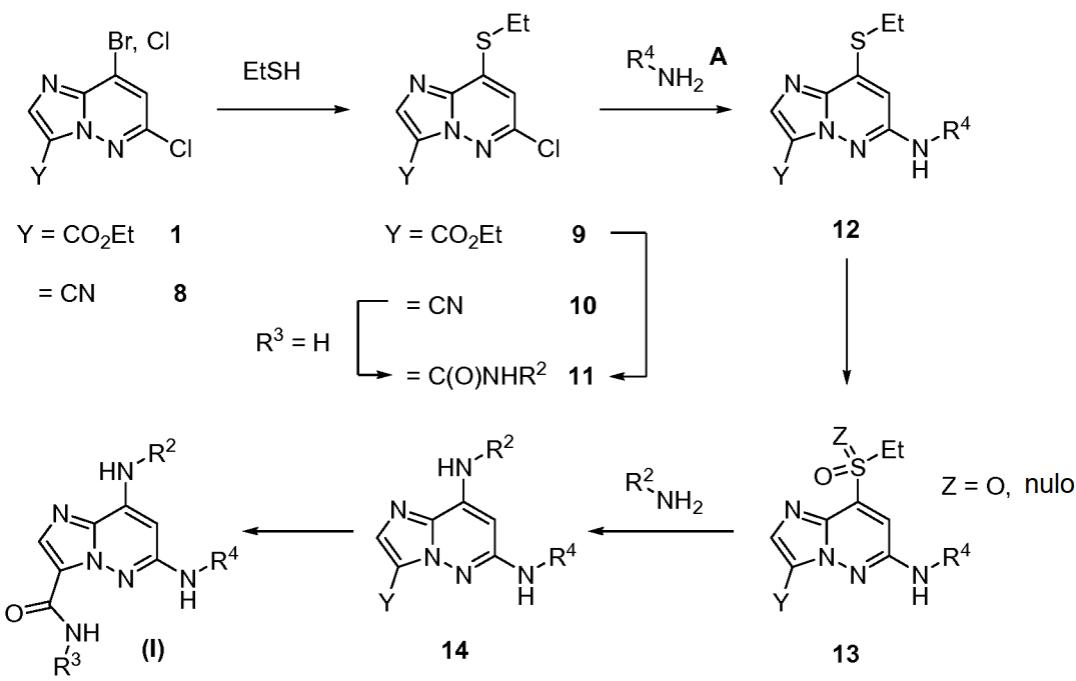
- Los compuestos de la presente invención y los compuestos de referencia pueden sintetizarse mediante cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica. Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa, dando el compuesto o los compuestos deseados.
- 10 Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de preparaciones y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. Varios de los compuestos descritos fueron quirales, algunos se prepararon como mezclas racémicas, mientras que otros se prepararon como un solo enantiómero. En cada caso, la preparación de los ejemplos homoquirales, o la preparación del enantiómero opuesto, puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas por un experto en la materia.
- 15 Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de 20 funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.
- 25

Esquema 1



Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1. El tratamiento de derivado de imidazopiridazina (1) (documento WO 2009/100375) con amina protegida con *p*-metoxibencilo ( $R^1NHPMB$ ) proporciona éster 2. Este último se hidroliza a ácido 3, que posteriormente se convierte en amida 4 mediante la reacción de acoplamiento convencional. La reacción de Buchwald de 4 con A, potenciada por catalizadores tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)/XantPhos y acetato de paladio (II)/BrettPhos, proporciona 5. La eliminación del grupo de protección PMB de 5 (HCl u otras condiciones que se sabe que efectúan la desprotección de las aminas protegidas con PMB) conduce a la formación del compuesto (I). Como alternativa, la reacción de Buchwald se puede realizar con 2 y A, dando lugar al producto intermedio 6, que luego se transforma en el compuesto (I) mediante hidrólisis, dando ácido 7, seguido de la formación de amida y la desprotección. De otro modo, el grupo PMB de 7 se puede eliminar (como con 5), dando un aminoácido 7b, que luego se puede tratar con amina  $R_2NH_2$  en condiciones de acoplamiento de enlace amida, dando (I).

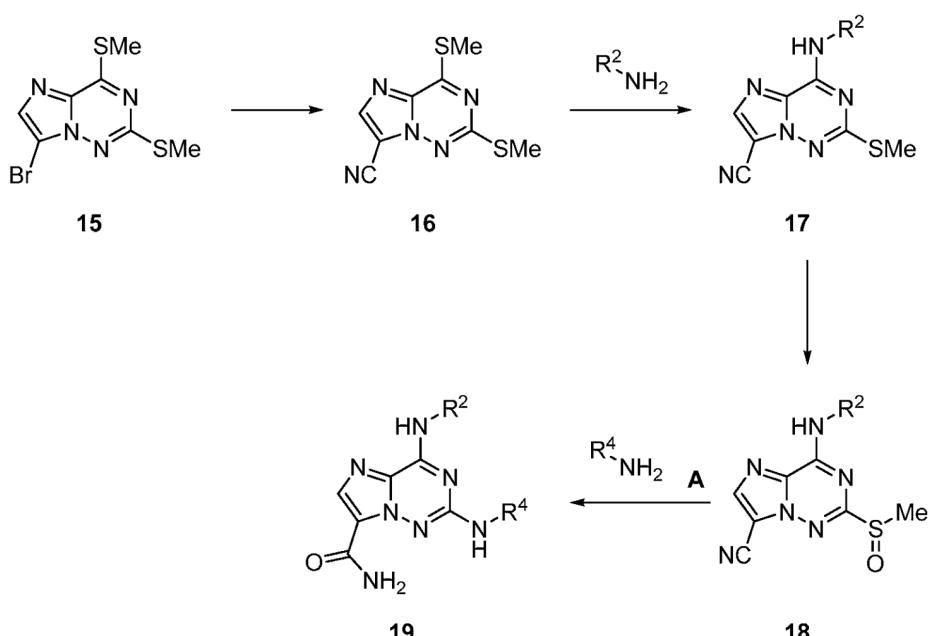
Esquema 2



Los compuestos con fórmula (I) también se pueden preparar de una manera en la que el grupo C8 se introduzca en el, o cerca del, final de la síntesis (Esquema 2). Esto se logra mediante la adición de etanol a 1 (o el compuesto ciano relacionado 8, documento WO2010/042699) en presencia de una base amina en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofuran. En esta etapa, se puede seguir con el compuesto más (hasta 12) o convertirse en la amida C3, ya sea por hidrólisis (a partir de 10) usando una base alcóxido, tal como hidróxido de potasio o litio, junto con peróxido de hidrógeno acuoso, o por saponificación (a partir de 9) al ácido correspondiente usando una base alcóxido acuosa y la posterior conversión en la amida. También es posible realizar estas conversiones en la posición C3 del producto intermedio 12 o en el penúltimo compuesto 14. El compuesto 12 se prepara mediante el acoplamiento con amina A como se ha descrito previamente en el Esquema 1. La oxidación de 12 en 13 se puede realizar usando ácido 3-cloroperbenzoico, y aunque puede resultar una mezcla del sulfóxido ( $Z = \text{nulo}$ ) y sulfona ( $Z = \text{O}$ ), ambas versiones de 13 son sustratos viables para el posterior desplazamiento. La adición de una amina básica o alifática se puede realizar simplemente combinándolas con 13, ya sea puro o con un disolvente aprótico polar, a una temperatura elevada. Las aminas no básicas tales como las anilinas deben combinarse con una base fuerte no nucleofílica, tal como el hidruro de sodio, en un disolvente anhídrido apropiado, y cabe señalar que, en este caso, el desplazamiento funciona solo si el sustituyente C3 está en forma de una amida. La conversión de Y en la amida para proporcionar (I) se puede realizar como se ha descrito anteriormente.

Esquema 3

35



El Esquema 3 ilustra la preparación de imidatriazinas (19). Se puede usar un acoplamiento de Negishi de 15 (documento WO 2008/116064) con cianuro de zinc en presencia de polvo de zinc y una fuente de paladio (tal como bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0)), proporcionando 16. La adición de una amina a 16 produce el desplazamiento regioselectivo de uno de los sulfuros de C8, proporcionando 17. La oxidación del sulfuro restante se puede realizar usando ácido 3-cloroperbenzoico para proporcionar el sulfóxido (18), que luego se combina con anilina (A) en presencia de 1-metil-2-pirrolidinona húmeda e hidruro de sodio, proporcionando el ligando diana 19.

10 Preparaciones

Las preparaciones expuestas a continuación son para la síntesis de reactivos que no se obtuvieron de fuentes comerciales y que se emplearon para la preparación de compuestos de fórmula I de la invención. Todos los compuestos quirales de las tablas y de los esquemas son racémicos salvo que se indique lo contrario.

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

20 Método de HPLC analítica empleado en la caracterización de los ejemplos

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

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

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

30 Visualización ultravioleta ("UV") a 220 nanómetros ("nm")  
 Columna: YMC S5 ODS Ballistic 4,6 x 50 mm  
 Caudal: 4 mililitros ("ml")/min  
 Disolvente A: 0,2% de ácido fosfórico, 90 % de agua, 10 % de metanol  
 Disolvente B: 0,2% de ácido fosfórico, 90 % de metanol, 10 % de agua

35 Método B:

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Columna:</b>                 | Phenomenex Luna C18(2), 4,6 x 50 mm x 5 um         |
| <b>Fase móvil:</b>              | (A) metanol:agua a 10:90; (B) metanol:agua a 90:10 |
| <b>Tampón:</b>                  | TFA al 0,1 %                                       |
| <b>Intervalo del gradiente:</b> | 0-100 % de B                                       |
| <b>Tiempo del gradiente:</b>    | 4 min  |
| <b>Caudal:</b>                  | 4 ml/min   |
| <b>Tiempo de análisis:</b>      | 5 min  |

**Detección:**

- Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+) (espectrometría de masas de ionización por electronebulización *Positive Electrospray Ionization Mass Spectrometry*)  
**Detector 3:** ELSD

5 Método C:

**Columna:** Waters SunFire C18, 4,6 x 50 mm x 5 um  
**Fase móvil:** (A) metanol:agua a 10:90; (B) metanol:agua a 90:10  
**Tampón:** TFA al 0,1 %  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 4 min  
**Caudal:** 4 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 5 min

**Detección:**

- Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+)  
**Detector 3:** ELSD

10 Método D:

**Columna:** Phenomenex Luna C18(2), 4,6 x 50 mm x 5 um  
**Fase móvil:** (A) metanol:agua a 10:90; (B) metanol:agua a 90:10  
**Tampón:** TFA al 0,1 %  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 4 min  
**Caudal:** 4 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 5 min

**Detección:**

- Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+)  
**Detector 3:** ELSD

15

Método E:

**Columna:** Waters Acquity UPLC (cromatografía líquida de ultra alta resolución, *Ultra-high Performance Liquid Chromatography*) BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm  
**Fase móvil:** (A) acetonitrilo:agua a 5:95; (B) acetonitrilo:agua a 95:5  
**Tampón:** acetato amónico 10 mM  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 3 min  
**Caudal:** 1,11 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 4 min

**Detección:**

20

- Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+)  
**Detector 3:** ELSD

Método F:

**Columna:** Waters Sunfire C18 (3,0 x 150 mm), 3,5 µm  
**Fase móvil:** (A) acetonitrilo:agua a 5:95; (B) acetonitrilo:agua a 95:5  
**Tampón:** TFA al 0,1 %  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B

**Tiempo del gradiente:** 12 min  
**Caudal:** 1 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 15 min  
**Detección:**  
**Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** UV a 254 nm

Método G:

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

5 **Detección:**

**Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+)  
**Detector 3:** ELSD

Método H:

**Columna:** (LC-MS [cromatografía de líquidos acoplada a la espectrometría de masas, *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*]) Ascentis Express C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 2,7 µm  
**Fase móvil:** (A) acetonitrilo:agua a 5:95; (B) acetonitrilo:agua a 95:5  
**Tampón:** acetato amónico 10 mM  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 4 min  
**Caudal:** 4 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 5 min

10 **Detección:**

**Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+)

Método I:

**Columna:** Waters Xbridge C18, 4,6 x 50 mm, partículas de 5 µm  
**Fase móvil:** (A) acetonitrilo:agua a 5:95; (B) acetonitrilo:agua a 95:5  
**Tampón:** NH<sub>4</sub>OAc 10 mM  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 4 min  
**Caudal:** 4 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 5 min

15

**Detección:**

**Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+)

Método J:

20

**Columna:** (LC-MS) BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm  
**Fase móvil:** (A) agua; (B) acetonitrilo  
**Tampón:** TFA al 0,05 %  
**Intervalo del gradiente:** 2 %-98 % de B (de 0 a 1 min); 98 % de B (hasta 1,5 min); 98 %-2 % de B (hasta 1,6 min)  
**Tiempo del gradiente:** 1,6 min  
**Caudal:** 0,8 ml/min

**Tiempo de análisis:** 2,2 min

**Detección:**

**Detector 1:** UV a 254 nm

**Detector 2:** MS (ESI+)

5 **Método K:**

**Columna:** (LC-MS) BEH C18, 3,0 x 50 mm, partículas de 1,7  $\mu$ m  
**Fase móvil:** (A) acetonitrilo:agua a 5:95; (B) acetonitrilo:agua a 95:5  
**Tampón:** acetato amónico 10 mM  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 1,8 min  
**Caudal:** 1,2 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 4 min

**Detección:**

**Detector 1:** UV a 220 nm

**Detector 2:** MS (ESI+)

10

**Método L:**

**Columna:** (LC-MS) Sunfire C18 2,1 x 30 mm, partículas de 2,5  $\mu$ m  
**Fase móvil:** (A) metanol:agua a 10:90; (B) metanol:agua a 90:10  
**Tampón:** TFA al 0,1 %  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 2 min  
**Caudal:** 1 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 3 min

**Detección:**

15

**Detector 1:** UV a 220 nm

**Detector 2:** MS (ESI+)

**Método M:**

**Columna:** (LC-MS) Sunfire C18 2,1 x 30 mm, partículas de 3,5  $\mu$ m  
**Fase móvil:** (A) metanol:agua a 10:90; (B) metanol:agua a 90:10  
**Tampón:** TFA al 0,1 %  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 4 min  
**Caudal:** 1 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 5 min

**Detección:**

20

**Detector 1:** UV a 220 nm

**Detector 2:** MS (ESI+)

**Método N:**

**Columna:** YMC ProC18 ODS, 4,6 x 50 mm  
**Fase móvil:** (A) MeOH:agua a 10:90; (B) MeOH:agua a 90:10  
**Tampón:** H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,2 %  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 4 min  
**Caudal:** 4 ml/min

**Tiempo de análisis:** 4 min  
**Detección:** 220 nm

Método O:

**Columna:** (LC-MS) Zorbax SB C18 (30 x 2,1 mm; 3,5  $\mu$ M  
**Fase móvil:** (A) tampón + acetonitrilo (98:2); (B) tampón + acetonitrilo (2:98)  
**Tampón:** Formiato de amonio 10 mM en agua (pH 4,5)  
**Intervalo del gradiente:** 6 %-100 % de B (de 0 a 1,5 min); 100 % de B (hasta 2,2 min) 100 %-6 % de B (hasta 2,6 min) 6 % de B (hasta 3 min)  
**Tiempo del gradiente:** 3 min  
**Caudal:** 1,5 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 3 min

5 **Detección:**

**Detector 1:** UV a 254 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+)

Método P:

**Columna:** (LC-MS) Ascentis Express C18, 5 x 2,1 mm, partículas de 2,7  $\mu$ m  
**Fase móvil:** (A) acetonitrilo:agua a 2:98; (B) acetonitrilo:agua a 98:2  
**Tampón:** formiato amónico 10 mM  
**Intervalo del gradiente:** 0-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 1,5 min  
**Caudal:** 1 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 4 min

10

**Detección:**

**Detector 1:** UV a 220 nm  
**Detector 2:** MS (ESI+)

Método Q:

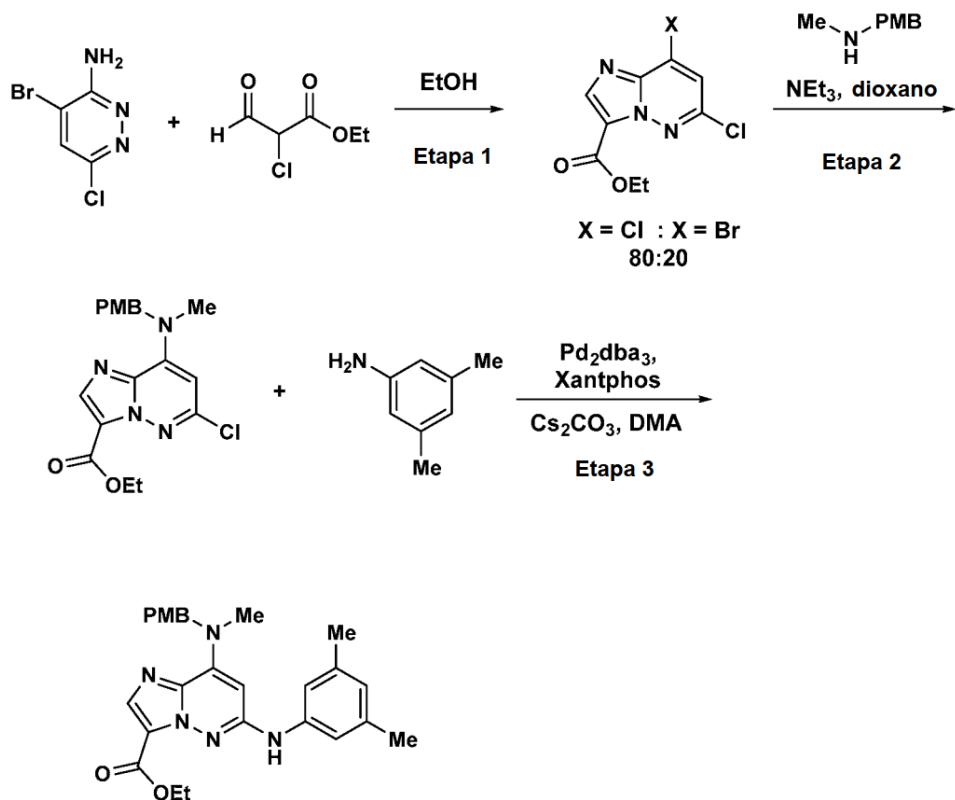
15

**Columna:** Waters Sunfire C18 (4,6 x 150 mm), 3,5  $\mu$ m  
**Fase móvil:** (A) acetonitrilo:agua a 5:95; (B) acetonitrilo:agua a 95:5  
**Tampón:** TFA al 0,1 %  
**Intervalo del gradiente:** 10-100 % de B  
**Tiempo del gradiente:** 12 min  
**Caudal:** 1 ml/min  
**Tiempo de análisis:** 15 min

**Detección:**

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

20 Preparación 1



## Etapa 1

- 5 A una solución de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (175 g, 840 mmol) en etanol (2 l), se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (202 g, 1343 mmol), y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. Se retiró el disolvente al vacío, y se diluyó el material residual con agua y diclorometano. Se pasó la mezcla bifásica a través de un lecho de celite y se separó la fracción filtrada en dos capas. Se separó la capa de diclorometano, y luego se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (salmuera), luego se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 20 % en éter de petróleo). Se secaron las fracciones de producto y luego se trituraron con *terc*-butiléter metílico al 10 % en éter de petróleo (500 ml). Se separó el producto por filtración y se enjuagó con éter de petróleo, proporcionando el producto (73 g, rendimiento del 33 %) en forma de una mezcla de las especies de bromo C8 y cloro C8 (-80:20), y la mezcla se usó como tal en las etapas posteriores (denominadas cloruro para simplificar).
- 10 15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Cloro:  $\delta$  8,37 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,47 (c,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). Bromo:  $\delta$  8,38 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,47 (c,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC, cloro: 1,04 min [O]; bromo: 1,07 [O]. Espectrometría de masas ("MS") (E $^+$ )  $m/z$ : 260 (cloro); 304 (bromo) ( $\text{MH}^+$ ).

## Etapa 2

- 20 Se calentó una solución de 8-cloro-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (7,35 g, 28,3 mmol), 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina (4,74 g, 31,4 mmol) y trietilamina (6,73 ml, 48,3 mmol) en dioxano (75 ml) en un baño de aceite a 90 °C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, proporcionando un lodo que se trituró con agua para proporcionar un sólido que se filtró, se enjuagó con agua y luego se recogió con diclorometano. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró, proporcionando el producto (8,95 g, rendimiento del 84 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,13 (s, 1H), 7,17 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,46 (c,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,74 - 1,58 (m, 1H), 1,44 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 1,04 min [J]. MS (E $^+$ )  $m/z$ : 375 ( $\text{MH}^+$ ).

## Etapa 3

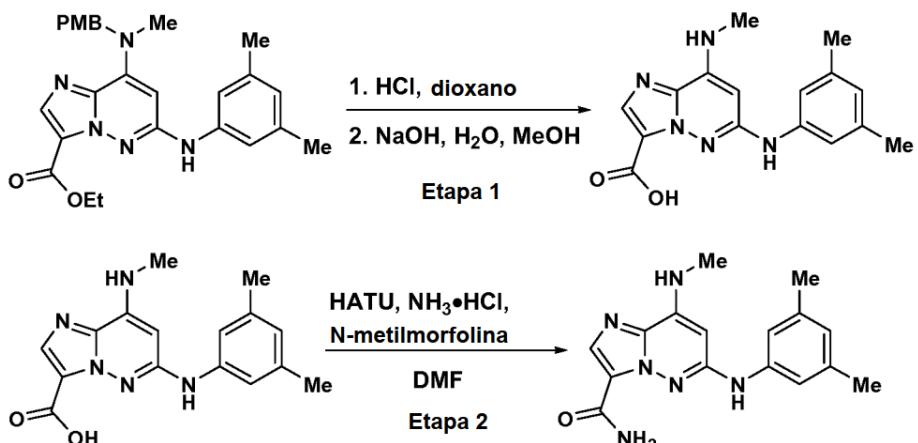
- 30 35 Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,67 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 10 ml) durante 15 minutos, y luego se añadió 3,5-dimetilanilina (0,647 g, 5,34 mmol) a la reacción, seguida de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , 489 mg, 0,534 mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 617 mg, 1,07 mmol) y carbonato de cesio ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 3,48 g, 10,67 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 100 °C durante 4 horas, tras lo que la

reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y agua. Se filtró la pasta y se separaron las capas de fracción filtrada, la capa orgánica se aclaró tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, proporcionando el producto bruto, que luego se purificó usando cromatografía automatizada, proporcionando el producto (710 mg, rendimiento del 58 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)

5  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,15 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (s, 2H), 6,84 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,45 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,31 (d,  $J$  = 0,4 Hz, 6H), 1,42 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 1,17 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 460 (MH $^+$ ).

**Ejemplo 1**

10



**Etapa 1**

15 A una solución de 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (710 mg, 1,545 mmol) en dioxano (2 ml), se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 3,86 ml, 15,45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y luego se concentró al vacío. Se añadió diclorometano y la solución se volvió a concentrar, y luego se añadió más diclorometano y la solución se concentró de nuevo (se repitió 5 veces). Luego, se disolvió el producto intermedio en metanol (5 ml) y se añadió hidróxido de sodio (1 M en agua, 3,09 ml, 3,09 mmol). Se agitó la reacción durante la noche, y luego se diluyó la reacción con agua y se eliminó el metanol al vacío. Se añadió ácido clorhídrico (1 M en agua) hasta que el pH midió ~3. Se extrajo el producto con acetato de etilo (dos veces) y luego una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, proporcionando el ácido bruto (480 mg, rendimiento del 90 %), que se usó sin purificación adicional. Tiempo de retención de LC 0,88 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 312 (MH $^+$ ).

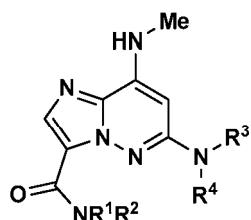
25

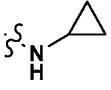
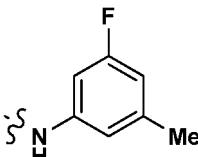
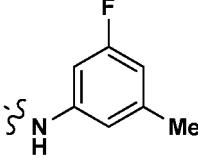
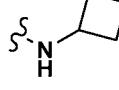
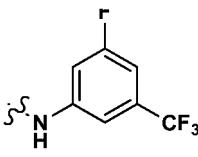
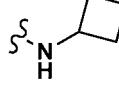
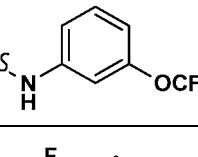
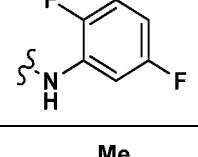
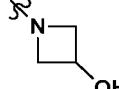
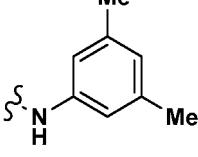
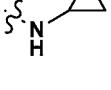
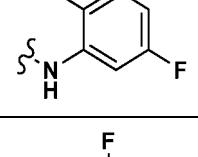
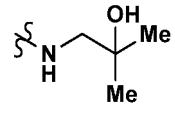
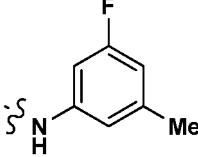
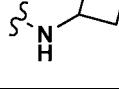
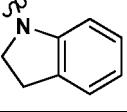
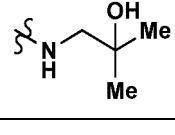
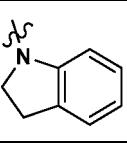
**Etapa 2**

30 A una solución de ácido 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (30 mg, 0,096 mmol) y cloruro de amonio (10,31 mg, 0,193 mmol) en dimetilformamida (DMF, 1 ml), se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 44,0 mg, 0,116 mmol) y 4-methylmorpholina (48,7 mg, 0,482 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. Despues, se filtró la reacción a través de un filtro de microporos, se diluyó con DMF y se purificó mediante LC preparativa, proporcionando el compuesto del título (6,7 mg, rendimiento del 9 %). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,34 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,87 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H). Tiempo de retención de LC 1,39 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 312 (MH $^+$ ).

35 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar al producto del Ejemplo 1. Solo los ejemplos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Todos los ejemplos adicionales son solo de referencia, por ejemplo, los Ejemplos 3, 5, 7, 10 u 11.

40



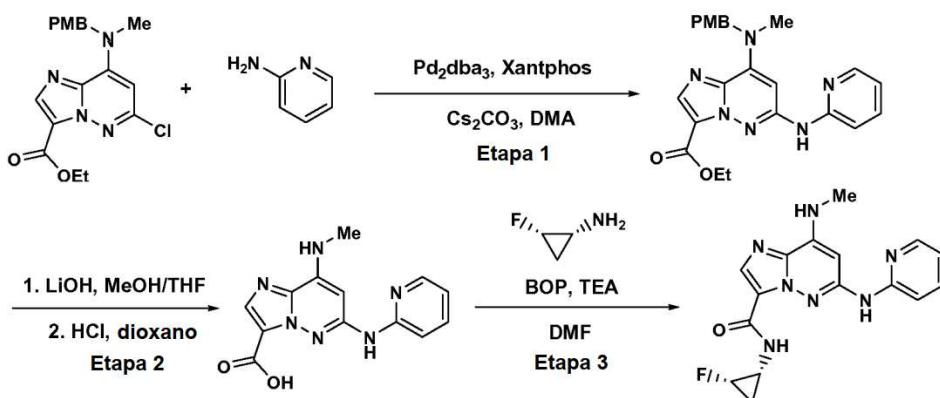
| Número de Ejemplo | NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>  | NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>  | Tr (min) [Método] | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|---|---|-------------------|------------------------|
| 2                 |    |    | 7,90 [F]          | 355                    |
| 3                 |    |    | 1,46 [E]          | 355                    |
| 4                 |    |    | 1,93 [E]          | 423                    |
| 5                 |    |   | 1,89 [E]          | 421                    |
| 6                 |  |  | 1,17 [E]          | 319                    |
| 7                 |  |  | 1,25 [E]          | 367                    |
| 8                 |  |  | 1,45 [E]          | 359                    |
| 9                 |  |  | 1,46 [E]          | 387                    |
| 10                |  |  | 1,91 [E]          | 363                    |
| 11                |  |  | 1,52 [E]          | 381                    |

(continuación)

| Número de Ejemplo | NR1R2 | NR3R4 | Tr (min) [Método] | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|-------|-------|-------------------|------------------------|
| 12                |       |       |                   |                        |
| 13                |       |       | 3,16 [M]          | 377                    |
| 14                |       |       | 2,93 [M]          | 409                    |
| 15                |       |       | 1,52 [E]          | 405                    |
| 16                |       |       | 2,29 [E]          | 419                    |
| 17                |       |       | 1,60 [E]          | 435                    |
| 18                |       |       | 1,53 [E]          | 423                    |
| 19                |       |       | 1,79 [M]          | 355                    |
| 20                |       |       | 0,80 [J]          | 395                    |

(continuación)

| Número de Ejemplo | NR1R2 | NR3R4 | Tr (min) [Método] | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|-------|-------|-------------------|------------------------|
| 21                |       |       | 2,18 [E]          | 427                    |

**Ejemplo 22 (solo para referencia)**

5

## Etapa 1

Se disolvió 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,534 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 5 ml) a temperatura ambiente con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 15 min. Se añadió piridin-2-amina (100 mg, 1,067 mmol) a la reacción, seguida de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (98 mg, 0,107 mmol), Xantphos (123 mg, 0,213 mmol) y carbonato de cesio (695 mg, 2,134 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 23 horas. Se filtró la reacción, luego se separó a sequedad a alto vacío, dando un aceite ámbar como producto bruto. Se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, obteniéndose 8-((4-metoxibencil)(metil)amino)-6-(piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (79 mg, 0,179 mmol, rendimiento del 33,5 %) de un aceite ámbar como producto. Tiempo de retención de LC 0,92 min [J]. MS (E+) *m/z*: 433 ( $\text{MH}^+$ ).

## Etapa 2

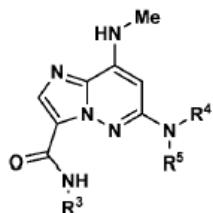
20 Se disolvió 8-((4-metoxibencil)(metil)amino)-6-(piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (75 mg, 0,173 mmol) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente con agitación, luego se añadió hidróxido de litio 0,5 M (LiOH, 0,694 ml, 0,347 mmol). Se calentó a 50 °C durante 2 horas. Había sólidos presentes. Tiempo de retención de LC 0,79 min [J]. MS (E+) *m/z*: 405 ( $\text{MH}^+$ ). Se concentró la mezcla de reacción al vacío, y el residuo se concentró dos veces en metanol para eliminar el agua residual. Se suspendió el residuo en cloruro de metileno, se trató la mezcla con ácido clorhídrico 4 N (HCl) en dioxano (0,434 ml, 1,734 mmol) a 25 °C con agitación durante una noche hasta que la reacción estuvo esencialmente completa. El procesamiento implicó separar la reacción 5 veces del cloruro de metileno, obteniéndose ácido 8-(metilamino)-6-(piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico, 2 HCl (50 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 72,6 %) de sólidos de color castaño como producto. Tiempo de retención de LC 0,52 min [J]. MS (E+) *m/z*: 285 ( $\text{MH}^+$ ).

30

## Etapa 3

35 Se mezclaron ácido 8-(metilamino)-6-(piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico, 2 HCl (15 mg, 0,042 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxy)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 20,43 mg, 0,046 mmol), trietilamina (0,018 ml, 0,126 mmol) y (1R,2S)-2-fluorocyclopropanamina, pTSA (10,38 mg, 0,042 mmol) en DMF (1 ml) a 25 °C con agitación. Tras 1 hora, la reacción se completó. La mezcla de reacción que contenía el producto se purificó con HPLC prep, proporcionando el compuesto del título (4,8 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 33,5 %). Tiempo de retención de LC 0,76 min [J]. MS (E+) *m/z*: 342 ( $\text{MH}^+$ ). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,24 - 6,19 (m, 1H), 4,83 - 4,63 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 1,23 (dtd, *J* = 14,7; 8,6; 6,2 Hz, 1H), 1,07-0,96 (m, 1H)

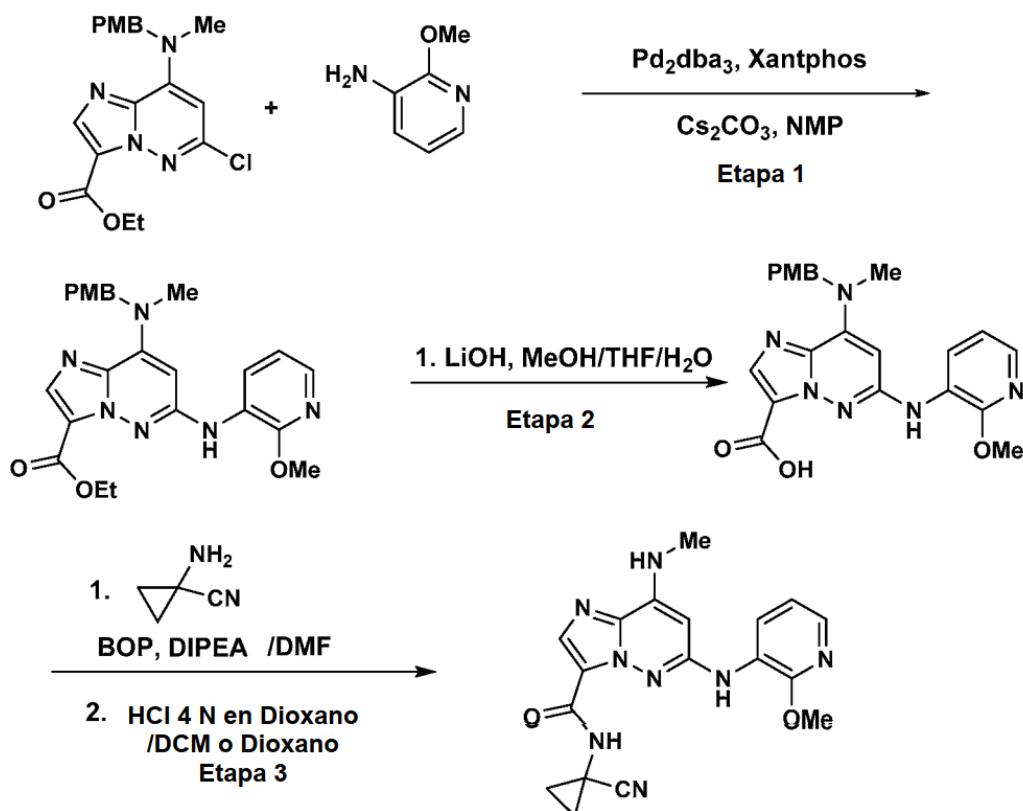
El siguiente ejemplo de referencia se preparó de una manera similar a la del producto del Ejemplo 22.



5

| Número de Ejemplo | NHR <sup>3</sup> | NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup> | Temperatura de reacción (°C)/tiempo(hora) para la Etapa 1 | Tr (min) [Método] | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|--------------------------------|---|-------------------|------------------------|
| 23                |                  |                                | 100/1   | 0,99[J]           | 509                    |

**Ejemplo 24 (solo para referencia)**



10

Etapa 1

Se calentó una mezcla agitada de 2-metoxipiridin-3-amina (0,149 g, 1,197 mmol), 2-metoxipiridin-3-amina (0,149 g, 1,197 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10,96 mg, 0,012 mmol), Xantphos (6,93 mg, 0,012 mmol) y carbonato de cesio (0,975 g, 2,99 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (NMP, 25 ml) a 125 °C durante dos horas. La LC-MS mostró la conversión

15

completa a la masa de producto deseada. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se filtró. la fracción filtrada se lavó con agua, se secó y se concentró. Se disolvió el residuo en 2 ml de HCl 4 M en 1,4-dioxano, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El concentrado se purificó usando LC preparativa de fase inversa. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron, dando el producto en forma de un sólido de color castaño (0,296 g, 0,640 mmol, rendimiento del 64,1 %). Tiempo de retención de LC 1,09 min [J]. MS (E+) *m/z*: 463 (MH<sup>+</sup>).

5

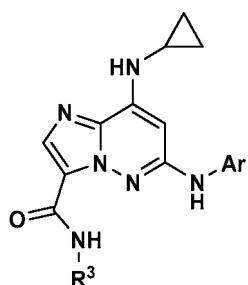
## Etapa 2

- 10 Se agitó una mezcla de 8-((4-metoxibencil)(metil)amino)-6-((2-metoxipiridin-3-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (0,280 g, 0,605 mmol) e hidróxido de litio (0,072 g, 3,03 mmol) en THF (11 ml), metanol (5,50 ml) y agua (5,00 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró hasta una solución de aproximadamente 2 ml, luego se acidificó hasta pH 3-4 con una solución 1 N de HCl, se agitó y se filtró. El sólido de color castaño resultante se secó al aire, dando el producto deseado (0,205 g, 0,472 mmol, rendimiento del 78 %).
- 15 Tiempo de retención de LC 0,92 min [J]. MS (E+) *m/z*: 435 (MH<sup>+</sup>).

## Etapa 3

- 20 Se disolvió ácido 8-((4-metoxibencil)(metil)amino)-6-((2-metoxipiridin-3-il)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (10 mg, 0,023 mmol) en 1,95 ml de DMF. Se añadieron 1-aminociclopropanocarbonitrilo (2,266 mg, 0,028 mmol), BOP (12,20 mg, 0,028 mmol) y DIPEA (0,012 ml, 0,069 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. Se sopló la muestra de reacción en la secadora de sobremesa Zymark a 45 °C durante 2 horas. Se disolvió la reacción bruta en DCM (0,5 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (150  $\mu$ l) a la misma. La reacción se agitó a temperatura ambiente. Se observó el producto deseado. Se colocó la muestra de reacción en el SpeedVac para secarla durante 2 horas a 45 °C. La muestra bruta con un volumen final de 1,8 ml en DMF se purificó con HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (2,3 mg, 6,08  $\mu$ mol, rendimiento del 30,8 %). Tiempo de retención de LC 1,18 min. MS (E+) *m/z*: 379 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,21 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 - 8,09 (m, 1H), 8,03 - 7,78 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,3; 4,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,78 - 1,30 (m, 2H), 1,33 - 0,86 (m, 2H)
- 25

- 30 Los siguientes ejemplos (de los cuales solo aquellos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención, y todos los ejemplos adicionales solo como referencia, Por ejemplo, los Ejemplos 26 y 28) se prepararon de manera similar al producto del Ejemplo 24.

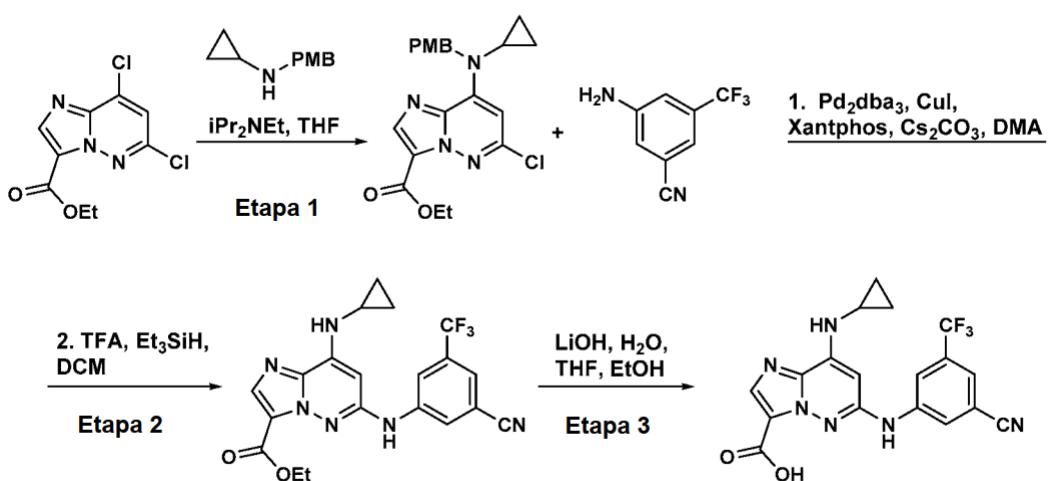


35

| Número de Ejemplo | NHR <sup>3</sup> | NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup> | Temperatura de reacción (°C)/tiempo(hora) para la Etapa 1 | Tr (min) [Método] | <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|--------------------------------|---|-------------------|-------------------------------|
| 25                |                  |                                | 125/2   |                   | 358                           |
| 26                |                  |                                | 125/2   |                   | 360                           |
| 27                |                  |                                | 125/2   |                   | 368                           |

(continuación)

| Número de Ejemplo | NHR3 | NR4R5 | Temperatura de reacción (°C)/tiempo(hora) para la Etapa 1 | Tr (min) [Método] | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------|-------|---|-------------------|------------------------|
| 28                |      |       | 125/2   |                   | 434                    |
| 29                |      |       | 125/2   |                   | 408                    |
| 30                |      |       | 125/2   | 0,71[J]           | 394                    |
| 31                |      |       | 125/2   |                   | 422                    |
| 32                |      |       | 125/2   | 0,70[J]           | 408                    |

Preparación 2

5

## Etapa 1

Una solución de 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 15,38 mmol), N-(4-metoxibencil)ciclopropanamina (4,09 g, 23,07 mmol) y diisopropiletilamina (5,37 ml, 30,8 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 5 ml) se calentó a reflujo a 70 °C durante una noche. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (25-30 % acetato de etilo: éter de petróleo), proporcionando 6-cloro-8-(ciclopropil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (4,3 g, rendimiento del 56 %). RMN de

<sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,14 (1H, s), 7,05-7,07 (1H, m), 7,02-7,05 (1H, m), 6,76-6,79 (1H, m), 6,74-6,76 (1H, m), 6,60 (1H, s), 5,61 (2H, s), 4,43 (2H, c, *J* = 7,22 Hz), 3,75 (3H, s), 2,45-2,54 (1H, m), 1,41 (3H, t, *J* = 7,05 Hz), 0,96-1,04 (2H, m), 0,76-0,84 (2 H, m). Tiempo de retención de LC 2,22 min [O]. MS (E+) *m/z*: 401 (MH<sup>+</sup>).

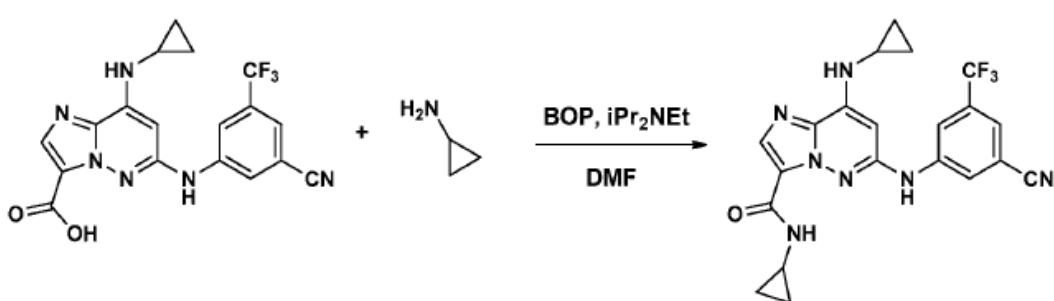
## 5 Etapa 2

Se purgó una solución de 6-cloro-8-(ciclopropil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,0 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 4 ml) con nitrógeno durante 10 minutos, momento en el que se añadieron 3-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo (371 mg, 2,00 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (91 mg, 0,10 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), carbonato de cesio (1300 mg, 3,99 mmol) y yoduro de cobre (I) (38,0 mg, 0,200 mmol). El tubo se cerró herméticamente y después se calentó hasta 125 °C, tras una hora, se filtró la reacción a través de celite, eluyendo con acetato de etilo y el acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. A continuación, se purificó el producto bruto mediante cromatografía automática. Se concentraron las fracciones recogidas y luego se suspendieron en diclorometano (4 ml), después se añadieron trietilsilano (1,59 ml, 9,98 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA, 2 ml), y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente al vacío, y se purificó el producto bruto usando cromatografía automatizada (25-30 % de acetato de etilo:éter de petróleo), proporcionando 6-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenilamino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (200 mg, rendimiento del 47 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,41 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,36 (t, J=7,0 Hz, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

### Etapa 3

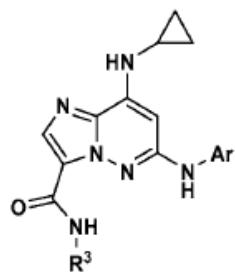
25 A una solución de 6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,581 mmol) en etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (THF, 3 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio (139 mg, 5,81 mmol) en agua (3 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante tres horas y luego se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío. Se añadió ácido clorhídrico (1,5 M, acuoso) para ajustar el pH a ~2, dando como lugar a un precipitado. Se recogió el precipitado mediante filtración y luego se purificó usando LC preparativa, proporcionando ácido 6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (100 mg, rendimiento del 43 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  12,88 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,58 (dd,  $J$  = 5,6; 3,4 Hz, 1H), 0,89 - 0,75 (m, 2H), 0,74 - 0,59 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 2,02 min [O]. MS (E $+$ )  $m/z$ : 403 (M $^+$ ).

### Ejemplo 33



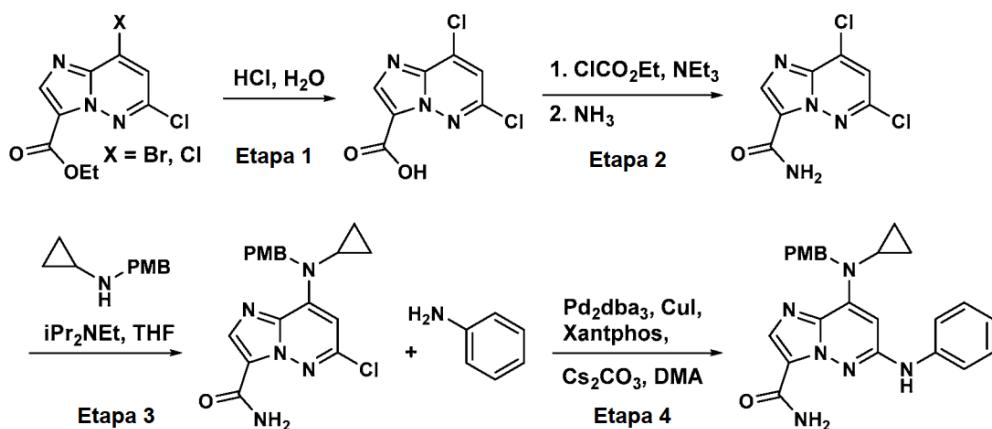
40 A una solución de ácido 6-((3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)amino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (10 mg, 0,025 mmol) y ciclopropanamina (2,84 mg, 0,050 mmol) en dimetilformamida (DMF, 1 ml), se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilox)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 16,5 mg, 0,037 mmol) y diisopropiletilamina (10,85  $\mu$ l, 0,062 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y luego se añadieron agua y acetato de etilo. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó usando LC preparativa, proporcionando el compuesto del título (4,0 mg, rendimiento del 36 %). RMN de  $^1$ H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,81 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,81 (m, 4H), 0,73 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 2,13 min [O]. MS (E<sup>+</sup>) *m/z*: 442 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del producto del Ejemplo 33.



| Número de Ejemplo | 3 NHR <sup>3</sup> | Ar | Tr (min) [Método] | <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|--------------------|----|-------------------|-------------------------------|
| 34                |                    |    | 8,43 [F]          | 402                           |
| 35                |                    |    | 2,04 [H]          | 446                           |
| 36                |                    |    | 2,36 [H]          | 430                           |
| 37                |                    |    | 2,62 [A]          | 341                           |
| 38                |                    |    | 0,88 [J]          | 381                           |
| 44                |                    |    | 2,04 [P]          | 417                           |

Preparación 3



## Etapa 1

- 5 Se cargó una mezcla de 8-cloro-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo y 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (150 g, aproximadamente 577 mmol) en un matraz de varios tubos de 5 l dotado de un condensador, y se añadió ácido clorhídrico (6 M en agua, 2,5 l). Se calentó la reacción hasta 100 °C durante 16 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, dando lugar a la precipitación del producto. El producto se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua (95 g, rendimiento del 71 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,42 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).
- 10

## Etapa 2

- 15 Se enfrió una solución de ácido 8-cloro-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (180 g, 776 mmol) y trietilamina (151 ml, 1085 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 1,8 l) hasta 0 °C. A continuación, se añadió cloroformato de etilo (118 g, 1085 mmol) en 400 ml de THF lentamente a la mezcla de reacción. Una vez que se completó la adición, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. En un matraz separado, se burbujeó amoníaco a través de THF enfriado (-30 °C) (1,2 l) durante 30 minutos, esta solución se añadió luego gradualmente a la solución de cloruro de ácido a 0 °C, una vez que se completó la adición, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró, se suspendió y se agitó con agua (800 ml), y luego se filtró, aclarando con agua. El sólido se secó al aire y se recogió (160 g, rendimiento del 90 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H).
- 20

## Etapa 3

- 25 Se disolvieron 6,8-dicloroimidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (2,5 g, 10,9 mmol), N-(4-metoxibencil)ciclopropanamina (3,36 g, 18,98 mmol) y diisopropiletilamina (4,42 ml, 25,3 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 100 ml), y luego se sometieron a refljo durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío, y se recogió el producto bruto en cloroformo y se purificó mediante cromatografía, proporcionando el producto (2,6 g, rendimiento del 64 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8,10 (1H, s), 7,96 (2H, s), 7,11 (2H, d,  $J$  = 8,56 Hz), 6,83 (2H, d,  $J$  = 8,81 Hz), 6,73 (1H, s), 5,65 (2H, s), 3,68 (3H, s), 2,55-2,63 (1H, m), 0,93-1,03 (2H, m), 0,76-0,84 (2H, m).

## Etapa 4

- 35 A una solución de 6-cloro-8-(ciclopropil(4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (125 mg, 0,337 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 1 ml) en un tubo a presión purgado con nitrógeno, se añadieron Xantphos (38,7 mg, 0,067 mmol), yoduro de cobre (I) (31,8 mg, 0,167 mmol), carbonato de cesio (436 mg, 1,337 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30,6 mg, 0,033 mmol). Se purgó de nuevo la reacción con nitrógeno (5 minutos) y luego se añadió anilina (62,3 mg, 0,669 mmol). La reacción se purgó una vez más con nitrógeno, y luego se cerró herméticamente y se calentó a 125 °C durante 45 minutos. La reacción se filtró a través de Celite, aclarando con acetato de etilo. Se concentró la fracción filtrada, y después se diluyó con agua y acetato de etilo, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron usando cromatografía automatizada, proporcionando el compuesto del título (40 mg, pureza del 64 % según la LCMS, rendimiento del 18 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de LC 1,96 min [P]. MS (E<sup>+</sup>)  $m/z$ : 429 (MH<sup>+</sup>).
- 40
- 45

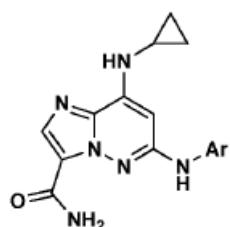
## Ejemplo 45



5 A una solución de 8-(ciclopropil(4-metoxibencil)amino)-6-(fenilamino) imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (40 mg, pureza del 64 %, 0,060 mmol) en diclorometano (DCM, 1 ml) a temperatura ambiente, se añadieron trietilsilano (109 mg, 0,934 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA, 0,3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto usando LC preparativa, dando el compuesto del título que se aisló en forma de la sal TFA (6,7 mg, rendimiento del 26 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,46 (dd,  $J$  = 8,6; 1,0 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,00 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,68 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 7,68 min [Q].

10 10 MS (E+)  $m/z$ : 309 ( $\text{MH}^+$ ).

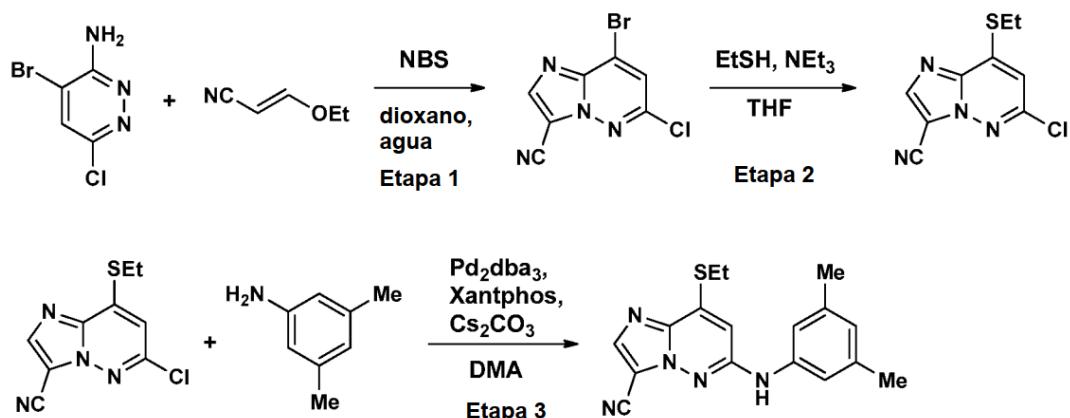
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del producto del Ejemplo 45.

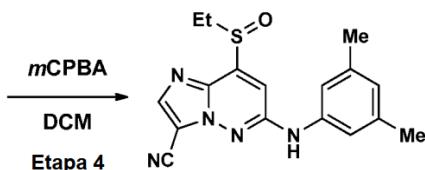


15

| Número de Ejemplo | Ar | Tr (min) [Método] | $m/z$ [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] |
|-------------------|----|-------------------|---------------------------------|
| 46                |    | 8,96 [Q]          | 337                             |
| 47                |    | 8,24 [Q]          | 327                             |

#### Preparación 4





## Etapa 1

- 5 A una solución de 3-ethoxiacrilonitriло (4,94 ml, 48,0 mmol) en dioxano (50 ml), se añadió agua (50 ml). Se enfrió la solución hasta -10 °C y luego se añadió N-bromosuccinamida (NBS, 9,39 g, 52,8 mmol). Se agitó la reacción a -10 °C durante 2 horas, y luego se añadió 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (10 g, 48,0 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y después se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante una noche. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y luego se inactivó con solución (acuosa) saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía automatizada, dando el producto (3,1 g, 25 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,63 (s, 1H). Tiempo de retención de LC 0,80 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 259 (MH $^+$ ).
- 10 10 A una suspensión de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (6,1 g, 23,69 mmol) en tetrahidrofurano (39,5 ml), se añadió trietilamina (33,0 ml, 237 mmol) seguida de etanotiol (2,103 ml, 28,4 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50 °C durante 10 minutos, y luego se concentró. Se suspendió el producto bruto en hexanos, y luego se filtró, se recogió el polvo, y después se sometió a ultrasonidos en etilo y se filtró, aclarando con acetato de etilo. Se concentró la fracción filtrada y se purificó mediante cromatografía automatizada, proporcionando el producto (5,56 g, rendimiento del 96 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,19 (c,  $J$ =7,5 Hz, 2H), 1,53 (t,  $J$ =7,5 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 0,90 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 239 (MH $^+$ ).

## Etapa 2

- 15 A una suspensión de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (6,1 g, 23,69 mmol) en tetrahidrofurano (39,5 ml), se añadió trietilamina (33,0 ml, 237 mmol) seguida de etanotiol (2,103 ml, 28,4 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50 °C durante 10 minutos, y luego se concentró. Se suspendió el producto bruto en hexanos, y luego se filtró, se recogió el polvo, y después se sometió a ultrasonidos en etilo y se filtró, aclarando con acetato de etilo. Se concentró la fracción filtrada y se purificó mediante cromatografía automatizada, proporcionando el producto (5,56 g, rendimiento del 96 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,19 (c,  $J$ =7,5 Hz, 2H), 1,53 (t,  $J$ =7,5 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 0,90 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 239 (MH $^+$ ).

## Etapa 3

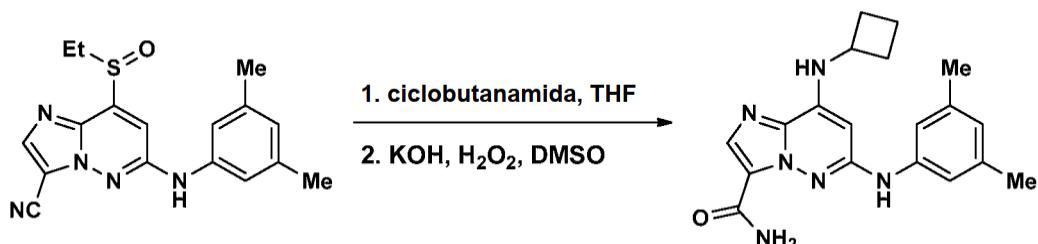
- 20 A una solución purgada con nitrógeno de 6-cloro-8-(etiltio)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (3,16 g, 13,24 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 65 ml), se añadió 3,5-dimetilanilina (3,30 ml, 26,5 mmol), seguida de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (2,425 g, 2,65 mmol), carbonato de cesio (17,25 g, 53,0 mmol) y Xantphos (3,06 g, 5,30 mmol) en una sola porción. Se vació el recipiente de reacción y se volvió a llenar con nitrógeno (x3), se cerró herméticamente y luego se calentó hasta 125 °C durante 90 minutos. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de celite, eluyendo con acetato de etilo. Se lavó tres veces la capa de acetato de etilo con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y luego se purificó usando cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto (2,9 g, rendimiento del 61 %). Tiempo de retención de LC 1,01 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 324 (MH $^+$ ).

## Etapa 4

- 25 A una solución de 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-(etiltio)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (1,187 g, 3,67 mmol) en diclorometano (36,7 ml), se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA, 75 % en peso, 1,056 g, 4,59 mmol). Se agitó la reacción durante 20 minutos y luego se concentró, se suspendió el producto bruto en acetato de etilo y se filtró, aclarando con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título racémico (762 mg, rendimiento del 55 %). Tiempo de retención de LC 0,94 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 340 (MH $^+$ ).

## Ejemplo 48

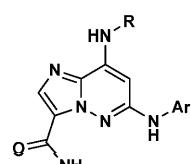
45



- 50 A una solución de 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-(ethilsulfurinyl)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (7 mg, 0,021 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 ml), se añadió ciclobutanamina (0,075 ml, 0,884 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 85 °C durante una noche. Se concentró la reacción, y luego se disolvió el producto intermedio en dimetilsulfóxido (DMSO, 0,20 ml) e hidróxido de potasio (5 M en agua, 0,044 ml, 0,22 mmol) y peróxido de hidrógeno

(33 %, 0,041 ml, 0,44 mmol). Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 14 minutos y luego se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico (acuoso) 1 M. Se recogió el sólido resultante por filtración, se disolvió en metanol y se purificó usando LC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de trifluoroacetato (2,2 mg, rendimiento del 11 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,08 (s a, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,12 (quin,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 2,54 (dd,  $J$  = 11,4; 4,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,21 - 2,03 (m, 2H), 2,02 - 1,82 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 0,85 min [J]. MS (E<sup>+</sup>)  $m/z$ : 351 (MH<sup>+</sup>).

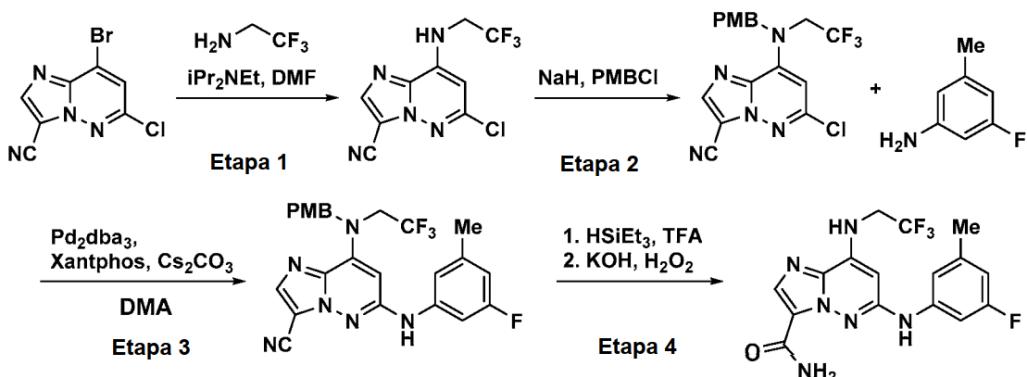
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del producto del Ejemplo 48. Solo los ejemplos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Todos los ejemplos adicionales son solo 5 de referencia, por ejemplo, los Ejemplos 50-52,56 o 58.



| Número de Ejemplo | R | Ar | Tr (min) [Método] | $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|---|----|-------------------|--------------------------|
| 49                |   |    | 3,06 [I]          | 365                      |
| 50                |   |    | 1,93 [I]          | 382                      |
| 51                |   |    | 1,68 [E]          | 351                      |
| 52                |   |    | 1,15 [G]          | 341                      |
| 53                |   |    | 1,66 [G]          | 353                      |
| 54                |   |    | 1,54 [G]          | 339                      |
| 55                |   |    | 1,95 [E]          | 367                      |
| 56                |   |    | 1,34 [G]          | 355                      |

(continuación)

| Número de Ejemplo | R | Ar | Tr (min) [Método] | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|---|----|-------------------|------------------------|
| 58                |   |    | 1,25 [E]          | 368                    |

**Ejemplo 59 (solo para referencia)**

5

## Etapa 1

A una solución de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (de la Preparación 4, 1 g, 3,89 mmol) en dimetilformamida (5 ml), se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (0,5 ml, 6,28 mmol), el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 85 °C durante una noche. Se añadió agua a la reacción, dando lugar a la reacción del producto, se retiró el polvo por filtración, se aclaró con agua y metanol, y se secó, proporcionando el producto (950 mg, rendimiento del 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,34 (s a, 2H). Tiempo de retención de LC 0,86 min [J]. MS (E+) m/z: 276 (MH<sup>+</sup>).

15 Etapa 2

A 6-cloro-8-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (0,5 g, 1,814 mmol) en dimetilformamida (16 ml) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio (60 % en peso, 0,167 g, 4,17 mmol), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,517 ml, 3,81 mmol). Tras 10 minutos, se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Despues, se purificó el producto bruto usando cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc a 4:1), proporcionando el producto (307 mg, rendimiento del 43 %). Tiempo de retención de LC 1,07 min [J]. MS (E+) m/z: 396 (MH<sup>+</sup>).

25

## Etapa 3

Se disolvió 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (40 mg, 0,101 mmol) en dimetilacetamida (0,9 ml). Se purgó el recipiente con nitrógeno durante 15 minutos, y luego se añadieron 3-fluoro-5-metilanilina (25,3 mg, 0,202 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,26 mg, 10,11 µmol), Xantphos (11,70 mg, 0,020 mmol) y carbonato de cesio (132 mg, 0,404 mmol). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción, y se calentó a 125 °C durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la solución con agua tres veces, y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. Se filtró la pasta y se concentró, proporcionando un producto bruto, que luego se purificó usando cromatografía automatizada, proporcionando el producto intermedio (22 mg, rendimiento del 46 %). Tiempo de retención de LC 1,14 min [J]. MS (E+) m/z: 485 (MH<sup>+</sup>).

## Etapa 4

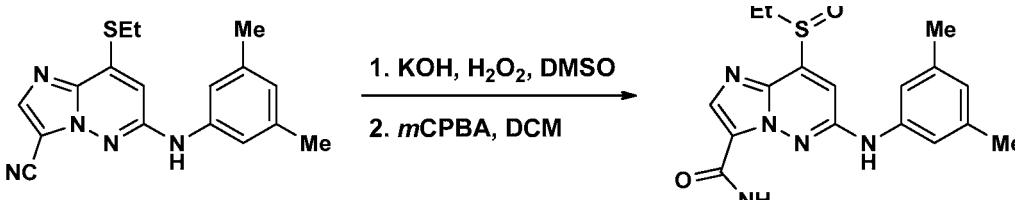
40 A una solución de 6-((3-fluoro-5-metilfenil)amino)-8-((4-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroethyl)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (20 mg, 0,041 mmol) en diclorometano (1 ml), se añadieron trietilsilano (0,066 ml, 0,413 mmol) y luego ácido trifluoroacético (1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se eliminaron los disolventes bajo una corriente de nitrógeno. Se disolvió el producto intermedio bruto en dimetilsulfóxido (0,3 ml), y

se añadió hidróxido de potasio (solución 5 M en agua, 0,082 ml, 0,410 mmol), seguido de la adición lenta de peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 0,084 ml, 0,820 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta que se completó, y luego se añadió ácido clorhídrico 1 M, y se recogió el precipitado resultante por filtración y después se purificó usando HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal TFA (8,8 mg, rendimiento del 42 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 6,62 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,15 (c,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). Tiempo de retención de LC 0,82 min [J]. MS (E<sup>+</sup>)  $m/z$ : 383 (MH<sup>+</sup>).

5

Preparación 5

10



A una solución de 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-(etiltio)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (0,9 g, 2,78 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO, 16 ml), se añadió hidróxido de potasio (5 M en agua, 2,78 ml, 13,91 mmol) seguido de la adición lenta de peróxido de hidrógeno (33 %, 2,84 ml, 27,8 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se inactivó con ácido clorhídrico (solución acuosa 1 M). Se suspendió el precipitado resultante en diclorometano y se concentró al vacío, después se concentró el sólido resultante en tolueno y, de nuevo, después en diclorometano. Se disolvió el producto intermedio en diclorometano (250 ml) y ácido 3-cloroperbenzoico (75 %, 0,624 g, 3,52 mmol). Se agitó la reacción durante 20 minutos y luego se concentró, se trituró el producto bruto con acetato de etilo y se filtró, aclarando con acetato de etilo. Se recogió el producto en forma de un polvo de color amarillo (668 mg, rendimiento del 64 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,79 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,50 (dd,  $J$  = 13,9; 7,3 Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J$  = 14,0; 7,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,12 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 0,74 min [J]. MS (E<sup>+</sup>)  $m/z$ : 358 (MH<sup>+</sup>).

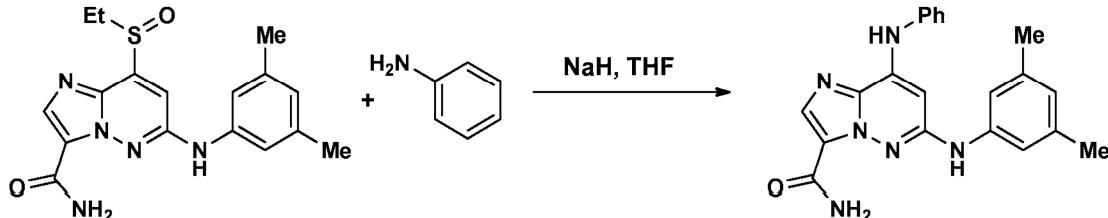
15

15 A una solución de 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-(etiltio)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (0,9 g, 2,78 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO, 16 ml), se añadió hidróxido de potasio (5 M en agua, 2,78 ml, 13,91 mmol) seguido de la adición lenta de peróxido de hidrógeno (33 %, 2,84 ml, 27,8 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se inactivó con ácido clorhídrico (solución acuosa 1 M). Se suspendió el precipitado resultante en diclorometano y se concentró al vacío, después se concentró el sólido resultante en tolueno y, de nuevo, después en diclorometano. Se disolvió el producto intermedio en diclorometano (250 ml) y ácido 3-cloroperbenzoico (75 %, 0,624 g, 3,52 mmol). Se agitó la reacción durante 20 minutos y luego se concentró, se trituró el producto bruto con acetato de etilo y se filtró, aclarando con acetato de etilo. Se recogió el producto en forma de un polvo de color amarillo (668 mg, rendimiento del 64 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,79 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,50 (dd,  $J$  = 13,9; 7,3 Hz, 1H), 3,26 (dd,  $J$  = 14,0; 7,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,12 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 0,74 min [J]. MS (E<sup>+</sup>)  $m/z$ : 358 (MH<sup>+</sup>).

20

**Ejemplo 60 2. (solo para referencia)**

25

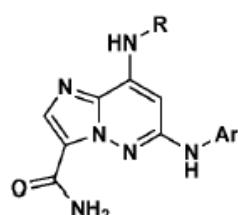


A una suspensión de 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-(etilsulfurinil)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (10 mg, 0,028 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 ml), se añadió anilina (0,038 ml, 0,420 mmol), y se purgó el recipiente con aire usando una corriente de nitrógeno. a continuación, se añadió hidruro de sodio (60 %, 11,19 mg, 0,280 mmol), y la reacción se calentó a 75 °C. Después de 30 minutos, se retiró el disolvente al vacío y el producto se purificó usando LC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato (5,5 mg, rendimiento del 38 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  8,63 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,73 (s a, 1H), 2,32 (s, 6H). Tiempo de retención de LC 0,91 min [J]. MS (E<sup>+</sup>)  $m/z$ : 373 (MH<sup>+</sup>).

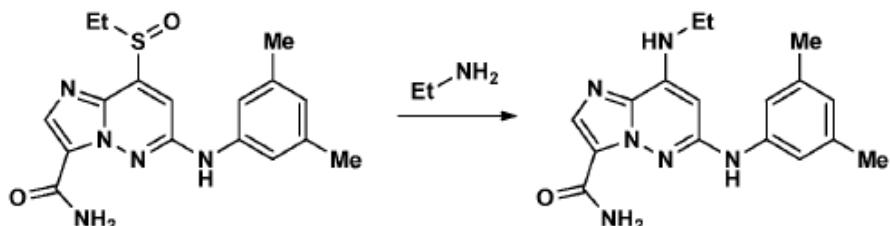
30

35

Los siguientes ejemplos de referencia se prepararon de una manera similar a la del producto del Ejemplo 60.



| Número de Ejemplo | R | Ar | Tr (min) [Método] | <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|---|----|-------------------|-------------------------------|
| 61                |   |    |                   |                               |
| 62                |   |    | 1,59 [E]          | 391                           |
| 63                |   |    |                   |                               |
| 64                |   |    |                   |                               |

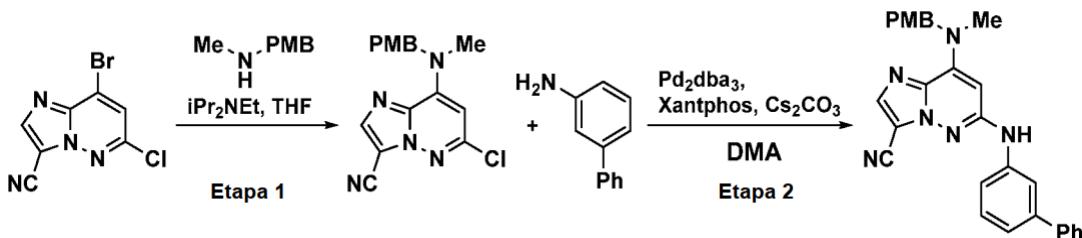
**Ejemplo 65**

5

A un vial de 2,54 g (2 dracmas), se añadió 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-(etilsulfonil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (15 mg, 0,042 mmol) junto con metanol anhídrido (1 ml). Se burbujeó etanamina gaseosa a través del recipiente durante varios minutos, a continuación, se tapó el vial y se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se disolvió el material bruto en dimetilformamida y se purificó usando LC preparativa, dando el compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,57 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 1,79 min [J]. MS (E+) *m/z*: 325 (MH<sup>+</sup>).

Preparación 6

15

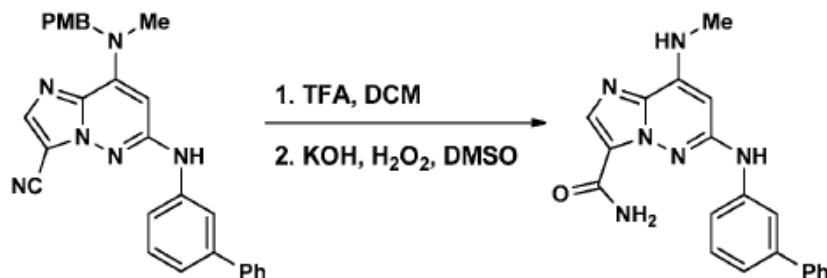
**Etapa 1**

20 Se calentó una solución de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (2,82 g, 13,23 mmol), 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina (2,00 g, 13,23 mmol) y diisopropiletilamina (4,62 ml, 26,5 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) hasta 60 °C durante 3 horas, y luego se concentró a sequedad. Se trituró el producto bruto con metanol y se filtró aclarando con metanol. Se secó el sólido y se extrajo tal cual (3,85 g, rendimiento del 89 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,99 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,93 - 6,82 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,45 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,20 (s a, 3H). Tiempo de retención de LC 1,05 min [J]. MS (E+) *m/z*: 328 (MH<sup>+</sup>).

## Etapa 2

- 5 Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (75 mg, 0,229 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 2 ml) durante 15 minutos, y luego se añadió [1,1'-bifenil]-3-amina (77 mg, 0,458 mmol), seguido de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (41,9 mg, 0,046 mmol), Xantphos (53,0 mg, 0,092 mmol) y carbonato de cesio (298 mg, 0,915 mmol). Se cerró el recipiente de reacción herméticamente y se calentó hasta 125 °C durante 2 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y agua. Se filtró la suspensión y se separaron las capas de fracción filtrada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó usando cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto de acoplamiento (90 mg, 77 % de rendimiento). Tiempo de retención de LC 1,17 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 461 (MH $^+$ ).
- 10

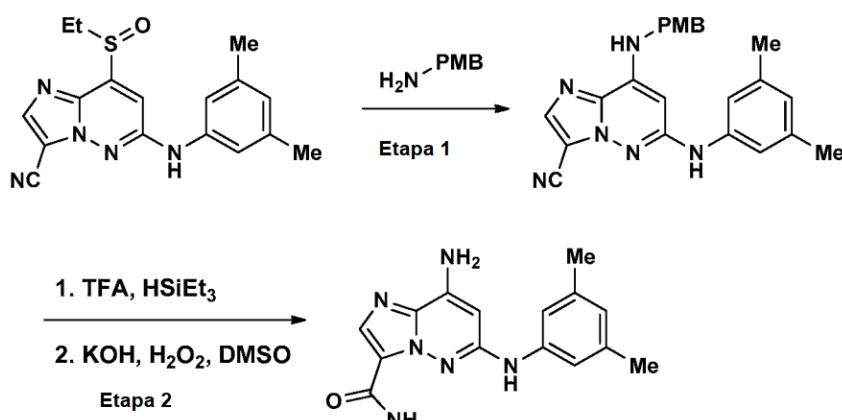
## Ejemplo 66



15

- A una solución de 6-((1,1'-biphenyl)-3-ylamino)-8-((4-methoxybencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (90 mg, 0,195 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 0,376 ml, 4,89 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se separó el disolvente, dejando el producto intermedio bruto, así como material de partida sin reaccionar en forma de las presuntas sales de TFA. Se disolvió este material en dimetilsulfóxido (0,5 ml), y se añadió hidróxido de potasio (5 M en agua, 0,154 ml, 0,770 mmol), seguido de peróxido de hidrógeno (33 %, 0,047 ml, 1,540 mmol). Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió ácido clorhídrico (4 gotas, 1 M en agua) para inactivar el peróxido. El producto bruto se purificó usando LC preparativa, proporcionando el compuesto del título (6,0 mg, rendimiento del 9 %). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,20 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 4H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,27 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 3H). Tiempo de retención de LC 1,57 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 359 (MH $^+$ ).
- 20
- 25

## Ejemplo 67



30

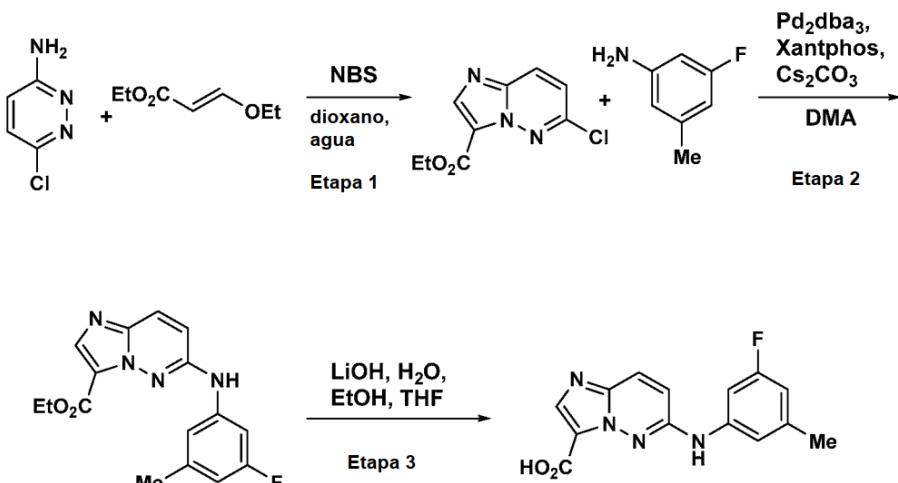
## Etapa 1

- 35 Se combinó 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-(etilsulfuril)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (0,033 g, 0,097 mmol) con (4-metoxifenil)metanamina (0,6 ml, 4,59 mmol) en un vial de reacción, se cerró herméticamente y se calentó hasta 100 °C durante tres horas. Se purificó el material bruto usando cromatografía automatizada, proporcionando el producto bruto (65 mg, pureza del 40 %, rendimiento del 67 %). Tiempo de retención de LC 1,07 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 399 (MH $^+$ ).

40 Etapa 2

Se combinaron 6-((3,5-dimetilfenil)amino)-8-((4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (0,018 g, 0,045 mmol) y trietilsilano (0,072 ml, 0,452 mmol) en un vial purgado con nitrógeno y luego se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 0,5 ml). Se agitó la reacción a 50 °C durante una hora y luego se eliminó el TFA bajo una corriente de nitrógeno. Se disolvió el material residual en dimetilsulfóxido (DMSO, 0,2 ml), y se añadieron hidróxido de potasio (5 M en agua, 0,045 ml, 0,23 mmol) y peróxido de hidrógeno (33 %, 0,046 ml, 0,45 mmol). La reacción se llevó a cabo durante 30 minutos y luego se hizo precipitar el producto bruto de la solución mediante la adición de ácido clorhídrico (1 M en agua). Se recogió el producto bruto mediante filtración, y luego se purificó usando LC preparativa, proporcionando el compuesto del título (recogido en forma de la sal de TFA, 8,2 mg, 44 % de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,93 (s a, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,25 (s, 6H). Tiempo de retención de LC 6,32 min [F]. MS (E<sup>+</sup>) m/z: 297 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación 7



15 Etapa 1

20 A una solución enfriada (-10 °C) de (E)-etil-3-etoxiacrilato (1 g, 6,94 mmol) en agua (4 ml) y dioxano (4 ml), se añadió N-bromosuccinamida (NBS, 1,36 g, 7,63 mmol). Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Momento en el que se añadió 6-cloropiridazin-3-amino (0,899 g, 6,94 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante una hora. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. Se extrajo el producto con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución (acuosa) saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron usando cromatografía automatizada, proporcionando 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (1 g, rendimiento del 61 %). Tiempo de retención de LC 1,42 min [O]. MS (E<sup>+</sup>) m/z: 226 (MH<sup>+</sup>).

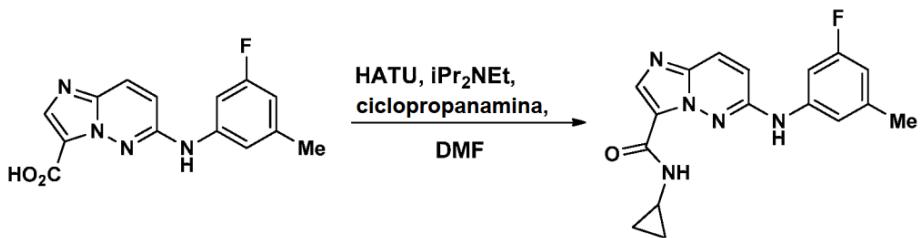
#### Etapa 2

30 Se burbujeó nitrógeno a través de una solución de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 2,216 mmol) en dimetilacetamida (DMA, 5 ml) durante 15 minutos, y luego se añadió 3-fluoro-5-metilanilina (555 mg, 4,43 mmol), seguida de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (203 mg, 0,222 mmol), Xantphos (256 mg, 0,443 mmol) y carbonato de cesio (2888 mg, 8,86 mmol). Se cerró el recipiente de reacción herméticamente y se calentó hasta 125 °C durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y agua. Se filtró la suspensión y se separaron las capas de fracción filtrada. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó usando cromatografía ultrarrápida 12253-EP-EPT, proporcionando el producto de acoplamiento (180 mg, 19 % de rendimiento). Tiempo de retención de LC 1,95 min [O]. MS (E<sup>+</sup>) m/z: 315 (MH<sup>+</sup>).

#### Etapa 3

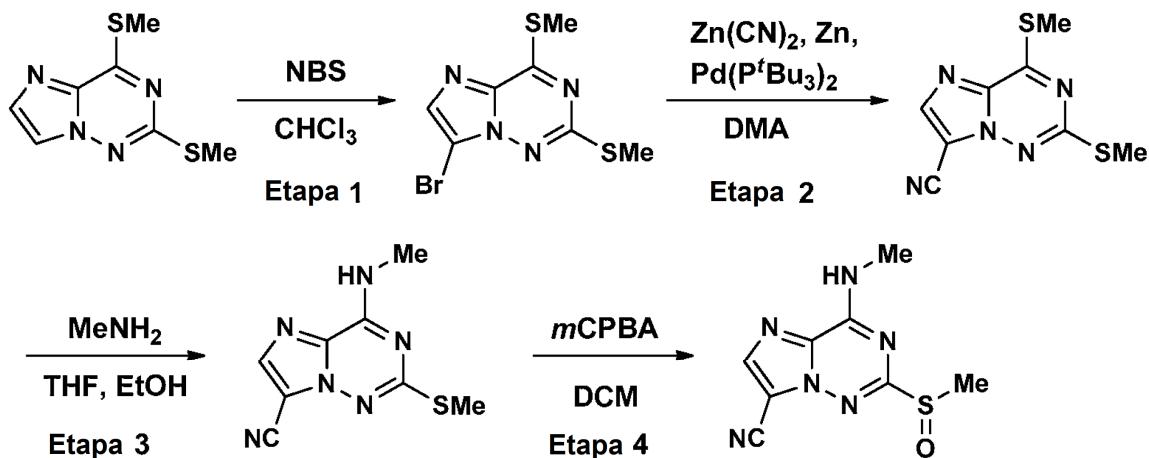
40 A una solución enfriada (0 °C) de 6-((3-fluoro-5-metilfenil)amino)-3,8a-dihidroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (160 mg, 0,506 mmol), etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml), se añadió hidróxido de litio (121 mg, 5,06 mmol) en agua (3 ml). Se calentó la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío y luego se añadió ácido clorhídrico (1,5 M en agua) para ajustar el pH a ~2, produciendo la precipitación del producto bruto. Se recogió el producto por filtración y luego se purificó usando cromatografía automatizada, obteniéndose ácido 6-((3-fluoro-5-metilfenil)amino)-3,8a-dihidroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (90 mg, 46 % de rendimiento). Tiempo de retención de LC 1,50 min [O]. MS (E<sup>+</sup>) m/z: 289 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 68 (solo para referencia)



- 5 A una solución de ácido 6-((3-fluoro-5-metilfenil)amino)-3,8a-dihidroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (40 mg, 0,139 mmol) y ciclopropanamina (15,8 mg, 0,278 mmol) en dimetilformamida (DMF, 1 ml), se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazo[4,5-b]piridinio (HATU, 106 mg, 0,278 mmol) y diisopropiletilamina (0,048 ml, 0,28 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. Después, se filtró la reacción a través de un filtro de microporos, se diluyó con DMF y se purificó mediante LC preparativa, proporcionando el compuesto del título (14,4 mg, rendimiento del 30 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,75 (s, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,39 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,77 (d,  $J$  = 9,6 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 0,73 (m, 2H), 0,44 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 7,32 min [Q]. MS (E+)  $m/z$ : 326 ( $\text{MH}^+$ ).
- 10

#### Preparación 8



15

#### Etapa 1

- 20 Se calentó una mezcla de 2,4-bis(metiltiilo)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (5 g, 23,55 mmol) y N-bromosuccinamida (NBS, 5,87 g, 33,0 mmol) en cloroformo (100 ml) a refluro durante 3,5 horas, momento en el que se consideró que se había completado la reacción según la CL-EM. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se eliminó la mayor parte del cloroformo mediante un evaporador rotatorio. Se recogió el residuo en acetato de etilo y la solución se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía automatizada, proporcionando el producto (5,6 g, rendimiento del 82 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  7,61 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). Tiempo de retención de LC 0,99 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 292 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Etapa 2

- 30 En un recipiente de reacción de fondo redondo dotado de un tapón de rosca de teflón y una barra de agitación magnética, se desgasificó una mezcla de 7-bromo-2,4-bis(metiltiilo)imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina (5,6 g, 19,23 mmol), cianuro de zinc (1,581 g, 13,46 mmol) y polvo de zinc (0,252 g, 3,85 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 35 ml) con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Se trató la mezcla con bis(tri-t-butilfosfin)paladio (0) (0,421 g, 0,824 mmol), se desgasificó durante 5 minutos más, y después se cerró herméticamente el vial. La reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción, y se lavó la torta de filtro con dimetilformamida. Se concentraron la fracción filtrada y los lavados combinados al vacío, y el residuo se purificó usando cromatografía automatizada, proporcionando el producto (2,7 g, 59 % de rendimiento). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). Tiempo de retención de LC 0,87 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 238 ( $\text{MH}^+$ ).

## Etapa 3

5 Se trató una solución de 2,4-bis(metiltio)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo (208 mg, 0,877 mmol) en tetrahidrofuran (20 ml) con 33 % de metanamina en etanol (0,239 ml, 1,928 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se siguió agitando durante 10 minutos. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se aclararon con agua, seguida de hexanos, después se secaron al vacío, proporcionando 4-(metilamino)-2-(metiltio)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo (181 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,26 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). Tiempo de retención de LC 0,71 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 221 (MH<sup>+</sup>).

10

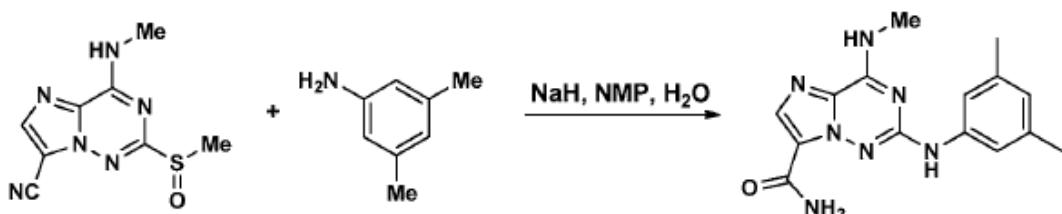
15

20

## Etapa 4

15 Se trató una solución de 4-(metilamino)-2-(metiltio)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo (151 mg, 0,686 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) con ácido 3-cloroperbenzoico (158 mg, 0,686 mmol), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente con una corriente de nitrógeno, y el residuo se trituró con acetato de etilo. Se recogieron los sólidos incoloros resultantes por filtración, se aclararon con acetato de etilo y se secaron al vacío, proporcionando 4-(metilamino)-2-(metilsulfinil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo (120 mg, rendimiento del 74 %). Tiempo de retención de LC 0,51 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 237 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 69

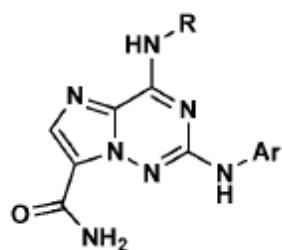


25 En un tubo de reacción cerrable herméticamente, se trató una solución con agitación de 4-(metilamino)-2-(metilsulfinil)imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo (30 mg, 0,127 mmol) y 3,5-dimetilanilina (46,2 mg, 0,381 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona húmeda (NMP, 0,25 ml) con hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (50,8 mg, 1,270 mmol), y la mezcla se agitó sin tapar hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se tapó el tubo, luego se colocó en un bloque de reacción de aluminio que se había precalentado hasta 135 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos, en cuyo momento el contenido del tubo se había solidificado en un sólido de color oscuro. Se enfrió el tubo hasta la temperatura ambiente, y el material se disolvió en DMF/metanol a 9:1 (2 ml) y luego se purificó usando LC preparativa, proporcionando el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 13 %). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,82 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,03 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 3H), 2,24 (s, 6H). Tiempo de retención de LC 1,44 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 312 (MH<sup>+</sup>).

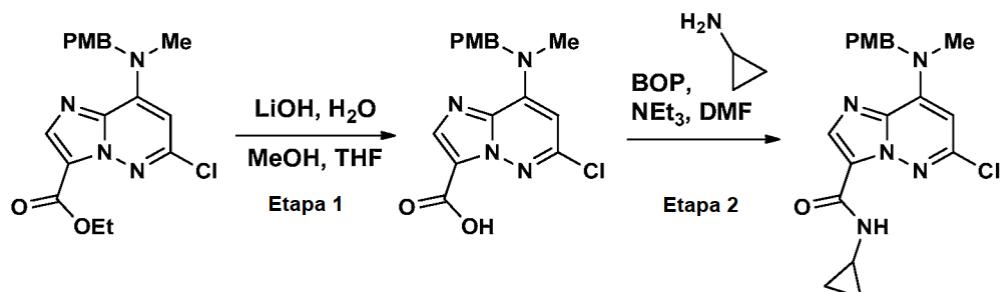
30

35

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del producto del Ejemplo 69.



| Número de Ejemplo | R | Ar | Tr (min) [Método] | <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|---|----|-------------------|-------------------------------|
| 70                |   |    | 1,59 [E]          | 338                           |
| 71                |   |    | 0,82 [J]          | 342                           |
| 73                |   |    | 1,37 [E]          | 316                           |
| 74                |   |    | 1,24 [E]          | 314                           |

Preparación 9

5 v

## Etapa 1

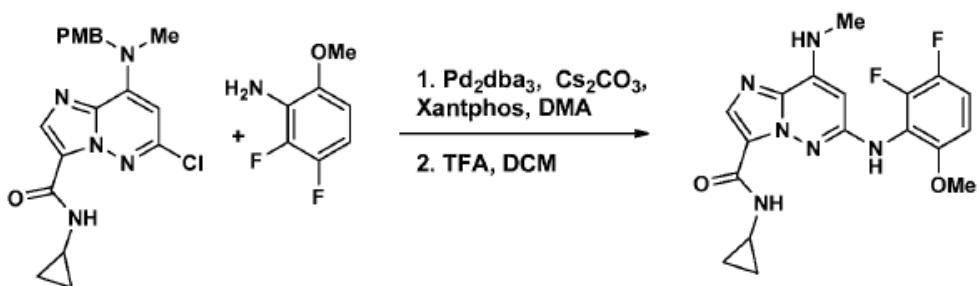
10 A una solución de 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxilato de etilo (1,20 g, 3,20 mmol) en metanol (15 ml) y tetrahidrofuran (15 ml), se añadió solución (acuosa) 0,5 M de hidróxido de litio (25,6 ml, 12,81 mmol), y la reacción se agitó durante una noche. Se diluyó la reacción con agua y luego se eliminó el metanol al vacío, la solución resultante se ajustó a pH ~4 usando ácido clorhídrico (acuoso 1 M), y se extrajo el producto con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron, proporcionando el ácido (1,00 g, rendimiento del 81 %), el cual se usó sin más purificación. Tiempo de retención de LC 0,90 min [J]. MS (E+) *m/z*: 347 (MH<sup>+</sup>).

## Etapa 2

20 Se trató una mezcla de ácido 6-cloro-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (536 mg, 1,546 mmol), ciclopropanamina (0,321 ml, 4,64 mmol) y trietilamina (0,646 ml, 4,64 mmol) en dimetilformamida (3 ml) con hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 752 mg, 1,700 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se precipitó el producto deseado con agua (5 ml), y se recogió por filtración. Los sólidos se aclararon dos veces con agua, una vez con una pequeña cantidad de metanol, se secaron al vacío, produciendo 6-cloro-N-ciclopropil-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (480 mg, rendimiento del 80 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,19 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,52 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,88 (tc, *J*=7,2; 3,8 Hz, 1H), 0,89 - 0,75 (m, 2H), 0,63 - 0,51 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 1,04 min [J]. MS (E+) *m/z*: 386 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 75

30



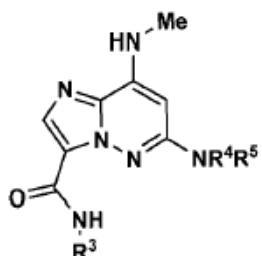
En un vial cerrable herméticamente, se desgasificó una mezcla de 6-cloro-N-(ciclopropil)-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (50 mg, 0,130 mmol), 2,3-difluoro-6-metoxianilina (41,2 mg, 0,259 mmol) y carbonato de cesio (169 mg, 0,518 mmol) con burbujeo de nitrógeno. Tras 5 minutos, se añadieron Xantphos (30,0 mg, 0,052 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (23,73 mg, 0,026 mmol), y se siguió desgasificando durante 5 minutos. Se tapó el vial y se calentó la reacción a 100 °C durante 1 hora, y luego se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (20 ml) y se filtró, la fracción filtrada se lavó dos veces con agua y una vez con una solución de cloruro de litio al 10 %, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

5 Se recogió el residuo en diclorometano (1 ml) y después se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó luego usando LC preparativa, proporcionando el compuesto del título (8,3 mg, rendimiento del 16 %). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,11 (c,  $J=9,4$  Hz, 1H), 6,80 (ddd,  $J=9,4$ ; 4,0; 2,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,72 (tt,  $J=7,3$ ; 3,8 Hz, 1H), 0,74 - 0,65 (m, 2H), 0,32 - 0,19 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 1,72 min [J]. MS (E<sup>+</sup>)  $m/z$ : 389 (MH<sup>+</sup>).

10 15

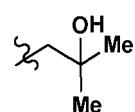
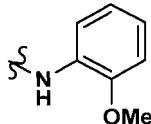
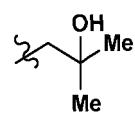
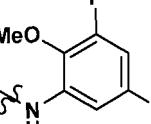
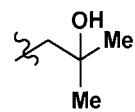
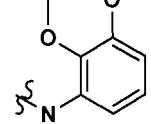
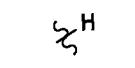
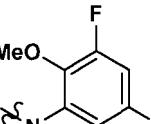
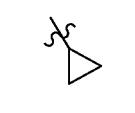
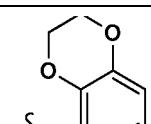
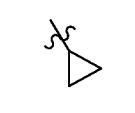
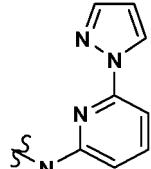
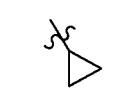
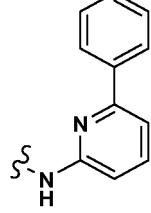
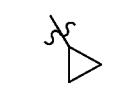
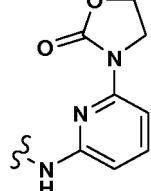
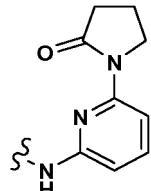
Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del producto del Ejemplo 75. Solo los ejemplos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Todos los ejemplos adicionales son solo de referencia, por ejemplo, los Ejemplos 78, 87, 88, 90 o 91.

20



| N.º de Ej. | R <sup>3</sup> | NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup> | Temperatura de reacción (°C)/tiempo (hora) | Tr (min) [Método] | $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> |
|------------|----------------|--------------------------------|--|-------------------|--------------------------|
| 76         |                |                                | 125/5                                      |                   |                          |
| 77         |                |                                | 130/1                                      | 1,53 [E]          | 353                      |
| 78         |                |                                | 125/5                                      |                   |                          |
| 79         |                |                                | 100/1                                      | 1,77 [E]          | 389                      |

(continuación)

| N.º de Ej. | R3  | NR4R5   | Temperatura de reacción (°C)/tiempo (hora) | Tr (min) [Método] | m/z [M+H] <sup>+</sup> |
|------------|---|---|--|-------------------|------------------------|
| 80         |    |    | 90/1                                       | 1,32 [E]          | 385                    |
| 81         |    |    | 90/1                                       | 1,45 [E]          | 421                    |
| 82         |    |    | 125/40 min                                 | 1,86 [E]          | 413                    |
| 83         |    |    | 125/1                                      | 1,31 [E]          | 349                    |
| 84         |  |  | 125/40 min                                 | 1,94 [E]          | 381                    |
| 85         |  |  | 125/4                                      | 0,79 [J]          | 390                    |
| 86         |  |  | 125/4                                      | 0,85 [J]          | 400                    |
| 87         |  |  | 125/2                                      | 0,72 [J]          | 409                    |
| 88         |  |  | 110/durante una noche                      | 0,72 [J]          | 407                    |

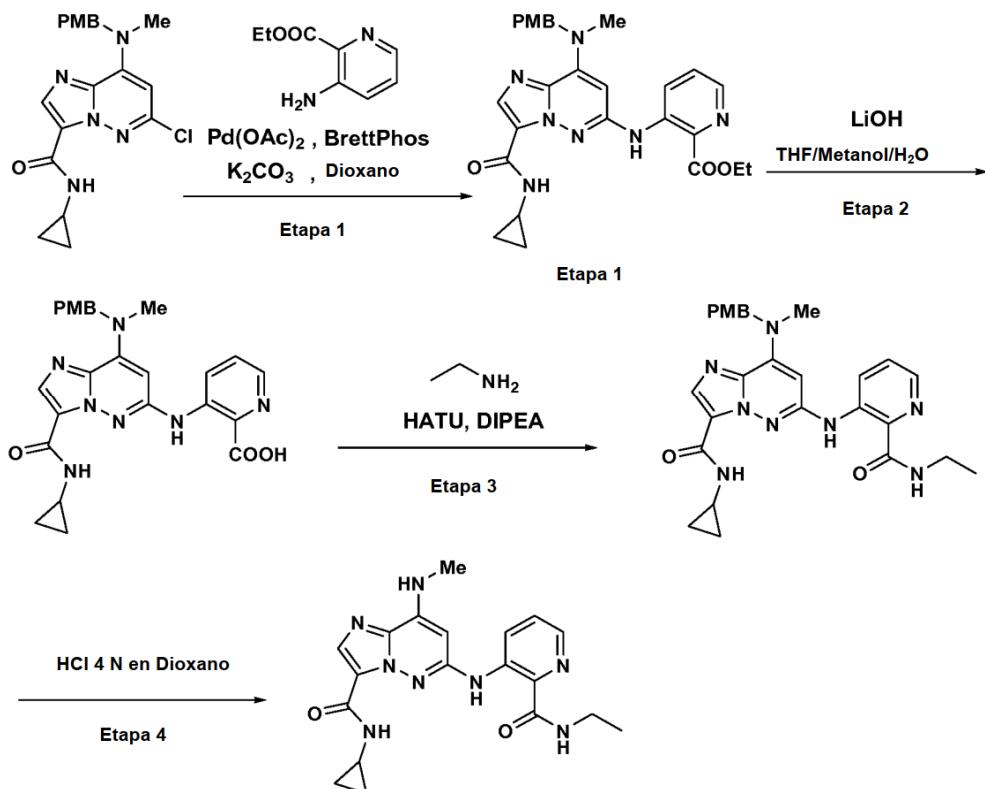
(continuación)

| N.º de Ej. | R3 | NR4R5 | Temperatura de reacción (°C)/tiempo (hora) | Tr (min)<br>[Método] | m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------------|----|-------|--|----------------------|---------------------------|
| 89         |    |       | 110/durante una noche                      | 0,95 [J]             | 458                       |
| 90         |    |       | 110/durante una noche                      | 0,65 [J]             | 423                       |
| 91         |    |       | 110/durante una noche                      | 0,77 [J]             | 406                       |
| 92         |    |       | 125/2                                      | 1,52 [E]             | 390                       |
| 93         |    |       | 125/2                                      | 1,12 [E]             | 354                       |
| 94         |    |       | 125/2                                      | 1,24 [E]             | 354                       |
| 95         |    |       | 125/2                                      |                      | 342                       |
| 96         |    |       | 125/2                                      |                      | 338                       |
| 97         |    |       | 125/2                                      |                      |                           |

(continuación)

| N.º de Ej. | R3 | NR4R5 | Temperatura de reacción (°C)/tiempo (hora) | Tr (min)<br>[Método] | m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------------|----|-------|--|----------------------|---------------------------|
| 98         |    |       | 125/8                                      | 0,68 [J]             | 391                       |
| 99         |    |       | 125/4                                      | 0,92 [J]             | 458                       |
| 100        |    |       | 125/4                                      | 0,86 [J]             | 472                       |
| 101        |    |       | 125/4                                      | 0,79 [J]             | 404                       |
| 102        |    |       | 125/4                                      | 0,90 [J]             | 391                       |

**Ejemplo 103**



## Etapa 1

- 5 Se calentó una mezcla agitada de 6-cloro-N-ciclopropil-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo [1,2-b]piridazin-3-carboxamida (0,250 g, 0,648 mmol), 3-aminopicolinato de etilo (0,140 g, 0,842 mmol), acetato de paladio (II) (0,044 g, 0,194 mmol), BrettPhos (0,104 g, 0,194 mmol) y carbonato de potasio (0,134 g, 0,972 mmol) en dioxano (15 ml) a 80 °C durante 3 horas. La reacción mostró una conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (6 ml) y se filtró a través de celite. Se diluyó la fracción filtrada con acetato de etilo (80 ml), 10 se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico. Se retiró el disolvente al vacío, dando el producto en forma de un sólido de color naranja (0,33 g, rendimiento del 99 %). Tiempo de retención de LC 0,93 min [J]. MS (E+) *m/z*: 516 (MH<sup>+</sup>).

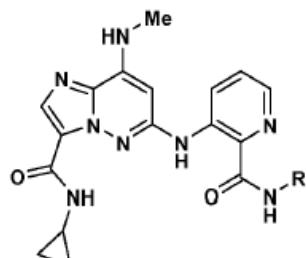
## Etapa 2

- 15 Se añadió rápidamente monohidrato de hidróxido de litio (0,159 g, 3,78 mmol) disuelto en agua (3,64 ml) a una mezcla agitada de 3-((3-(ciclopropilcarbamoi)-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)picolinato de etilo (0,390 g, 0,756 mmol) en THF (8 ml) y metanol (4,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El material de partida se convirtió completamente en el producto deseado. 20 La mezcla de reacción se concentró, luego se acidificó con una solución de HCl 1 N y se filtró, dando un sólido de color castaño (0,21 g, rendimiento del 56,9 %). Tiempo de retención de LC 0,74 min [J]. MS (E+) *m/z*: 488 (MH<sup>+</sup>).

## Etapas 3 y 4

- 25 Se disolvió ácido 3-((3-(ciclopropilcarbamoi)-8-((4-metoxibencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)amino)picolinico (12,5 mg, 0,026 mmol) en DMF (2,7 ml). Se añadieron etilamina (1,73 mg, 0,038 mmol), HATU (14,62 mg, 0,038 mmol), DIPEA (13,43  $\mu$ l 0,077 mmol) a la solución de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se soplaron las muestras de reacción en el secador de sobremesa Zymark a 45 °C durante la noche, dando un producto bruto. Posteriormente, se añadieron diclorometano (500  $\mu$ l) y HCl 4 N en dioxano (200  $\mu$ l, 0,026 mmol). Se agitaron las reacciones a temperatura ambiente durante 1 hora. Se sopló la muestra de reacción en la secadora de sobremesa Zymark a 45 °C durante 1 hora. La muestra bruta se purificó con HPLC preparativa, proporcionando el compuesto deseado (3,0 mg, rendimiento del 27,9 %, pureza del 94 %). Tiempo de retención de LC 1,49 min [J]. MS (E+) *m/z*: 395 (MH<sup>+</sup>). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,48 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,3 12253-EP-EPT Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 3,16 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,91 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 2,86 (dd, *J* = 7,3; 3,7 Hz, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,79 - 0,72 (m, 2H), 0,45 (s a, 2H)

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la del producto del Ejemplo 103. Solo los ejemplos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Todos los ejemplos adicionales son solo de referencia, por ejemplo, los Ejemplos 104, 106 o 108.

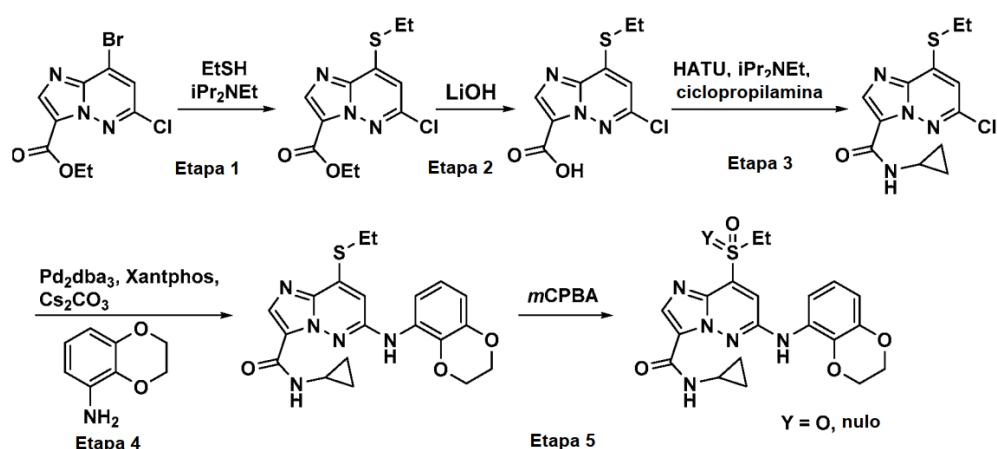


5

| Número de Ejemplo | NHR  | Tr (min) [Método] | <i>m/z</i> [M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|--|-------------------|-------------------------------|
| 104               | H <sub>2</sub> N <sup>ζ</sup>  |                   | 381                           |
| 105               | H <sub>2</sub> N <sup>ζ</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                |                   | 437                           |
| 106               | H <sub>2</sub> N <sup>ζ</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>                | 1,22 [E]          | 485                           |
| 107               | H <sub>2</sub> N <sup>ζ</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                              | 1,47 [E]          | 413                           |
| 108               | H <sub>2</sub> N <sup>ζ</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1,48 [E]          | 425                           |

#### Preparación 10

10



#### Etapa 1

- 15 A una suspensión de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (3 g, 9,85 mmol) en tetrahidrofurano (21 ml), se añadió trietilamina (13,73 ml, 99 mmol), seguida de etanotiol (0,729 ml, 9,85 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50 °C durante una noche y luego se concentró bajo una corriente de nitrógeno. Se suspendió el producto bruto en hexanos y se filtró, aclarando con hexanos. Se recogió el polvo y luego se trituró con acetato de etilo, luego se recogió la suspensión por filtración y se concentró la fracción filtrada, proporcionando el producto intermedio (2,19 g, rendimiento del 75 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,25 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,45 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,17 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,52 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 1,43 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). Tiempo de retención de LC 0,90 min [J]. MS (E+) *m/z*: 286 (M<sup>+</sup>).
- 20

## Etapa 2

5 A una solución de 6-cloro-8-(etiltio)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de etilo (1,3 g, 4,55 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y metanol (12 ml), se añadió hidróxido de litio (3 M ac.) (12 ml, 36,0 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. La reacción se diluyó con agua, se acidificó, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se continuó.

## Etapa 3

10 Se combinó el producto bruto de la Etapa 2 con ciclopropilamina (0,64 ml, 9,10 mmol) y diisopropiletilamina (4 ml, 23 mmol), a continuación, se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)métilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 2,08 g, 5,46 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (500 ml) y luego se lavó con agua tres veces y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía automatizada, proporcionando la amida (800 mg, rendimiento del 59 %). Tiempo de retención de LC 0,82 min [J]. MS (E+) *m/z*: 297 (MH<sup>+</sup>).

15

## Etapa 4

20 20 Se combinó el producto bruto de la Etapa 2 con ciclopropilamina (0,64 ml, 9,10 mmol) y diisopropiletilamina (4 ml, 23 mmol), a continuación, se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)métilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 2,08 g, 5,46 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (500 ml) y luego se lavó con agua tres veces y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía automatizada, proporcionando la amida (800 mg, rendimiento del 59 %). Tiempo de retención de LC 0,82 min [J]. MS (E+) *m/z*: 297 (MH<sup>+</sup>).

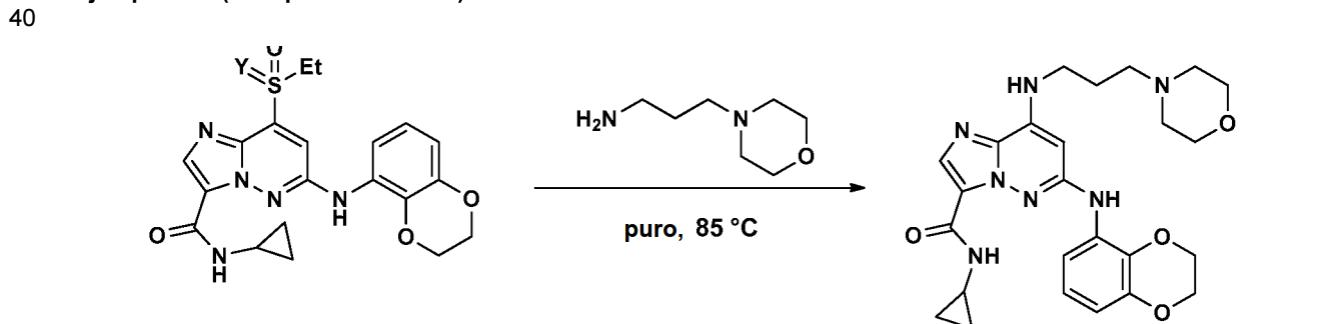
25 25 Se combinó el producto bruto de la Etapa 2 con ciclopropilamina (0,64 ml, 9,10 mmol) y diisopropiletilamina (4 ml, 23 mmol), a continuación, se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)métilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 2,08 g, 5,46 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (500 ml) y luego se lavó con agua tres veces y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía automatizada, proporcionando la amida (800 mg, rendimiento del 59 %). Tiempo de retención de LC 0,82 min [J]. MS (E+) *m/z*: 297 (MH<sup>+</sup>).

30 30 Se combinó el producto bruto de la Etapa 2 con ciclopropilamina (0,64 ml, 9,10 mmol) y diisopropiletilamina (4 ml, 23 mmol), a continuación, se añadió hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)métilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 2,08 g, 5,46 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (500 ml) y luego se lavó con agua tres veces y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía automatizada, proporcionando la amida (800 mg, rendimiento del 59 %). Tiempo de retención de LC 0,82 min [J]. MS (E+) *m/z*: 297 (MH<sup>+</sup>).

## Etapa 5

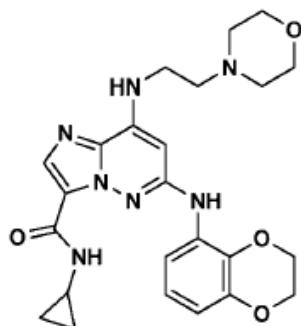
35 A una solución de N-ciclopropil-6-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-8-(etiltio)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carboxamida (200 mg, 0,486 mmol) en diclorometano (24 ml), se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (mCPBA, 218 mg, 0,972 mmol). Tras 15 minutos, se concentró la reacción proporcionando una mezcla complicada de la sulfona y el sulfóxido del material de partida junto con varias impurezas. La mezcla bruta se llevó como se recuperó.

## Ejemplo 109 (solo para referencia)



45 A la mezcla de productos intermedios (30 mg, ~0,07 mmol) obtenida de la Preparación 10, se añadió 3-morfolinopropan-1-amina (154 µl, 1,053 mmol), y la reacción se calentó hasta 80 °C. Tras 1 hora, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se disolvió en metanol y se purificó usando LC preparativa, proporcionando el compuesto del título (5,1 mg). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (*t*, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,4; 1,0 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 4H), 3,83 - 3,74 (m, 5H), 3,41 (*t*, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,63 - 2,47 (m, 5H), 1,95 (*t*, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,86 - 0,74 (m, 2H), 0,55 - 0,39 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 1,55 min [J]. MS (E+) *m/z*: 494 (MH<sup>+</sup>).

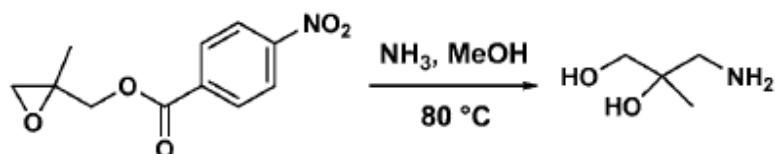
50 50 El Ejemplo de referencia 110 se preparó de manera análoga a 109:



5 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,19 (dd,  $J$  = 8,2; 1,2 Hz, 1H), 6,85 (t,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J$  = 8,2; 1,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 4H), 3,80 - 3,70 (m, 4H), 3,41 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,73 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 2,55 (s a, 4H), 0,81 - 0,71 (m, 2H), 0,48 - 0,36 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 1,38 min [J].  
 MS (E+)  $m/z$ : 480 (MH $^+$ ).

Preparación 11

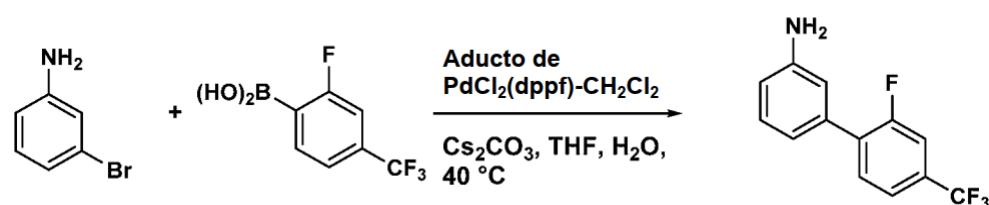
10



Se cargó un recipiente de reacción de bomba de acero de 250 ml con (2-metiloxiran-2-il)metil-4-nitrobenzoato (ambos enantiómeros disponibles de Aldrich®) (2,1 g, 8,85 mmol) en metanol (50 ml), y se añadió amoniaco (7 M en MeOH, 70 ml, 70 mmol). Se cerró el recipiente herméticamente y se calentó hasta 80 °C durante 3 horas, y después se agitó a 50 °C durante 18 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se concentró y luego se recogió en 10 ml de MeOH. Se enfrió la suspensión en un refrigerador durante 1 hora y luego se filtró, eliminando el sólido residual. Se concentró la fracción filtrada, proporcionando el producto bruto en forma de un aceite ámbar (que contenía aproximadamente 0,5 eq. de 4-nitrobenzamida como subproducto). Rendimiento no determinado, material usado tal cual. (La RMN omite los máximos de la impurezas por claridad) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  3,64 (d,  $J$  = 11,0 Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J$  = 11,0; 1,0 Hz, 1H), 2,88 - 2,75 (m, 2H), 1,10 (s, 3H). No visible mediante UV ni MS.

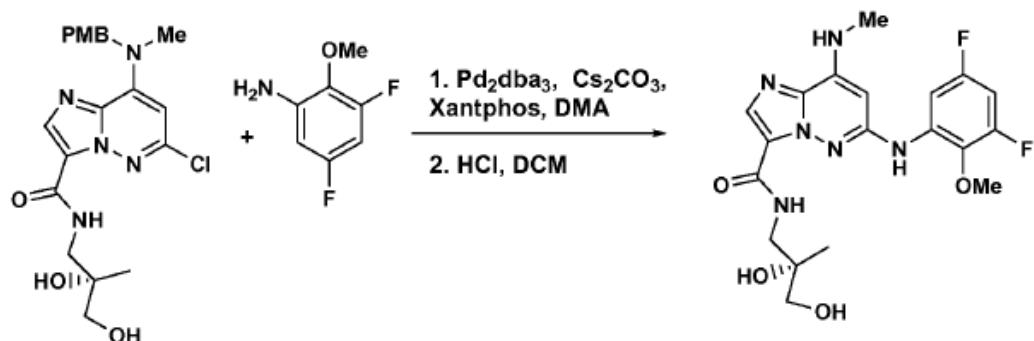
Preparación 12

25



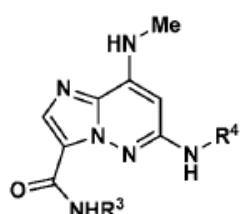
Se combinaron 3-bromoanilina (400 mg, 2,32 mmol), ácido (2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)borónico (483 mg, 2,32 mmol) y carbonato de cesio (1,5 g, 4,65 mmol) en THF (8 ml) y agua (2 ml), y luego se desgasificaron mediante burbujeo con gas nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (190 mg, 0,23 mmol), y la reacción se calentó hasta 40 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la reacción y el producto se extrajo (x2) con diclorometano. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (9:1 → 3:1 → 1:1 de hexanos:EtOAc), dando 2'-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-biphenyl]-3-amina (500 mg, 1,763 mmol) en forma de un aceite ámbar. Tiempo de retención de LC 0,81 min [J]. MS (E+)  $m/z$ : 256 (MH $^+$ ).

35 **Ejemplo 111**



Se combinó (S)-6-cloro-N-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-8-((4-metoxi bencil)(metil)amino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (60 mg, 0,14 mmol), preparada de manera análoga al Ejemplo 1, con 3,5-difluoro-2-metoxianilina (44 mg, 0,28 mmol) y carbonato de cesio (180 mg, 0,55 mmol) en DMA (2 ml). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos, y luego se añadieron Xantphos (32 mg, 0,055 mmol) y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (25 mg, 0,028 mmol). Se cerró la reacción herméticamente y se calentó hasta 90 °C durante una hora. Se diluyó la reacción con DMF (3 ml) y se filtró. Se concentró la fracción filtrada al vacío y luego se purificó usando cromatografía automatizada, dando el producto intermedio protegido (tiempo de retención de LC 0,94 [J], MS (E+) *m/z*: 557 (M<sup>+</sup>)). Se disolvió el producto intermedio en DCM (2 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 1 ml, 4,0 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se concentró y se purificó usando cromatografía automatizada con un gradiente del 10 % -100 % de eluyente A:eluyente B (eluyente A = 1 parte de hidróxido de amonio al 10% en MeOH + 9 partes de DCM; eluyente B = 0,3 partes de hidróxido de amonio al 10 % en MeOH + 9,7 partes de DCM), dando el Ejemplo 111 (23 mg, 0,051 mmol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (dt, *J*=11,2; 2,4 Hz, 1H), 7,55 (c, *J*=4,8 Hz, 1H), 6,90 (ddd, *J*=11,6; 8,7; 3,1 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,83 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H). Tiempo de retención de LC (quiral) 0,74 min [J]. MS (E+) *m/z*: 437 (M<sup>+</sup>). ee del 96,6 % [AD-H (46 x 25 cm), MeOH al 25 % con DEA al 0,1 % en CO<sub>2</sub>, 3 ml/min, 35 °C, BPR de 10.000 kPa (100 bares), 220 nm] principal a 5,06 min; menor a 7,34 min. Asignación basada en síntesis (aminólisis de 4-nitrobenzoato de S-2-metilglicidilo comercial).

20 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar al producto del Ejemplo 111. Solo los ejemplos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Todos los ejemplos adicionales son solo de referencia, por ejemplo, el Ejemplo 118.

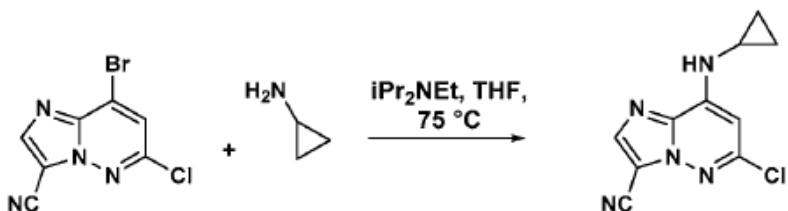


| N.º de Ej. | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Tr (min) [Método] | <i>m/z</i> [M+H] + |
|------------|----------------|----------------|-------------------|--------------------|
| 112        |                |                | 1,15 [E]          | 443                |
| 113        |                |                | 1,75 [E]          | 533                |

(continuación)

| N.º de Ej. | R3 | R4 | Tr (min) [Método] | m/z [M+H] + |
|------------|----|----|-------------------|-------------|
| 114        |    |    | 1,66 [E]          | 351         |
| 115        |    |    | 1,36 [E]          | 413         |
| 116        |    |    | 2,05 [E]          | 485         |
| 117        |    |    | 2,11 [E]          | 339         |
| 118        |    |    | 2,00 [E]          | 503         |

Preparación 13

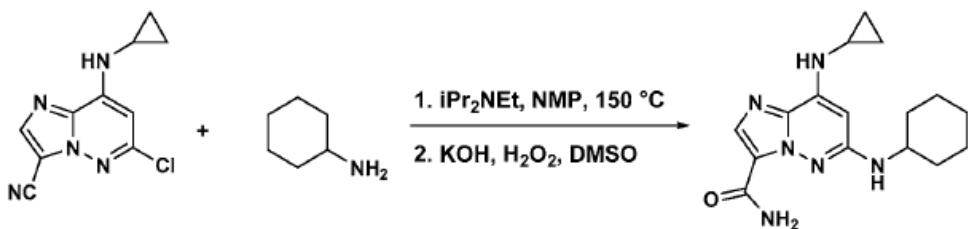


5 A una solución de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (de la Preparación 4, 20 mg, 0,09 mmol) en THF (0,5 ml), se añadió ciclopropanamina (6,5 mg, 0,11 mmol) y diisopropiletilamina (0,025 ml, 0,14 mmol). Se calentó la reacción hasta 75 °C durante 6 horas y después se diluyó con agua. El producto se extrajo (x2) con EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, proporcionando 6-cloro-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo (17 mg, 0,069 mmol). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 2,68 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,68 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 2,98 min [C]. MS (E<sup>+</sup>) m/z: 234 (M<sup>+</sup>).

10

## Ejemplo 119

15



Se tomaron 6-cloro-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (100 mg, 0,428 mmol), ciclohexanamina (424 mg, 4,28 mmol), *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,747 ml, 4,28 mmol) y NMP (1 ml) en un tubo apto para microondas de 10 ml, y se calentó hasta 150 °C durante una noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo (x3) con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron a través de cromatografía automatizada, proporcionando 6-(ciclohexilamino)-8-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo. Se disolvió este en DMSO (1 ml) y se añadió KOH (5 M, 1 ml, 5 mmol), seguido de la adición gota a gota de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 % ac., 0,5 ml, 4,9 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua (x 2) y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía automatizada, usando LC preparativa, proporcionando el Ejemplo 119 (15 mg, rendimiento del 11 % en dos etapas). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,37 - 1,20 (m, 6H), 0,79 (m, 2H), 0,62 (m, 2H). Tiempo de retención de LC 8,11 min [Q]. MS (E<sup>+</sup>) *m/z*: 315 (MH<sup>+</sup>).

Solo los compuestos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Todos los compuestos adicionales son solo para referencia.

| Compuesto | RMN de <sup>1</sup> H (METANOL-d4 equivale a CDCl <sub>3</sub> :MeOD ~1:1, salvo que se indique lo contrario)  |
|-----------|--|
| 2         | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,19 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,87 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 3H), 2,84 (dt, <i>J</i> =7,3; 3,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 0,75 - 0,67 (m, 2H), 0,43 - 0,37 (m, 2H). *Nota: el compuesto se aisló en forma de la sal TFA. |
| 3         | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,20 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33 (c, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,31 - 3,99 (m, 4H), 2,86 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (quint., <i>J</i> =7,7 Hz, 2H)   |
| 4         | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ 9,00 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (dt, <i>J</i> =10,9; 2,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H)   |
| 5         | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,39 (s, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 7,48 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,44 (sxt, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 2,88 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 2H), 1,82 (dd, <i>J</i> = 11,4; 8,9 Hz, 2H), 1,73 - 1,53 (m, 2H)                                  |
| 6         | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,99 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,55 (c, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H), 7,31 (ddd, <i>J</i> =10,7; 9,2; 5,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,79 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,87 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H)   |
| 7         | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,21 (c, <i>J</i> =4,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,81 - 5,67 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,85 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,27 (s, 6H)   |
| 8         | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ 7,94 (s, 1H), 7,61 (s, 3H), 7,49 (ddd, <i>J</i> =9,8; 6,6; 3,0 Hz, 1H), 7,14 (td, <i>J</i> = 9,7; 5,0 Hz, 1H), 6,83 - 6,69 (m,1H), 5,92 (s, 1 H), 3,00 (s, 3H), 2,81 (tt, <i>J</i> =7,3; 3,8 Hz, 1H), 0,82 - 0,69 (m, 2H), 0,50 - 0,36 (m, 2H)  |
| 9         | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ 7,94 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,11 (s, 6H) *Nota: el compuesto se aisló en forma de la sal TFA   |
| 10        | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 6,93 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,58 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 4,18 (t, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 3,26 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,50 - 2,29 (m, 2H), 2,02 (td, <i>J</i> = 9,4; 2,5 Hz, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H)                   |
| 11        | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ 7,99 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,20 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,17 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,23 (s, 6H)  |
| 12        | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) δ 6,55 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 6H), 1,87 (s, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,63 (s, 3H), 0,94 (s, 6H)   |

(continuación)

|           |  |
|-----------|--|
| Compuesto | RMN de $^1\text{H}$ (METANOL-d <sub>4</sub> equivale a CDCl <sub>3</sub> :MeOD ~1:1, salvo que se indique lo contrario)  |
| 13        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,20 (s, 1H), 8,49 (d, $J$ = 4,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 - 7,49 (m, 2H), 7,32 - 7,08 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,88 (d, $J$ = 4,8 Hz, 3H), 2,85 - 2,73 (m, 1H), 0,75 - 0,61 (m, 2H), 0,40 - 0,26 (m, 2H)   |
| 14        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,19 (s, 1H), 8,64 (t, $J$ = 6,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 - 7,49 (m, 2H), 7,25 - 7,00 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,24 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 2,89 (d, $J$ = 4,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 6H)  |
| 15        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,53 (s, 1H), 8,77 (t, $J$ = 6,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (c, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,86 - 6,74 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,53 (t, $J$ = 5,9 Hz, 1H), 3,25 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 3,04 (d, $J$ = 5,9 Hz, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 3H), 0,68 (s, 6H)   |
| 16        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,98 (s, 1H), 7,42 (dt, $J$ = 10,4; 2,5 Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J$ = 11,0; 8,3; 3,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,92 (d, $J$ = 1,0 Hz, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H).  |
| 17        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,84 - 8,72 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (c, $J$ = 4,6 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 6,97 (ddd, $J$ = 11,4; 8,7; 3,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,52 (t, $J$ = 5,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (d, $J$ = 5,0 Hz, 2H), 2,89 (d, $J$ = 4,5 Hz, 3H), 0,63 (s, 6H)   |
| 18        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,25 (s a, 1H), 8,67 (t, $J$ = 6,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, $J$ = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (ddd, $J$ = 10,7; 5,4; 2,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,08 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,51 (t, $J$ = 5,9 Hz, 1H), 3,16 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 3,00 (d, $J$ = 5,9 Hz, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 3H), 0,63 (s, 6H)   |
| 19        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,19 (s, 1H), 7,86 - 7,70 (m, 3H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 2,89 (d, $J$ = 4,7 Hz, 3H)  |
| 20        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,21 (s a, 1H), 8,35 (d, $J$ = 3,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,65 (d, $J$ = 5,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 2,89 (d, $J$ = 4,7 Hz, 3H), 2,70 (td, $J$ = 7,3; 3,7 Hz, 1H), 0,68 - 0,60 (m, 2H), 0,16 - 0,07 (m, 2H)   |
| 21        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,94 (s, 1H), 7,10 (tt, $J$ = 10,1; 7,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,08 (s, 6H)  |
| 22        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,44 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,24 - 6,19 (m, 1H), 4,83 - 4,64 (m, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 3H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 1,23 (dtd, $J$ = 14,7; 8,6; 6,2 Hz, 1H), 1,10 - 0,95 (m, 1H)   |
| 23        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,76 (t, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (d, $J$ = 7,4 Hz, 1H), 7,30 (d, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 3H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,43 - 1,35 (m, 2H)  |
| 25        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,24 (s, 1H), 8,75 (t, $J$ = 5,8 Hz, 1H), 8,68 - 8,61 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (dd, $J$ = 4,6; 1,5 Hz, 1H), 8,05 - 7,85 (m, 2H), 7,50 (dd, $J$ = 8,2; 4,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, $J$ = 2,5; 1,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (d, $J$ = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (d, $J$ = 5,8 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H)   |
| 26        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,85 (t, $J$ = 5,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,00 (dd, $J$ = 7,3; 4,9 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,52 (t, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 4,43 (t, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,57 (c, $J$ = 5,5 Hz, 1H), 2,87 (d, $J$ = 4,9 Hz, 3H)   |
| 27        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,73 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J$ = 4,9; 1,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, $J$ = 7,6; 5,2 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,87 (d, $J$ = 4,9 Hz, 3H), 2,17 (s a, 2H), 1,73 - 1,58 (m, 4H)  |
| 28        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,16 (s, 1H), 8,62 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (d, $J$ = 6,7 Hz, 1H), 8,38 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, $J$ = 4,9; 1,2 Hz, 1H), 7,94 (d, $J$ = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, $J$ = 7,9; 4,9 Hz, 1H), 6,65 - 6,60 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,88 (d, $J$ = 4,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,69 (quin, $J$ = 5,6 Hz, 1H), 2,92 (d, $J$ = 4,9 Hz, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,56 - 1,38 (m, 2H), 1,33 - 1,21 (m, 1H) |
| 29        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,37 (s, 1H), 8,66 (dd, $J$ = 2,5; 0,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, $J$ = 8,2; 1,5 Hz, 1H), 8,32 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (dd, $J$ = 4,6; 1,5 Hz, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,47 (dd, $J$ = 8,2; 4,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, $J$ = 2,5; 1,7 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,09 - 2,74 (m, 3H), 1,08 (d, $J$ = 6,7 Hz, 3H)   |
| 30        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,35 (s, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 2H), 8,62 - 8,59 (m, 1H), 8,19 (dd, $J$ = 4,6; 1,5 Hz, 1H), 7,97 (d, $J$ = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J$ = 8,2; 4,6 Hz, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,85 (t, $J$ = 5,5 Hz, 1H), 3,47 (c, $J$ = 5,7 Hz, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 2,92 (d, $J$ = 4,9 Hz, 3H)   |
| 31        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,34 (s, 1H), 8,70 - 8,61 (m, 2H), 8,60 - 8,54 (m, 1H), 8,17 (dd, $J$ = 4,6; 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, $J$ = 1,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, $J$ = 5,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, $J$ = 8,2; 4,6 Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,29 (d, $J$ = 6,7 Hz, 2H), 2,92 (d, $J$ = 4,9 Hz, 3H), 1,02 (s, 6H)  |
| 32        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,12 (s, 1H), 8,41 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, $J$ = 8,2; 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, $J$ = 4,4; 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, $J$ = 1,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 (dd, $J$ = 7,9; 4,6 Hz, 1H), 6,40 (t, $J$ = 2,1 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 1H), 3,13 (d, $J$ = 4,9 Hz, 2H), 2,69 (s a, 3H), 0,83 (d, $J$ = 6,7 Hz, 3H)  |

(continuación)

|           |  |
|-----------|--|
| Compuesto | RMN de $^1\text{H}$ (METANOL-d <sub>4</sub> equivale a CDCl <sub>3</sub> :MeOD ~1:1, salvo que se indique lo contrario)  |
| 34        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,12 (1H, s), 8,06-8,41 (3H, m), 7,76-8,01 (2H, m), 6,31 (1H, s), 2,62 (1H, s a), 0,85 (2H, d, $J$ = 5,02 Hz), 0,68 (2H, s a). *Nota: el compuesto se aisló en forma de la sal HCl.  |
| 35        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,85 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).   |
| 36        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,85 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,10 (t, $J$ =7,2 Hz, 3H), 0,84 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).  |
| 37        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,98 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, $J$ = 11,2 Hz, 1H), 6,61 (d, $J$ = 9,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,49 (d, $J$ = 1,3 Hz, 2H), 2,65 (td, $J$ = 6,9; 3,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 0,93 (d, $J$ = 6,6 Hz, 2H), 0,78 - 0,63 (m, 2H). *Nota: el compuesto se aisló en forma de la sal TFA. |
| 38        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,04 (dd, $J$ = 10,4; 2,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (d, $J$ = 9,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,59 (dt, $J$ =6,9; 3,5 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H), 0,71 - 0,63 (m, 2H), 0,50 - 0,41 (m, 2H)                      |
| 39        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,86 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 1,17 (m, 3H), 0,83 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)  |
| 40        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,41 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 2,62 (m, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)   |
| 41        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 7,70 (d, $J$ = 8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,91 (t, $J$ =7,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,51 (m, 4H)   |
| 42        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 0,82 (m, 2H), 0,65 (m, 10H)   |
| 43        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 0,81 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,47 (m, 4H)  |
| 44        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,33 (s, 1H), 8,64 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 0,83 (m, 2H), 0,68 (m, 2H)  |
| 46        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,04 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 0,82 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).   |
| 47        | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,40 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (dd, $J$ = 15,2; 8,0 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,56 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).  |
| 49        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 4H)   |
| 50        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,94 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 2,29 (d, $J$ = 1,0 Hz, 12H), 2,02 - 1,83 (m, 2H)   |
| 51        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,74 - 6,64 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,14 (d, $J$ = 6,9 Hz, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 6H), 1,40 - 1,31 (m, 2H), 0,68 - 0,58 (m, 1H), 0,33 (c, $J$ =5,0 Hz, 1H). *Nota: el compuesto se aisló en forma de la sal TFA.                              |
| 52        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,95 (s, 1H), 8,33 (d, $J$ = 2,5 Hz, 1H), 7,94 (d, $J$ = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,17 (t, $J$ =5,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,67 - 6,51 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,93 (t, $J$ =5,4 Hz, 1H), 3,65 (c, $J$ =5,9 Hz, 2H), 2,25 (s, 6H)  |
| 53        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,94 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,10 (d, $J$ = 6,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,03 (dt, $J$ =13,4; 6,7 Hz, 1H), 1,04 (d, $J$ = 6,4 Hz, 6H)   |
| 54        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,93 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,24 (t, $J$ =6,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,76 (sxt, $J$ = 7,3 Hz, 2H), 1,05 (t, $J$ = 7,4 Hz, 3H)  |
| 55        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,93 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,27 (t, $J$ =7,2 Hz, 2H), 1,73 (quin, $J$ = 7,2 Hz, 2H), 1,52 - 1,33 (m, 4H), 0,99 - 0,84 (m, 3H)   |
| 56        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,94 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,46 (t, $J$ =5,4 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,29 (s, 6H)   |
| 57        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,95 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,32 (s, 6H)   |
| 58        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,78 (t, $J$ =6,2 Hz, 2H), 3,44 (t, $J$ =6,2 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,29 (s, 6H)   |
| 61        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,95 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,25 (s, 6H)  |
| 62        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,99 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 9H)  |

(continuación)

| Compuesto | RMN de $^1\text{H}$ (METANOL-d <sub>4</sub> equivale a CDCl <sub>3</sub> :MeOD ~1:1, salvo que se indique lo contrario)   |
|-----------|---|
| 63        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,59 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,72 (d, $J$ = 2,5 Hz, 1H), 8,40 (dd, $J$ = 4,5; 1,5 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,49 (dd, $J$ = 8,2; 4,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,25 (s, 6H)   |
| 64        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,19 (s, 1H), 9,03 (d, $J$ = 4,0 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,04 (d, $J$ = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 0,89 - 0,74 (m, 4H)   |
| 70        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,49 (s, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (d, $J$ = 11,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,60 (d, $J$ = 9,4 Hz, 1H), 3,05 (s a, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,91 - 0,72 (m, 4H)   |
| 71        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,99 (dd, $J$ = 7,9; 1,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,76 (dd, $J$ = 3,5; 1,5 Hz, 2H)  |
| 72        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,45 (s, 1H), 9,00 - 8,83 (m, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,31 (d, $J$ = 11,9 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,61 (d, $J$ = 9,9 Hz, 1H), 3,04 (d, $J$ = 4,5 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H)   |
| 73        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,82 (c, $J$ = 4,5 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 3H), 7,05 (d, $J$ = 4,0 Hz, 2H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,00 (d, $J$ = 5,0 Hz, 3H)   |
| 74        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,93 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 0,86 - 0,78 (m, 2H), 0,55 - 0,44 (m, 2H)   |
| 76        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,91 (s, 1H), 7,66 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89 - 2,76 (m, 1H), 0,82 - 0,71 (m, 2H), 0,46 - 0,40 (m, 2H)   |
| 77        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,99 (s, 1H), 7,25 (d, $J$ = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (t, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (t, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,15 (t, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 3,24 (t, $J$ = 8,4 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 0,86 (dd, $J$ = 6,9; 1,5 Hz, 2H), 0,63 (dd, $J$ = 4,0; 1,5 Hz, 2H)   |
| 78        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,96 (s, 1H), 7,38 (dt, $J$ = 10,2; 2,6 Hz, 1H), 6,61 (ddd, $J$ = 11,0; 8,3; 3,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,91 (d, $J$ = 1,0 Hz, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,84 (tt, $J$ = 7,3; 3,8 Hz, 1H), 0,84 - 0,73 (m, 2H), 0,55 - 0,46 (m, 2H)  |
| 79        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,94 (s, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,14 (s, 6H)   |
| 80        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,88 - 8,59 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,71 - 7,50 (m, 2H), 6,94 (ddd, $J$ = 11,4; 8,4; 3,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,28 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (d, $J$ = 4,5 Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).   |
| 81        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,18 (dd, $J$ = 7,9; 1,5 Hz, 1H), 6,82 (t, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, $J$ = 8,2; 1,2 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 2H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,13 (s, 6H) *Nota: el compuesto se aisló en forma de la sal TFA  |
| 82        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,77 (s, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,72 (dt, $J$ = 11,4; 2,2 Hz, 1H), 7,55 (c, $J$ = 4,6 Hz, 1H), 6,92 (ddd, $J$ = 11,4; 8,4; 3,0 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,89 (d, $J$ = 4,5 Hz, 3H)   |
| 83        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, METANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,91 (s, 1H), 7,20 (dd, $J$ = 8,2; 1,2 Hz, 1H), 6,85 (t, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (dd, $J$ = 8,2; 1,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,34 - 4,30 (m, 2H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,82 (tt, $J$ = 7,3; 3,8 Hz, 1H), 0,80 - 0,72 (m, 2H), 0,50 - 0,36 (m, 2H) *Nota: el compuesto se aisló en forma de la sal TFA  |
| 84        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,89 (s, 1H), 8,80 (d, $J$ = 3,1 Hz, 1H), 8,52 (d, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,47 (d, $J$ = 7,3 Hz, 1H), 7,35 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,91 (d, $J$ = 4,9 Hz, 3H), 2,83 (td, $J$ = 7,3; 3,7 Hz, 1H), 0,76 - 0,69 (m, 2H), 0,51 (d, $J$ = 3,1 Hz, 2H)                             |
| 85        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,78 (s, 1H), 8,84 (d, $J$ = 4,3 Hz, 1H), 8,11 (d, $J$ = 7,3 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (t, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,55 (d, $J$ = 7,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,36 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,92 (d, $J$ = 4,9 Hz, 3H), 2,85 (dt, $J$ = 7,3; 3,7 Hz, 1H), 0,80 - 0,72 (m, 2H), 0,62 - 0,54 (m, 2H) |
| 86        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,65 (s, 1H), 8,80 (d, $J$ = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,63 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 4H), 0,82 - 0,73 (m, 2H), 0,57 (s a, 2H)  |
| 87        | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,62 (s, 1H), 8,82 (d, $J$ = 3,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,73 (t, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,05 (t, $J$ = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (d, $J$ = 4,9 Hz, 3H), 2,55 (d, $J$ = 5,5 Hz, 3H), 2,04 (quin, $J$ = 7,5 Hz, 2H), 0,80 - 0,73 (m, 2H), 0,62 - 0,54 (m, 2H)  |
| 88        |   |

(continuación)

|           |  |
|-----------|--|
| Compuesto | RMN de <sup>1</sup> H (METANOL-d4 equivale a CDCl <sub>3</sub> :MeOD ~1:1, salvo que se indique lo contrario)  |
| 89        | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,03 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,96 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,91 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,81 (td, J = 7,3; 3,7 Hz, 1H), 0,74 - 0,66 (m, 2H), 0,52 - 0,43 (m, 2H)                          |
| 90        | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,66 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,09 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 0,77 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 0,56 (s a, 2H)  |
| 91        | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,51 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,52 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 2,93 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,66 (dt, J=7,5; 3,9 Hz, 1H), 0,54 - 0,45 (m, 2H), 0,09 (s a, 2H)   |
| 92        | N/D  |
| 93        | N/D  |
| 94        | N/D  |
| 95        | N/D  |
| 96        | N/D  |
| 97        | N/D  |
| 98        | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,12 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,1; 4,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 2,89 - 2,85 (m, 3H), 2,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 0,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 0,27 (s a, 2H)  |
| 99        | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,14 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,9; 4,9 Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,31 (s a, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 2,84 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 0,68 - 0,63 (m, 2H), 0,22 (s a, 2H)  |
| 100       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,43 - 8,39 (m, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9; 4,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 2,81 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,77 (td, J = 7,3; 3,7 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 0,68 - 0,61 (m, 2H), 0,25 - 0,18 (m, 2H)                                    |
| 101       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,84 (s, 1H), 8,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 2,84 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,79 (td, J = 7,2; 3,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,33 - 0,22 (m, 2H)  |
| 102       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,45 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,2; 4,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,92 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,82 (dt, J=7,2; 3,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 0,77 - 0,71 (m, 2H), 0,42-0,36 (m, 2H) |
| 103       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,48 (s, 1H), 9,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,23 (d, J = 307 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 2,91 (d, J = 407 Hz, 3H), 2,84 (d, J = 407 Hz, 3H), 2,72 (s, 1H), 0,76 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 0,46 (s a, 2H)   |
| 104       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,38 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,26 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 3,17 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,85 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 0,45 (s a, 2H)   |
| 105       | ND   |
| 106       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,29 (s, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,26 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,63 (t, J=5,0 Hz, 1H), 4,53 (t, J=5,0 Hz, 1H), 3,72 - 3,57 (m, 2H), 2,91 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,85 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 0,75 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 0,44 (s a, 2H)                          |
| 107       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,36 (s, 1H), 9,04 (s a, 1H), 8,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (td, J = 9,0; 4,6 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,85 (td, J = 7,3; 3,7 Hz, 1H), 0,79-0,71 (m, 2H), 0,48 - 0,39 (m, 2H)              |
| 112       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,17 (s a, 1H), 8,52 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 - 7,56 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,59 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 5,7; 4,7 Hz, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 3H), 0,82 (s, 3H). Exceso enantiomérico sin determinar  |
| 113       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,27 (s, 1H), 8,82 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,21 (d, J = 609 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,19 - 3,02 (m, 4H), 2,93 - 2,87 (m, 3H), 0,90 (s, 3H). Exceso enantiomérico sin determinar   |
| 114       | (en forma de sal TFA) RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,82 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,87 - 2,83 (m, 3H), 2,79 (td, J = 7,2; 3,5 Hz, 1H), 2,28 (s, 6H), 0,74 - 0,63 (m, 2H), 0,33 - 0,22 (m, 2H).   |
| 115       | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, CLOROFORMO-d/METANOL-d <sub>4</sub> ) δ 7,91 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,33 (s a, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,28 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 0,58 (s, 3H).  |

(continuación)

|           |   |
|-----------|---|
| Compuesto | RMN de $^1\text{H}$ (METANOL-d4 equivale a CDCl $_3$ :MeOD ~1:1, salvo que se indique lo contrario)   |
| 116       | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d $_6$ ) $\delta$ 9,27 (s, 1H), 8,66 (d, $J$ = 3,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 3H), 7,70 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,28 (d, $J$ = 6,9 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 2,88 (d, $J$ = 5,0 Hz, 3H), 2,68 (tc, $J$ = 7,4; 3,8 Hz, 1H), 0,62 - 0,53 (m, 2H), 0,31 - 0,20 (m, 2H).   |
| 117       | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d $_6$ ) $\delta$ 9,03 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,46 (d, $J$ = 5,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 6,94 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,87 (d, $J$ = 4,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H).   |
| 118       | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO-d $_6$ ) $\delta$ 9,28 (s, 1H), 8,74 (d, $J$ = 4,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,70 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,56 (d, $J$ = 4,5 Hz, 1H), 7,48 (t, $J$ =709 Hz, 1H), 7,26 (d, $J$ = 7,4 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,74 - 4,57 (m, 1H), 2,89 (d, $J$ = 4,5 Hz, 3H), 2,77 (dd, $J$ = 9,2; 4,7 Hz, 1H), 1,08 - 0,95 (m, 1H), 0,75 - 0,57 (m, 1H). Exceso enantiomérico sin determinar. |

## LISTADO DE SECUENCIAS

- 5            <110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
- 10           <120> COMPUESTOS DE IMIDAZOPIRIDAZINA ÚTILES COMO MODULADORES DE RESPUESTAS A IL-12, IL-23 E/O IFN ALFA
- 15           <130> 12253-WO-PCT
- 10           <160> 1
- 15           <170> PatentIn versión 3,5
- 15           <210> 1
- 15           <211> 317
- 15           <212> PRT
- 15           <213> *Homo sapiens*
- 20           <400> 1

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | Ser | Ser | His | His | His | His | His | Ser | Ser | Gly | Glu | Thr | Val |     |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Phe | Gln | Gly | His | Met | Asn | Leu | Ser | Gln | Leu | Ser | Phe | His | Arg | Val |
|     |     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Gln | Lys | Glu | Ile | Thr | Gln | Leu | Ser | His | Leu | Gly | Gln | Gly | Thr | Arg |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Asn | Val | Tyr | Glu | Gly | Arg | Leu | Arg | Val | Glu | Gly | Ser | Gly | Asp | Pro |
|     |     |     |     | 50  |     |     | 55  |     |     | 60  |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Glu | Gly | Lys | Met | Asp | Asp | Glu | Asp | Pro | Leu | Val | Pro | Gly | Arg | Asp |
|     |     |     |     | 65  |     |     | 70  |     |     | 75  |     |     | 80  |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Gly | Gln | Glu | Leu | Arg | Val | Val | Leu | Lys | Val | Leu | Asp | Pro | Ser | His |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| His | Asp | Ile | Ala | Leu | Ala | Phe | Tyr | Glu | Thr | Ala | Ser | Leu | Met | Ser | Gln |
|     |     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Ser | His | Thr | His | Leu | Ala | Phe | Val | His | Gly | Val | Cys | Val | Arg | Gly |
|     |     |     |     | 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Glu | Asn | Ile | Met | Val | Thr | Glu | Tyr | Val | Glu | His | Gly | Pro | Leu | Asp |
|     |     |     |     | 130 |     |     | 135 |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Trp | Leu | Arg | Arg | Glu | Arg | Gly | His | Val | Pro | Met | Ala | Trp | Lys | Met |
|     |     |     |     | 145 |     |     | 150 |     |     | 155 |     |     | 160 |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Val | Ala | Gln | Gln | Leu | Ala | Ser | Ala | Leu | Ser | Tyr | Leu | Glu | Asn | Lys |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |

Asn Leu Val His Gly Asn Val Cys Gly Arg Asn Ile Leu Leu Ala Arg  
180 185 190

Leu Gly Leu Ala Glu Gly Thr Ser Pro Phe Ile Lys Leu Ser Asp Pro  
195 200 205

Gly Val Gly Leu Gly Ala Leu Ser Arg Glu Glu Arg Val Glu Arg Ile  
210 215 220

Pro Trp Leu Ala Pro Glu Cys Leu Pro Gly Gly Ala Asn Ser Leu Ser  
225 230 235 240

Thr Ala Met Asp Lys Trp Gly Phe Gly Ala Thr Leu Leu Glu Ile Cys  
245 250 255

Phe Asp Gly Glu Ala Pro Leu Gln Ser Arg Ser Pro Ser Glu Lys Glu  
260 265 270

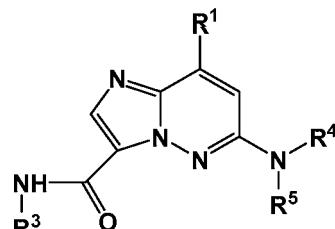
His Phe Tyr Gln Arg Gln His Arg Leu Pro Glu Pro Ser Cys Pro Gln  
275 280 285

Leu Ala Thr Leu Thr Ser Gln Cys Leu Thr Tyr Glu Pro Thr Gln Arg  
290 295 300

Pro Ser Phe Arg Thr Ile Leu Arg Asp Leu Thr Arg Leu  
305 310 315

## REIVINDICACIONES

## 1. El compuesto de fórmula



5

en la que

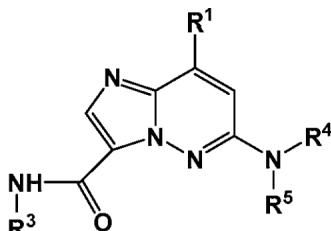
R<sup>1</sup> es -NHR<sup>2</sup>;R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, heterociclico monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros sustituido, conteniendo cada heterociclico o heteroarilo 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

n es 1 o 2;

R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

25



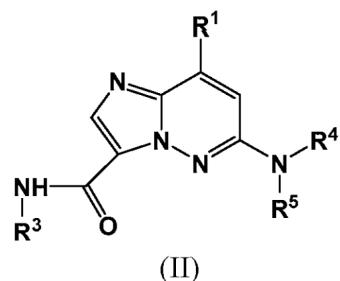
en el que

R<sup>1</sup> es -NHR<sup>2</sup>;R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o piridilo, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

n es 1 o 2;

R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2



en el que

- 5      R<sup>1</sup> es -NHR<sup>2</sup>;  
 R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub> o ciclopropilo;  
 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;  
 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o piridilo, cualquiera de dichos grupos distintos de H sustituido con 0-4 R<sup>7</sup>;
- 10     R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 n es 1 o 2;  
 R<sup>7</sup> es H, halo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CONH-haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroarilo, alquinil(-CCR<sup>5</sup>), alquenil-CR<sup>5</sup>=C(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub> o arilo, dichos grupos arilo y heteroarilo sustituidos con 0-2 R<sup>8</sup>;
- 15     R<sup>8</sup> es H, halo, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 20     5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.
- 25     6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.