

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 166**

51 Int. Cl.:

C07D 245/06	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 267/22	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 37/00	(2006.01)		
A61K 31/395	(2006.01)		
C07D 281/18	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2011 E 11706184 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2542537**

54 Título: **Compuestos novedosos para la modulación de la actividad del receptor gamma huérfano (ROR gamma, NR1F3) relacionado con RAR del receptor nuclear huérfano y para el tratamiento de enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria crónica**

30 Prioridad:

01.03.2010 US 309062 P
01.03.2010 EP 10002069

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2014

73 Titular/es:

PHENEX PHARMACEUTICALS AG (100.0%)
Donnersbergweg 1
67059 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es:

KINZEL, OLAF;
STEENECK, CHRISTOPH;
KLEYMANN, GERALD;
ALBERS, MICHAEL;
HOFFMANN, THOMAS;
KREMOSER, CLAUS;
PEROVIC-OTTSTADT, SANJA y
SCHLÜTER, THOMAS

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 474 166 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 novedosos para la modulación de la actividad del receptor gamma huérfano (ROR gamma, NR1F3) relacionado con RAR del receptor nuclear huérfano y para el tratamiento de enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria crónica

5 La invención proporciona moduladores para el receptor nuclear huérfano ROR γ y métodos para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas mediadas por ROR γ mediante la administración de estos moduladores novedosos de ROR γ a un ser humano o un mamífero que los necesita.

10 Los receptores huérfanos relacionados con el receptor retinoide consisten en tres miembros de familia, concretamente ROR α (Beckerandre *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993, 194:1371), ROR β (Andre *et al.*, Gene 1998, 516:277) y ROR γ (He *et al.*, Immunity 1998, 9:797) y constituyen el subgrupo de NR1F (ROR/RZR) de la superfamilia de receptores nucleares (Mangelsdorf *et al.*, Cell 1995, 83:835).

15 La superfamilia de receptores nucleares comparte dominios estructurales modulares comunes que consisten en un dominio N-terminal hipervariable, un dominio de unión a ADN (DBD) conservado, una región bisagra y un dominio de unión a ligando (LBD) conservado. El DBD tiene como diana el receptor para secuencias de ADN específicas (elementos de respuesta a hormonas nucleares o NRE) y el LBD funciona en el reconocimiento de ligandos químicos endógenos o exógenos. Un dominio de activación de la transcripción constitutivo se encuentra en el extremo N-terminal (AF1) y un dominio de activación de la transcripción regulado por ligando está incluido dentro del LBD C-terminal de los NR típicos. Los receptores nucleares pueden existir en un estado de activación o de represión de la transcripción cuando se unen a sus NRE diana. El mecanismo básico de la activación génica implica intercambio dependiente de ligando de proteínas correguladoras, concretamente coactivadores y correpresores (McKenna *et al.*, Endocrine Rev. 1999, 20:321). Un NR en el estado de represión se une a su elemento de reconocimiento de ADN y se asocia con proteínas correpresoras que reclutan histona desacetilasas (HDAC). En presencia de un agonista, los correpresores se intercambian con coactivadores que reclutan factores de transcripción, que contribuyen al ensamblaje de un complejo de remodelación de cromatina, que libera la represión de la transcripción y estimula el inicio de la transcripción a través de la acetilación de histona. El dominio AF-2 del LBD actúa como interruptor molecular dependiente de ligando que presenta superficies de interacción para proteínas correpresoras o coactivadoras y que proporciona un mecanismo conservado para la activación o represión génica que se comparte por los miembros de la superfamilia de receptores nucleares.

20 Se ha considerado que los miembros de la familia de NR1F de receptores nucleares (tal como ROR γ) son factores de transcripción constitutivamente activos en ausencia de ligandos conocidos, lo que es similar al receptor alfa relacionado con estrógenos (Vanacker *et al.*, Mol. Endocrinol. 1999, 13:764). Lo más recientemente, se identificó que oxisteroles 7-oxigenados son ligandos de alta afinidad para ROR α y ROR γ (Wang *et al.*, J. Biol. Chem. 2010, 285:5013). El 7-hidroxicolesterol es un metabolito clave durante la conversión de colesterol en ácidos biliares, pero hasta la fecha no está claro si es un auténtico ligando endógeno para los ROR. En cualquier caso, puede esperarse que los agonistas inversos de ROR γ reduzcan la actividad de transcripción de ROR γ e influyan en las rutas biológicas controladas por ROR γ .

25 Los ROR se expresan como isoformas que surgen de sitios de corte y empalme diferencial o inicio de la transcripción alternativos. Hasta ahora, se han descrito isoformas que difieren sólo en su dominio N-terminal (dominio A/B). En seres humanos, se han identificado cuatro isoformas de ROR α diferentes (ROR α 1-4) mientras que sólo se conocen dos isoformas tanto para ROR β (1 y 2) como para ROR γ (1 y 2) (Andre *et al.*, Gene 1998, 216:277; Villey *et al.*, Eur. J. Immunol. 1999, 15 29:4072). ROR γ se usa en el presente documento como término que describe ROR γ 1 y/o ROR γ 2.

30 Las isoformas de ROR muestran diferentes patrones de expresión tisular y regulan diferentes genes diana y rutas fisiológicas. Por ejemplo, la ROR γ 2 (también denominada ROR γ t) está altamente restringida a timocitos CD4⁺CD8⁺ y a células T que producen interleucina 17 (IL-17) mientras que otros tejidos expresan ROR γ 1 (Eberl *et al.*, Science 2004, 305:248, Zhou y Littmann, Curr. Opin. Immunol. 2009, 21: 146).

35 Los ROR muestran una arquitectura estructural que es típica de receptores nucleares. Los ROR contienen cuatro dominios funcionales principales: un dominio amino terminal (A/B), un dominio de unión a ADN (DBD), un dominio bisagra y un dominio de unión a ligando (LBD) (Evans *et al.*, Science 1988, 240:889). El DBD consiste en dos motivos de dedo de cinc altamente conservados implicados en el reconocimiento de los elementos de respuesta de ROR (RORE) que consisten en el motivo consenso AGGTCA precedido por una secuencia rica en AT (Andre *et al.*, Gene 1998, 216:277) que es similar a la de los receptores nucleares Rev-ErbA α y Rev-Erb β (NR1D1 y D2, respectivamente) (Giguere *et al.*, Genomics 1995, 28:596). Estos elementos de reconocimiento también muestran alta similitud con los identificados para los receptores relacionados con estrógenos y en particular ERR α (ERR, NR3B1, -2, -3) (Vanacker *et al.*, Mol. Endocrinol. 1999, 13:764), factor esteroideogénico 1 (SF-1, NR5A) y NGFI-B (NR4A1, -2, -3) (Wilson *et al.*, Mol. Cell. Biol. 1993, 13:5794).

ROR α se expresa altamente en diferentes regiones cerebrales y lo más altamente en el cerebelo y el tálamo. Los

ratones deficientes en ROR α muestran ataxia con fuerte atrofia cerebelar, altamente similar a los síntomas mostrados en el denominado ratón mutante tambaleante ("staggerer") (ROR $\alpha^{sg/sg}$). Este ratón porta mutaciones en ROR α , lo que da como resultado un ROR α truncado que no contiene un LBD (Hamilton *et al.*, Nature 1996, 379:736).

5 Los análisis de los ratones tambaleantes ROR $\alpha^{sg/sg}$ han revelado un fuerte efecto sobre el metabolismo lipídico más allá de los defectos en el SNC, concretamente disminuciones significativas en los triglicéridos séricos y hepáticos, niveles colesterol HDL sérico reducidos y adiposidad reducida. SREBP1c y los transportadores de colesterol ABCA1 y ABCG1 están reducidos en hígados de ratones tambaleantes y el análisis de CHIP sugiere que ROR α se recluta directamente a y regula el promotor de SREBP1c. Además, se encontró que PGC1 α , PGC1 β , lipina1 y el receptor β 2-adrenérgico estaban aumentados en tejidos tales como el hígado o el tejido adiposo blanco y marrón, lo que puede ayudar a explicar la resistencia observada a la obesidad inducida por dieta en ratones tambaleantes (Lau *et al.*, J. 15 Biol. Chem. 2008, 283:18411).

10 La expresión de ROR β está restringida principalmente al cerebro y se encuentra lo más abundantemente en la retina. Los ratones deficientes en ROR β muestran un modo de andar similar al de un pato y degeneración de la retina que conduce a ceguera (Andre *et al.*, EMBO J. 1998, 17:3867). Los mecanismos moleculares detrás de esta degeneración de la retina todavía no se entienden bien.

15 Los ratones mutantes nulos para ROR γ (particularmente ROR γ 2) carecen de ganglios linfáticos y placas de Peyer (Eberl y Littmann, Immunol. Rev. 2003, 195:81) y las células inductoras de tejido linfático (LTi) están completamente ausentes del bazo, mesenterio e intestino. Además, el tamaño del timo y el número de timocitos está enormemente reducido en ratones nulos para ROR γ (Sun *et al.*, Science 2000, 288:2369) debido a una reducción en células CD4 $^{+}$ CD8 $^{+}$ dobles positivas y CD4 $^{+}$ CD8 $^{+}$ o CD4 $^{+}$ CD8 $^{-}$ simples positivas lo que sugiere un papel muy importante de ROR γ 2 en el desarrollo de timocitos.

20 El desarrollo de timocitos sigue un programa complejo que implica ciclos coordinados de proliferación, diferenciación, muerte celular y recombinación génica en poblaciones celulares especializadas por su microentorno. Los progenitores de linfocitos pluripotentes que migran desde el hígado fetal o la médula ósea de adulto hasta el timo están asignándose al linaje de células T. Se desarrollan a través de una serie de etapas desde células dobles negativas CD4 $^{+}$ CD8 $^{-}$ hasta células CD4 $^{+}$ CD8 $^{+}$ y los que tienen baja afinidad hacia los propios péptidos del MHC se eliminan por selección negativa. Éstos se desarrollan adicionalmente para dar linajes de células T CD4 $^{+}$ CD8 $^{+}$ (citotóxicas) o CD4 $^{+}$ CD8 $^{-}$ (cooperadoras). ROR γ 2 no se expresa en timocitos dobles negativos y se expresa poco en timocitos simples negativos inmaduros (He *et al.*, J. Immunol. 2000, 164:5668), aunque se regula altamente por incremento en timocitos dobles positivos y se regula por disminución durante la diferenciación en timocitos simples positivos. La deficiencia de ROR γ da como resultado un aumento de la apoptosis en células CD4 $^{+}$ CD8 $^{+}$ y el número de timocitos en sangre periférica disminuye en 6 veces (timocitos CD4 $^{+}$ en 10 veces y CD8 $^{+}$ en 3 veces).

25 Experimentos recientes en un modelo de inflamación inducida por ovoalbúmina (OVA) en ratones, como modelo para enfermedad alérgica de vías respiratorias, demostraron un deterioro grave del desarrollo del fenotipo alérgico en ratones deficientes en ROR γ con números disminuidos de células CD4 $^{+}$ y expresión de ARNm y proteína citocina/quimiocina de Th2 inferior en los pulmones tras exposición con OVA (Tilley *et al.*, J. Immunol. 2007, 178:3208). La producción de IFN- γ e IL-10 estaba aumentada en esplenocitos tras la estimulación de nuevo con el antígeno OVA en comparación con los esplenocitos silvestres lo que sugiere un cambio hacia la respuesta inmunitaria de tipo Th1 a expensas de una reducción de la respuesta de tipo Th2. Esto sugiere que la modulación por disminución de la actividad de transcripción de ROR γ con un ligando podría dar como resultado un cambio similar de la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de tipo Th 1, lo que podría ser beneficioso en el tratamiento de determinadas enfermedades pulmonares como asma o estados inflamatorios alérgicos.

30 Anteriormente se consideraba que las células T cooperadoras consistían en células Th1 y Th2. Sin embargo, también se identificó una nueva clase de células Th, las células Th17, que producen IL-17, como una clase única de células que se considera que son proinflamatorias. Se reconocen como factores clave en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias puesto que la expresión de IL-17 se ha asociado con muchas enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y rechazo de aloinjerto (Tesmer *et al.*, Immunol. Rev. 2008, 223:87).

35 ROR γ 2 se expresa exclusivamente en células del sistema inmunitario y se ha identificado como un regulador maestro de la diferenciación de células Th17. La expresión de ROR γ 2 está inducida por TGF-beta o IL-6 y la sobreexpresión de ROR γ 2 da como resultado la expresión aumentada del linaje de células Th17 e IL-17. Los ratones deficientes en ROR γ 2 muestran muy pocas células Th17 en la lámina propia intestinal y demuestran una respuesta atenuada a exposiciones que conducen habitualmente a enfermedad autoinmunitaria (Ivanov *et al.*, Cell 2006, 126:1121).

40 La inhibición de la producción de IL-17 a través de la inhibición del desarrollo de células Th17 también puede ser ventajosa en dermatitis atópica y psoriasis donde la IL-17 está implicada profundamente. Resulta interesante que se presentaran pruebas recientes de que la IL-10 suprime la expresión de la IL-17 secretada tanto por macrófagos

como por células T. Además, se suprimió la expresión del factor de transcripción de Th17, ROR γ 2 (Gu *et al.*, Eur. J. Immunol. 2008, 38:1807). Además, los ratones deficientes en IL-10 proporcionan un buen modelo para la enfermedad inflamatoria del intestino (EII) donde se observa frecuentemente un cambio hacia una respuesta inflamatoria de tipo Th1. La administración de IL-10 oral supone una posible opción de tratamiento para EII.

- 5 Las acciones proinflamatorias de las células Th17 que producen IL-17 se contrarrestan por otro tipo de células T cooperadoras, denominadas células T reguladoras o Treg. Las células T vírgenes se diferencian a Treg tras la estimulación por TGF β . Esto da como resultado la regulación por incremento del modulador de la transcripción FoxP3 dando como resultado Treg CD4⁺FoxP3⁺. En el caso en que las células T vírgenes se coestimulen por IL-6, se suprime la expresión de FoxP3 y se induce la expresión de ROR γ t. Estas células T cooperadoras CD4⁺FoxP3⁺ ROR γ t⁺ se diferencian entonces dando lugar a células Th17 que producen IL-17 (revisado en Awasthi y Kuchroo, Int. Immunol. 2009, 21:489, y Zhou y Littmann, Curr. Opin. Immunol. 2009, 21:146). Varias líneas de evidencia sugieren que estas células Th17 células son responsables de la etiología de una variedad completa de enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, enfermedad de Crohn y otros tipos de enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso y asma. La gravedad de la enfermedad parece estar correlacionada con la presencia de células Th17 IL-17⁺ y se cree que la intercepción de ROR γ t por un antagonista o agonista inverso de molécula pequeño debe dar como resultado una reducción en estas células Th17 IL-17⁺, lo que conduce finalmente al alivio de los síntomas y el desenlace de la enfermedad (Crome *et al.*, Clin. Exp. Immunol. 2010, 159:109).

Ligandos para los ROR:

- 20 Se notificó que el colesterol y sus derivados sulfatados podrían funcionar como ligandos de ROR α y en particular el sulfato de colesterol podría restablecer la actividad de transcripción de ROR α en células con colesterol reducido (Kallen *et al.*, Structure 2002, 10:1697). Anteriormente, se sugirió que la melatonina (Missbach *et al.*, J. Biol. Chem. 1998, 271:13515) y las tiazolidindionas se unían a ROR α . (Wiesenberg *et al.*, Nucleic Acid Res. 1995, 23:327). Sin embargo, ninguno de éstos ha mostrado ser un ligando funcional de ROR α ni de ningún otro de los ROR. Determinados retinoides, incluyendo el ácido retinoide todo trans, han demostrado unirse a ROR β y funcionar como antagonistas parciales para ROR β pero no para ROR α (Stehlin-Gaon *et al.*, Nat. 35 Struct. Biol. 2003, 10:820).

- Recientemente, los esteroides 7-oxigenados tales como el 7-hidroxi-colesterol y el 7-ceto-colesterol se identificaron como moduladores altamente potentes de la actividad de ROR γ (Wang *et al.*, J. Biol. Chem. 2010, 285:5013) en ensayos *in vitro*. El mismo grupo de investigadores también encontró que un agonista conocido de LXR, T0901317 ([N-(2,2,2-trifluoroetil)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluoro-metil)etil]fenil]-bencenosulfonamida]) actúa como agonista inverso de ROR γ a potencia submicromolar (Kumar *et al.*, Mol. Pharmacol. 2010, 77:228). En ningún caso, sin embargo, se obtuvieron datos *in vivo* que demuestren un efecto beneficioso de estos compuestos de modulación de ROR γ . En el caso de los 7-oxiesteroides, su presencia endógena como metabolitos producidos de manera natural por el propio cuerpo, así como su rápido recambio y sus actividades biológicas sobre muchas proteínas celulares impide un estudio animal significativo que permita extraer conclusiones sobre el papel de ROR γ . En el caso de T0901317, sus propiedades polifarmacodinámicas, que actúan sobre al menos seis receptores nucleares diferentes (LXR α/β , FXR, PXR, ROR α/γ) impide su utilidad como fármaco candidato para el desarrollo en una aplicación de enfermedad autoinmunitaria (Houck *et al.*, Mol. Genet. Metab. 15 2004, 83:184; Xue *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15:2156).

40 **Sumario de la descripción**

Por tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar compuestos, que se unen a los receptores nucleares huérfanos ROR γ 1 y/o ROR γ 2 y, por tanto, a nuevos métodos abiertos para tratar enfermedades asociadas con la modulación de ROR γ , tal como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cutáneas inflamatorias o esclerosis múltiple.

- 45 Este objeto se resuelve mediante el sorprendente descubrimiento de ligandos de molécula pequeña para el ROR γ humano.

Por tanto, la presente invención proporciona moduladores de ROR γ , que pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno asociado con la inactivación o activación del receptor ROR γ .

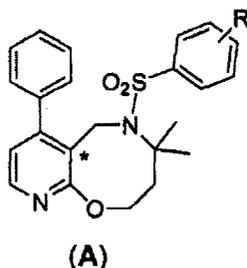
- 50 Además, la presente invención se refiere a compuestos identificados mediante los métodos descritos en el presente documento.

La presente invención se refiere a un modulador de ROR γ para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno asociado con la inhibición o activación de ROR γ .

Cuando se trata la enfermedad o el trastorno asociado con la modulación del receptor ROR γ , la actividad de dicho receptor se reduce preferiblemente.

5 Preferiblemente, la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedades autoinmunitarias. Las enfermedades autoinmunitarias comprenden un grupo de enfermedades con una etiología similar de una respuesta inmunitaria excesiva contra dianas endógenas que da como resultado inflamación crónica y discapacidades físicas u otros síntomas graves. Las enfermedades autoinmunitarias comprenden por ejemplo artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso, psoriasis, eccema atópico, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1 y esclerosis lateral amiotrófica.

10 El documento JP-A-2006/056881 describe compuestos de pirimidina condensados heterocíclicos de 6 a 9 miembros como agonistas del receptor de TGF para el tratamiento de por ejemplo insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. Tal como se muestra a modo de ejemplo en la fórmula (A), todos los ejemplos en el documento JP-A-2006/056881 portan una estructura cíclica como sustituyente en la posición de átomo vecina al átomo que forma el puente "**".



La síntesis de 1,5-benzoxazocinas, 1,4-benzoxazepinas sustituidas y N y S-variantes de las mismas se describe por Rujirawanisch y Gallagher en Org. Lett. 2009, 20 11:5494.

15 R. Mohan y R. A. Heyman (Curr. Top. Med. Chem. 2003, 3:1637) describen receptores nucleares huérfanos y las oportunidades para intervención terapéutica con fármacos de molécula pequeña, sin embargo, no se presentaron ligandos sintéticos para ROR γ t (véase la tabla 1 de dicha referencia).

Breve descripción de las figuras

20 La figura 1 muestra en general el desarrollo diario de los niveles plasmáticos de citocina clave tras la inmunización con CFA + PTX solo ("CP"), con péptido MOG + CFA + PTX ("MCP") y dosificación de vehículo con péptido MOG + CFA + PTX ("MCP") y dosificación de 2 x 10 mg/(kg x día) del compuesto del ejemplo de preparación 1/8.

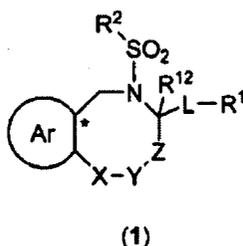
La figura 1a muestra el desarrollo de los niveles de interleucina-17 tras la dosificación del compuesto del ejemplo de preparación 1/8.

La figura 1b describe el desarrollo de los niveles de interferón gamma tras la dosificación del compuesto del ejemplo de preparación 1/8.

25 La figura 1 c muestra el desarrollo de los niveles de interleucina-6 tras la dosificación del compuesto del ejemplo de preparación 1/8.

La figura 2a y la figura 2b muestran ejemplos de preparación de compuestos según la fórmula (1) con efectos inhibidores selectivos sobre la producción de citocina por Th17 en PBMC humanas activadas.

30 La presente invención proporciona compuestos que van a usarse en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la inactivación o activación del receptor ROR γ . Específicamente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (1)



y los enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

35 R¹ es hidrógeno; alquilo C₁₋₁₂; alquenilo C₁₋₁₂; alquinilo C₁₋₁₂; cicloalquilo C₃₋₁₀; COO-alquilo C₁₋₆; CONR¹⁰R¹¹; CN;

$NR^{10}R^{11}$, un heterociclo saturado de 3-10 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

5 en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterocíclico no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-(halo-alquilo C_{1-6}), COOH, $CONR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$;

10 o en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-(halo-alquilo C_{1-6}), COOH, $CO_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros, y un heterociclo saturado de 3-8 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S

15 en el que los sistemas de anillos, los grupos alquilo y cicloalquilo, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-(halo-alquilo C_{1-6}) y COOH;

20 o en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos están condensados con un heterociclo saturado de 5-8 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S

en el que el sistema de anillos condensado no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-(halo-alquilo C_{1-6}), COOH, $CO_2NR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$;

25 R^2 es un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

30 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo; oxo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-(halo-alquilo C_{1-6}), O-alquilo C_{1-6} sustituido con un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, COOH, CO_2 (alquilo C_{1-6}), $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, SO_2 (alquilo C_{1-6}), un heterociclo saturado de 3-10 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

40 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-(halo-alquilo C_{1-6}), COOH, $CO_2NR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$;

o en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos están condensados con un heterociclo saturado de 5-8 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S

45 en el que el sistema de anillos condensado no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , O-alquilo C_{1-6} , O-(halo-alquilo C_{1-6}), COOH, $CO_2NR^{10}R^{11}$ y $NR^{10}R^{11}$;

L es $-(CR^6)_x-$, $-NR^7-(CR^6)_x-$, $-(CR^6)_x-NR^7-$, $-(CR^6)_x-O-$ o $-(CR^6)_x-O-(CR^6)_x$;

R^6 es independientemente H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o halógeno;

50 R^7 es H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} e hidroxí-alquilo C_{1-6} ;

R^{10} y R^{11} en cada aparición se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ; o R^{10} y R^{11} cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO_2 o NR^7 y que está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, oxo o alquilo C_{1-6} ;

R¹² es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

x es independientemente 1, 2, 3 ó 4;

5 Ar es un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

10 en el que el sistema de anillos heteroaromático y aromático no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH, CO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, un heterociclo saturado de 3-10 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

15 en el que el sistema de anillos heteroaromático y aromático no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y COOH, y

en el que en el círculo que representa el grupo Ar en la fórmula (1) los átomos que forman el puente que conecta Ar con el sistema de anillos de 8 miembros pueden ser independientemente entre sí un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno y ambos átomos que forman el puente son vecinos entre sí;

20 X e Y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en O, CH₂, C(CH₃)₂, NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆), S, SO₂, C=O y



en los que alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno y ciano;

Z es CH₂, C(CH₃)₂ o CO;

por lo que se excluyen

25 (1) combinaciones de X, Y y Z donde O está conectado directamente a O, NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆), S, CO o SO₂,

(2) combinaciones de X, Y y Z donde NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆) está conectado directamente a S, NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆) y

(3) combinaciones de X, Y y Z donde S está conectado directamente a S, CO o SO₂

30 y con la condición de que se excluyen

(1) el compuesto en el que Ar es fenilo no sustituido, X es O, Y es CH₂, Z es CH₂, R² es fenilo *para*-sustituido con CH₃ y (L)_a-R¹ es CH₂Ph y

(2) los compuestos, donde el átomo de carbono en el anillo de Ar que es vecino directamente del átomo que forma el puente marcado con "*" está sustituido con un grupo heterocíclico o cicloalquilo C₃₋₆ aromático.

35 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el radical X representa NH o un grupo CH₂. Más preferiblemente, X representa un grupo CH₂.

40 En una realización adicional preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el radical Y representa un átomo de oxígeno, NH, o N(alquilo C₁₋₆), en el que el grupo alquilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno y ciano. Más preferiblemente, Y representa un átomo de oxígeno o un grupo CH₂.

En una realización adicional preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el radical Z representa un grupo CH₂.

Se prefieren las siguientes combinaciones de X, Y y Z dentro de la invención en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes:

X	Y	Z
NR ¹³	CO	CH ₂ ,

		C(CH ₃) ₂
NR ¹³	CH ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
NR ¹³	SO ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
S	CH ₂ , C(CH ₃) ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
CH ₂ , C(CH ₃) ₂	S	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
SO ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
SO ₂	NR'	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
SO ₂	NR'	CO
CH ₂ , C(CH ₃) ₂	CO	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
CH ₂ , C(CH ₃) ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂	CO
CH ₂ , C(CH ₃) ₂	SO ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
CH ₂ , C(CH ₃) ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
CH ₂ , C(CH ₃) ₂	NR'	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
CH ₂ , C(CH ₃) ₂	NR'	CO
CO	CH ₂ , C(CH ₃) ₂	CH ₂ , C(CH ₃) ₂
CO	NR'	CH ₂ , C(CH ₃) ₂

seleccionándose R¹³ de H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆.

5 En una realización adicional preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el radical L es preferiblemente -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CF₂-, -CH₂CF₂-, -CF₂CH₂-, -CH₂CH₂CF₂-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -CH₂O-, -CH₂CH₂O- o -CH₂O-CH₂-, más preferiblemente -CH₂-, -CF₂-, -CH₂NH-, -CH₂O-CH₂- o -CH₂O-. En una realización preferida particular en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el radical L es -CH₂-, -CH₂O- o -CH₂OCH₂.

10 En una realización adicional preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, Ar es fenilo, piridilo, pirazilo, piridazilo y pirimidilo, en los que Ar no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y halo-(alquilo C₁₋₆). Más preferiblemente, Ar es fenilo, piridilo o pirimidilo, en los que Ar no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ y halo-(alquilo C₁₋₄).

15 En una realización adicional preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el radical R¹ es alquilo C₁₋₁₂; cicloalquilo C₃₋₁₀, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros en el que el grupo alquilo, el grupo cicloalquilo, los anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, COOH, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

25 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y COOH.

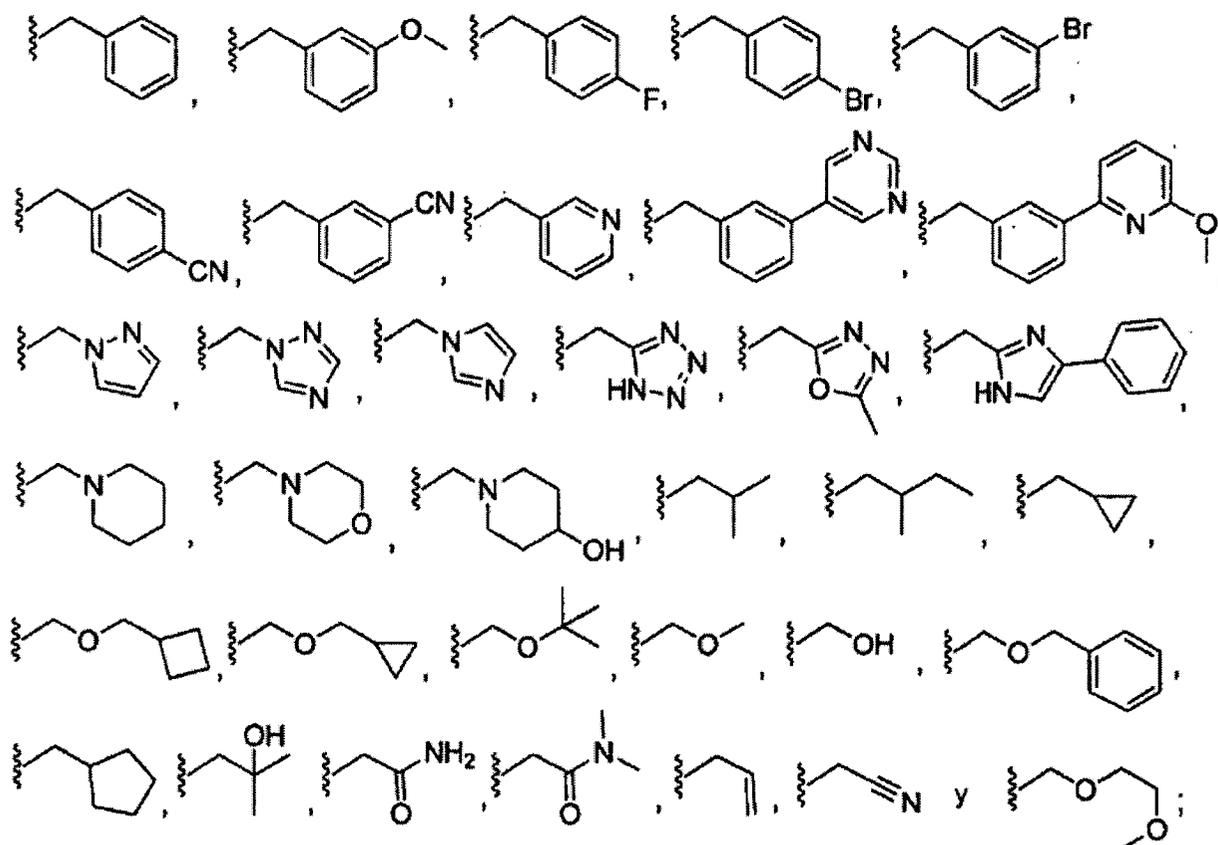
Más preferiblemente, el grupo alquilo, el grupo cicloalquilo, los anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, halo-alquilo C₁₋₁₂, O-alquilo C₁₋₆ y O-(halo-alquilo C₁₋₆).

En una realización más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el radical R^1 es alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-10} o un sistema de anillos aromático de 6 miembros

5 en el que los grupos alquilo y cicloalquilo no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} y O-(halo-alquilo C_{1-6});

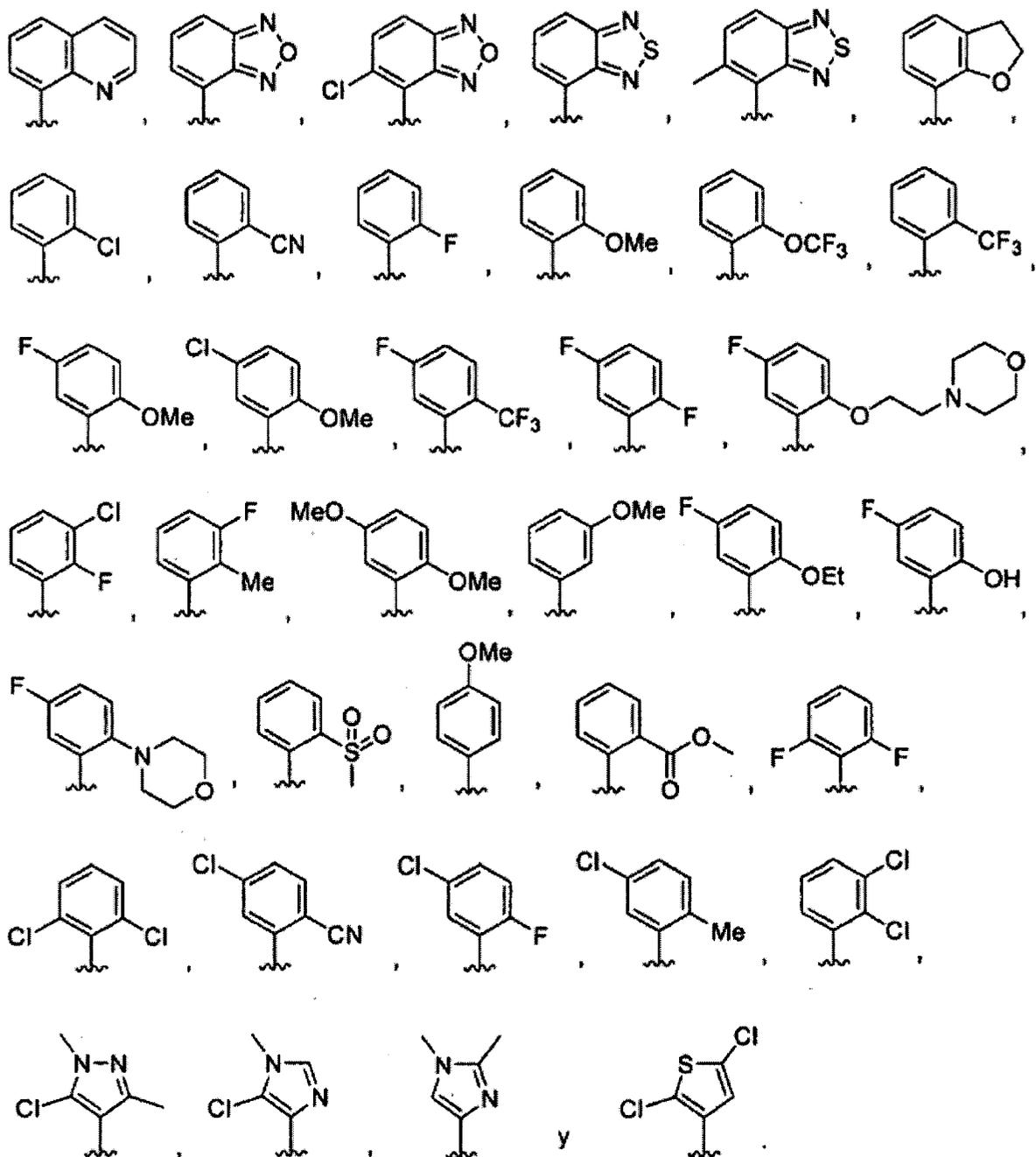
y en el que el sistema de anillos aromático de 6 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , O-alquilo C_{1-6} y O-(halo-alquilo C_{1-6}).

10 En una realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, $L-R^1$ representa



15 En otra realización preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, el radical R^2 representa un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros en el que los sistemas de anillos no están sustituido o están sustituidos tal como se definió anteriormente. En una realización más preferida en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes, R^2 representa un anillo heteroaromático bicíclico de 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, un sistema de anillos heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, o un fenilo, en el que cada anillo de anillos bicíclicos y del fenilo no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , O-alquilo C_{1-6} y O-(halo-alquilo C_{1-6}). En una realización igualmente más preferida, R^2 representa un fenilo condensado con un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S.

25 Lo más preferiblemente R^2 representa



5

En el contexto de la presente invención alquilo C_{1-12} significa una cadena de alquilo saturada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

10

El término "halo-alquilo C_{1-12} " significa que uno o más átomos de hidrógeno en la cadena de alquilo están reemplazados por un halógeno. Un ejemplo preferido del mismo es CF_3 .

Alqueno C_{1-12} significa una cadena de alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificada, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos del mismo incluyen etenilo, propenilo, dodecenilo, 2-metilhexilo y (2E,4E)-hexa-2,4-dienilo.

Alquino C_{1-12} significa una cadena de alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificada, que contiene al menos un triple enlace de carbono-carbono. Los ejemplos del mismo incluyen etinilo, propinilo y dodecenilo.

Un grupo cicloalquilo C_{3-10} significa un sistema de anillos mono, bi o multicíclico, saturado, que comprende de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, pentaciclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]octilo y adamantilo.

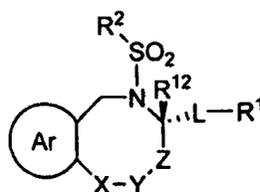
5 Un heterociclo saturado que tiene al menos de 3 hasta 10 miembros de anillo y que contiene hasta 3 heteroátomos significa un anillo mono, bi o multicíclico de carbono de 3 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono están reemplazados por 1, 2 ó 3 heteroátomos, respectivamente, en el que los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S. Los ejemplos del mismo incluyen epóxido, oxirano, pirrolidina, tetrahidrofurano, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, dioxano, morfolina y 4-quinuclidinilo.

10 Un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos significa un anillo heteroaromático monocíclico tal como pirrol, imidazol, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, pirazina, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, oxadiazol y tiadiazol. Significa además un sistema de anillos bicíclico en el que el/los heteroátomo(s) puede(n) estar presente(s) en uno o ambos anillos incluyendo los átomos que forman el puente. Los ejemplos del mismo incluyen quinolina, isoquinolina, quinoxalina, benzimidazol, benzisoxazol, benzodioxano, benzofurano, benzoxazol, indol, indolizina y pirazolo[1,5-a]pirimidina.

15 Un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros significa un ciclo de carbonos aromático tal como fenilo o naftaleno.

Halógeno se selecciona de flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de la presente invención son isómeros ópticos. Se prefiere el estereoisómero de fórmula (1) con la siguiente estructura:



(1)

20

Además, los compuestos de la presente invención se someten parcialmente a tautomería. Por ejemplo, si un grupo heteroaromático que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo se sustituye con un grupo hidroxilo en el átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno, puede aparecer la siguiente tautomería:



25 Además, en el círculo que representa el grupo Ar en la fórmula (1) ha de interpretarse que los átomos que forman el puente que conectan Ar con el sistema de anillos de 8 miembros pueden ser independientemente entre sí un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno y, además, ha de interpretarse que ambos átomos que forman el puente son vecinos entre sí.

30 El experto apreciará que cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a sus necesidades de valencia u otras razones, no pueden usarse para sustituir un grupo particular, se pretende que la lista se interprete con el conocimiento del experto para incluir sólo aquellos miembros de la lista que son adecuados para sustituir el grupo particular.

35 Los compuestos usados en la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o de un solvato. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En caso de que los compuestos de la presente invención contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden usarse según la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Los ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o

más grupos básicos, es decir grupos que pueden protonarse, pueden usarse según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por el experto en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse mediante métodos habituales que conoce el experto en la técnica como, por ejemplo, poniendo en contacto las mismas con una base o ácido orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

En el uso práctico, los compuestos usados en la presente invención pueden combinarse como el principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico según técnicas de obtención de compuestos farmacéuticos convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, comprimidos y cápsulas duras y blandas, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales con respecto a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede variarse, naturalmente, y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 por ciento y aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, pulverización o gotas de líquido.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un ácido graso.

Pueden estar presentes otros materiales diversos como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor de cereza o naranja.

Los compuestos usados en la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Pueden prepararse disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclada de manera adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen dispersiones o disoluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista facilidad de inyección (jeringabilidad). Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe estar protegida contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio de dispersión o disolvente que contiene por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse vía oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo intravenosa), ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y

similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

La dosificación eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, del estado que esté tratándose y de la gravedad del estado que esté tratándose. Tal dosificación puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

5 Cuando se tratan o previenen estados mediados por $ROR\gamma$ para los que están indicados los compuestos de fórmula (1), se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos se administran a una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,1 miligramos hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal de mamífero, preferiblemente administrados como una dosis diaria única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para los mamíferos más grandes, la dosificación diaria total es de desde aproximadamente 1,0 miligramos hasta aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente desde aproximadamente 1 miligramo hasta aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de desde aproximadamente 7 miligramos hasta aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

10 La presente invención describe moduladores, también denominados ligandos en lo que sigue, que se unen al receptor $ROR\gamma$. Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de fórmula (1) actúan como moduladores del receptor $ROR\gamma$.

15 Se considera que el receptor $ROR\gamma$ está implicado en el desarrollo de timocitos, por tanto los moduladores descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades cutáneas inflamatorias tales como eccema atópico y psoriasis. Se sugiere además que la modulación por disminución de la actividad de la transcripción de $ROR\gamma$ con un ligando podría dar como resultado un cambio de la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de tipo Th2, lo que podría ser beneficioso en el tratamiento de determinados estados inflamatorios alérgicos tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn) y esclerosis múltiple (Tesmer et. al., Immunol. Rev. 2008, 223:97).

20 Los compuestos de fórmula (1) muestran actividad antagonista, con respecto a la modulación dependiente de la dosis de la interacción constitutiva del dominio de unión a ligando de $ROR\gamma$ con péptidos derivados de coactivadores tales como SRC-1, TRAP 220 o TIF-2.

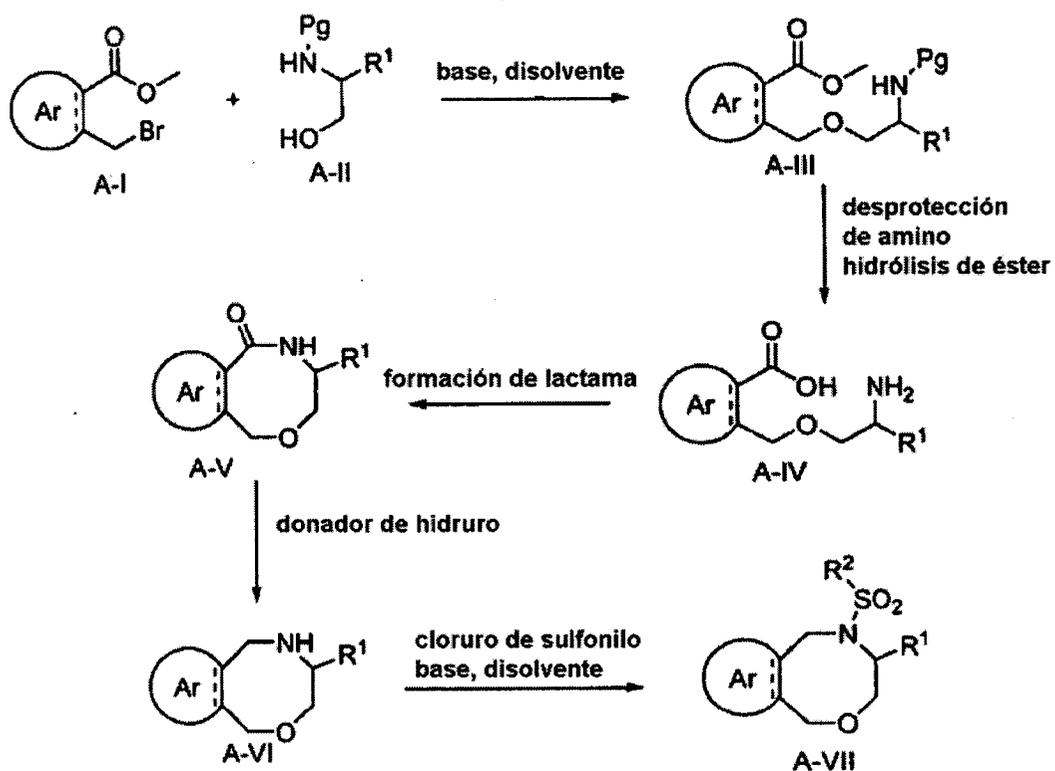
25 Se ha encontrado sorprendentemente que la interacción entre el dominio de unión a ligando de $ROR\gamma$ y los péptidos puede determinarse mediante ensayos de detección de ligando basados en FRET homogéneos. Incluso más sorprendente fue la identificación de compuestos de fórmula (1) como ligandos para $ROR\gamma$.

30 La identificación de ligandos de alta afinidad para $ROR\gamma$ con propiedades agonistas y antagonistas es la base para permitir que expertos conocedores del campo establezcan ensayos para la identificación de ligandos de $ROR\gamma$ agonistas y antagonistas novedosos a partir de bibliotecas de moléculas pequeñas. La identificación de ligandos que se unen a y modulan la actividad de $ROR\gamma1$ y $ROR\gamma2$ es la primera etapa obligatoria para desarrollar nuevos medicamentos basados en molécula pequeña con potencial para desarrollarse para el tratamiento de enfermedades que están controladas directa o indirectamente por la actividad de $ROR\gamma1$ o $ROR\gamma2$. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a enfermedades inflamatorias, asma, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades con un componente autoinmunitario tal como lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, enfermedades cutáneas inflamatorias tales como eccema atópico o psoriasis, esclerosis múltiple o enfermedades similares.

35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una combinación de métodos conocidos en la técnica incluyendo los procedimientos descritos en los esquemas I a IV a continuación.

40 El esquema I representa la alquilación de un aminoalcohol de fórmula (A-II) con un metiléster (hetero)aromático ortosustituido con un sustituyente de bromometilo (A-I) en presencia de una base apropiada en un disolvente adecuado. El producto intermedio de éter resultante (A-III) puede desprotegerse de amina sucesivamente y saponificarse para producir aminoácidos de fórmula (A-IV). El anillo de lactama de ocho miembros puede formarse mediante el uso de reactivos de acoplamiento de amida adecuados y tras la reducción a las aminas cíclicas correspondientes (A-VI) mediante reactivos donadores de hidruro pueden obtenerse los compuestos finales (A-VII) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de bases apropiadas en disolventes apropiados.

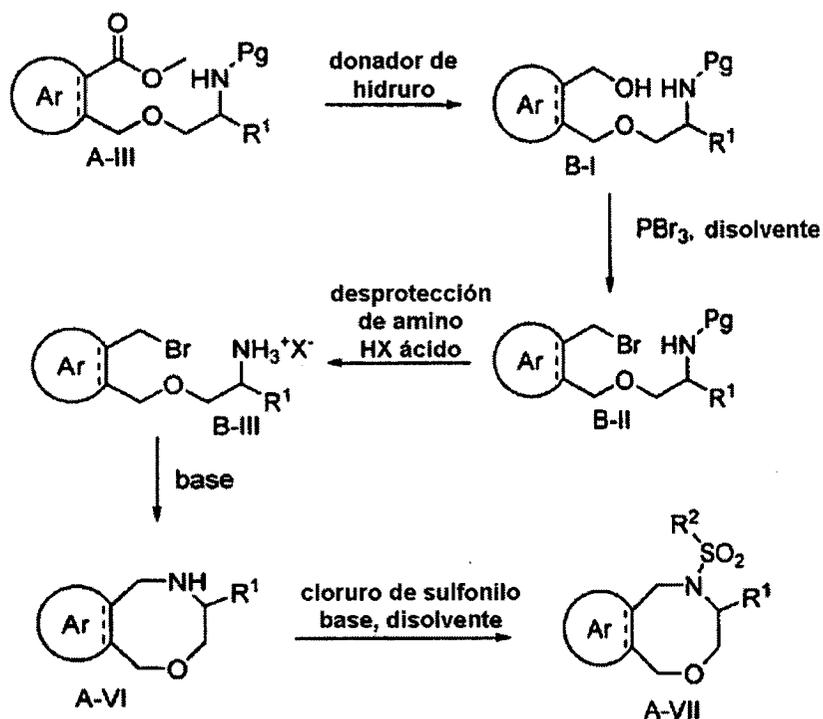
Esquema I



5

Alternativamente, tal como se muestra en el esquema II, los productos intermedios de fórmula (A-III) pueden reducirse a los alcoholes correspondientes (B-I) mediante el uso de reactivos donadores de hidruro apropiados. B-I puede hacerse reaccionar con tribromuro de fósforo para proporcionar el producto intermediario de bromometilo (B-II). Tras la desprotección del grupo amino en condiciones ácidas (B-III) puede transformarse en un producto intermedio cíclico (A-VI) mediante el tratamiento con una base apropiada. La reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base proporciona los compuestos finales (A-VII).

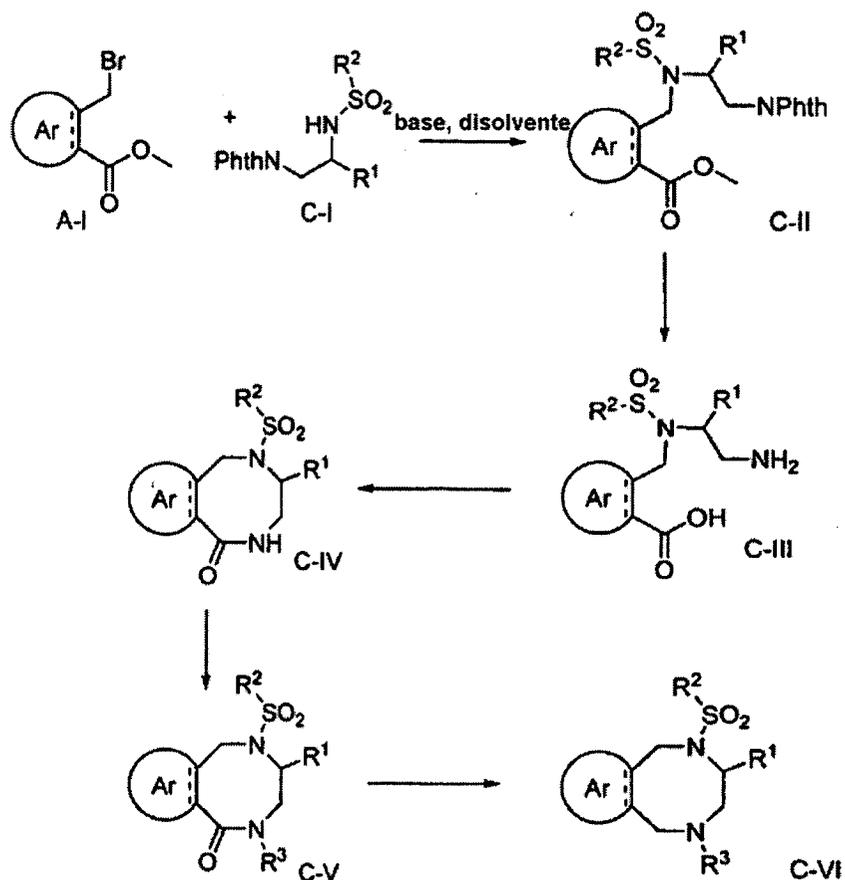
Esquema II



5

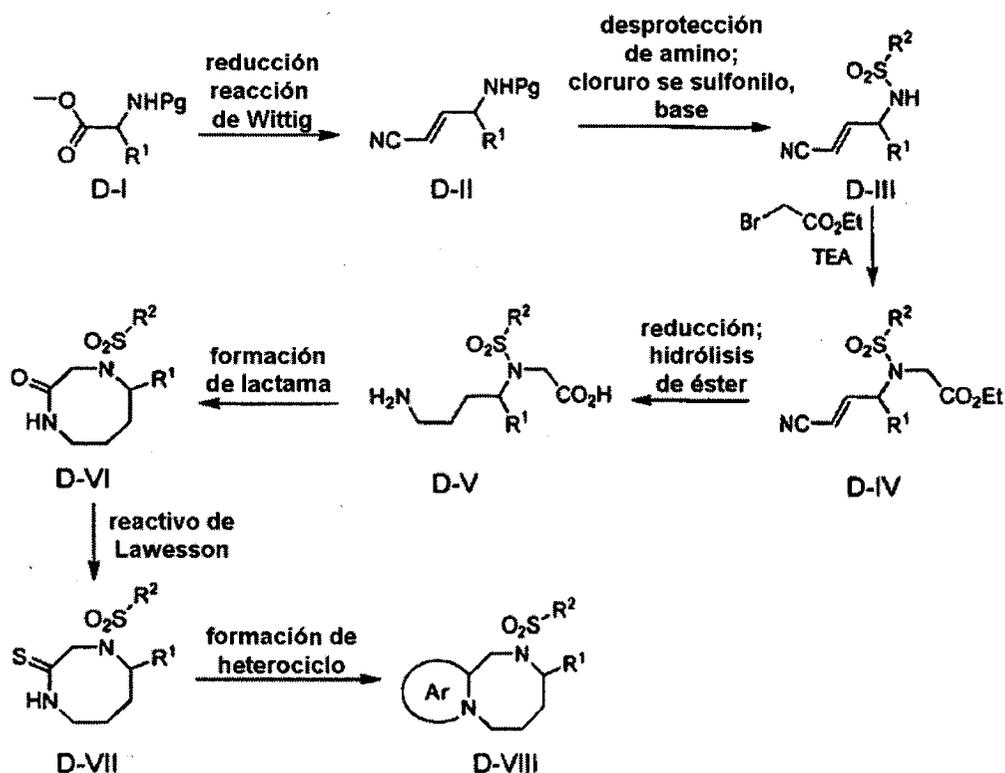
Otra forma de preparar compuestos de la presente invención se representa en el esquema III. Se alquila la aminoetilsulfonamida protegida (C-I) con compuestos de fórmula (A-I) en presencia de una base como NaH en disolventes como DMF para proporcionar productos intermedios (C-II). La hidrólisis de éster y la desprotección de amino proporcionan compuestos (C-III) que pueden ciclarse dando lugar a lactamas de ocho miembros (C-IV) mediante el uso de reactivos de acoplamiento de amida apropiados. La alquilación del nitrógeno de lactama y la reducción de la lactama a una amina produce los compuestos finales (C-VI).

Esquema III

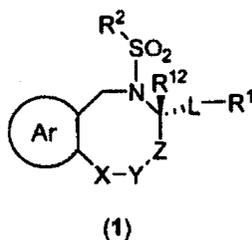


5 Otra forma de preparar compuestos de la presente invención se representa en el esquema IV. Se reduce el aminoéster protegido (D-I) al aldehído correspondiente seguido por reacción de Wittig para proporcionar productos intermedios (D-II). La desprotección de amino y la posterior sulfonilación produce los compuestos (D-III). La N-alquilación con bromo éster y base proporciona productos intermedios (D-IV). La reducción seguida por hidrólisis de éster proporciona productos intermedios de aminoácido (D-V) que pueden ciclarse a lactamas de ocho miembros (C-VI) mediante el uso de reactivos de acoplamiento de amida apropiados. La tiónación de lactama-carbonilo proporciona productos intermedios (D-VII) que pueden convertirse en compuestos heterocíclicos (D-VIII).

Esquema IV



5 Los compuestos descritos en la presente invención son racematos y pueden prepararse como enantiómeros individuales cuando se usan aminoalcoholes homoquirales (AII) o diaminas (C-I). El estereoisómero de fórmula (1) con la siguiente estructura habitualmente muestra una actividad biológica superior:

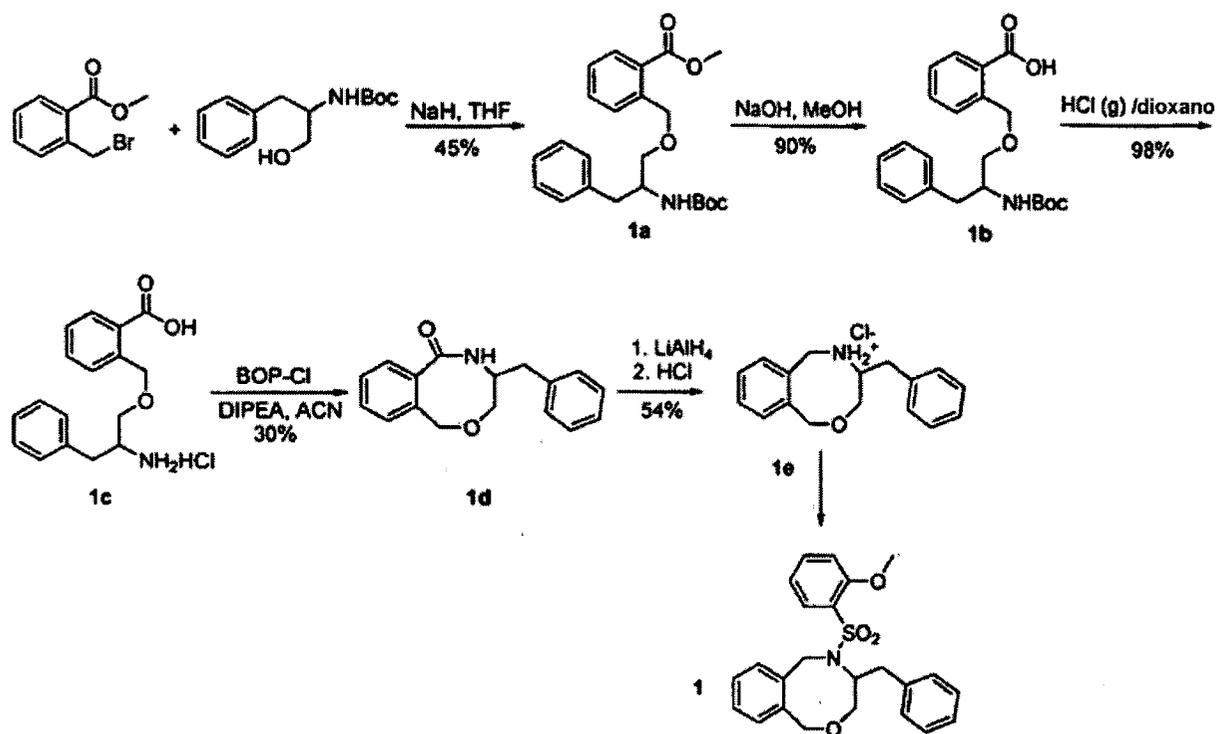


En los siguientes ejemplos se usan las abreviaturas enumeradas a continuación.

	ACN	Acetonitrilo
	Boc	terc-butiloxycarbonilo
10	BOP-Cl	cloruro (bis(2-oxo-3-oxazolidin)il)fosfónico
	CC	cromatografía en columna
	DCM	diclorometano
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	diisopropil-etilamina
15	DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
	DMF	dimetilformamida
	DPPA	azida de difenilfosforilo

	AE	acetato de etilo
	Et	Etilo
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
5	mCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
	Ms	metanosulfonilo
	NBS	N-bromo-succinimida
	Phth	ftalato
	Pg	grupo de protección
10	EP	éter de petróleo
	ta	temperatura ambiente
	MP	material de partida
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
15	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía en capa fina

Ejemplos

Ejemplo de preparación 120 Etapa 1: 2-((2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropoxi)metil)benzoato de metilo (1a)

A una disolución de 2-(bromometil)benzoato de metilo (25,1 g, 100 mmol) en THF seco (600 ml) se le añadió NaH

(60 por ciento, 8,8 g, 220 mmol) en pequeñas porciones a 5°C y se agitó durante 10 min. Entonces se añadió gota a gota 1-hidroxi-3-fenilpropan-2-icarbamato de terc-butilo (22,9 g, 100 mmol) en THF (100 ml) y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a ta durante la noche. Se extinguió la reacción con agua (400 ml) y se extrajo con AE (2 x 400 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC eluyendo con EP:AE = 7:1 para dar el compuesto 1a como un sólido blanco (18,0 g, rendimiento del 45%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 5H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,49-3,43 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2-((2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropoxi)metil)benzoico (1b)

Se calentó la suspensión de compuesto 1a (39,9 g, 100 mmol) en NaOH acuoso 3,5 N (130 ml) y MeOH (350 ml) hasta 50°C durante 3 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta ta y se acidificó hasta pH=3 con HCl acuoso 3,5 N, se extrajo con AE (2 x 300 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron a presión reducida para conseguir el compuesto 1b como un sólido blanco (34,7 g, rendimiento del 90%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08-8,06 (m, 1H), 7,73-7,53 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 5H), 4,95-4,84 (m, 2H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3: clorhidrato del ácido 2-((2-amino-3-fenilpropoxi)metil)benzoico (1c)

Se trató el compuesto 1b (34,7 g, 90 mmol) con HCl (g) en dioxano (700 ml) a ta durante la noche. El concentrado a vacío dio la sal de clorhidrato del compuesto 1c que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional (28,3 g, rendimiento del 98%). EM (ESI⁺): 286 [M+1]⁺.

Etapa 4: 4-bencil-4,5-dihidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-6(3H)-ona (1d)

A una disolución del compuesto 1c (28 g, 87 mmol) obtenido anteriormente en CH₃CN (1,5 l) se le añadió DIPEA (68 g, 520 mmol) a 0°C, seguido por BOP-Cl (70 g, 275 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min y entonces se calentó hasta ta durante la noche. Se retiró el sólido mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en AE, se lavó con HCl 2 N y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración a vacío y purificación mediante CC eluyendo con EP:AE = 1:2 dio el compuesto 1d como un aceite amarillo (7,0 g, rendimiento del 30%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 4H), 7,05 (d, J=7,2 Hz, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,82 (d, J=14,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 2H). EM (ESI⁺): 268 [M+1]⁺.

Etapa 5: clorhidrato de 4-bencil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (1e)

A una disolución del compuesto 1d (7,0 g, 26,2 mmol) en THF (150 ml) se le añadió lentamente LiAlH₄ (6,0 g, 157 mmol) a 0°C. Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante 2 h. Entonces se enfrió la reacción hasta 5°C, se extinguió con agua (6 ml) y NaOH acuoso (15% p/p; 6 ml) con agitación vigorosa. Se retiró el precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en HCl 2 N (100 ml) y se extrajo con AE (2 x 80 ml). Se basificó la fase acuosa con NaOH ac. 2 N y se extrajo con AE (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto 1e como un aceite amarillo pálido (3,7 g, rendimiento del 56%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27-7,16 (m, 5H), 7,12-7,06 (m, 4H), 4,96-4,82 (m, 2H), 4,34 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,96 (d, J=14,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, J=12,0, 8,0 Hz, 1H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,63 (dd, J=14,0, 5,2 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=14,0, 8,4 Hz, 1H).

Preparación de sal de clorhidrato del compuesto (1e)

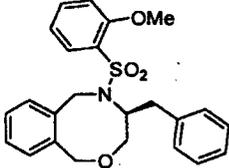
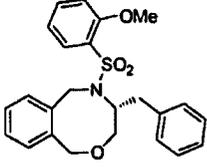
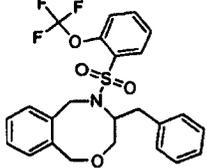
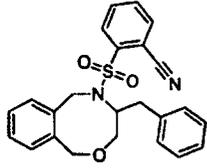
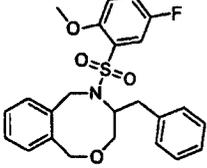
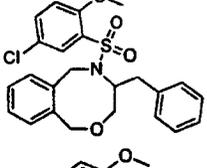
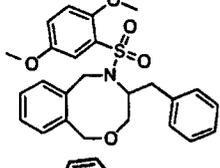
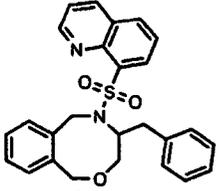
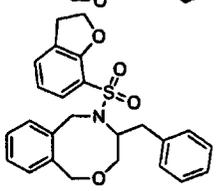
Se trató la disolución del compuesto 1e (5,4 g, 21 mmol) en AE (10 ml) con HCl (1,0 N en AE, 45 ml) a ta durante 10 min y entonces se concentró a vacío hasta un quinto de su volumen original. Se añadió hexano (50 ml) al residuo con agitación. Se recogió el sólido formado mediante filtración y se lavó con hexano, se secó a vacío para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto 1e como un sólido rosa claro (5,95 g, rendimiento del 96%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,36 (s a, 1H), 10,21 (s a, 1H), 7,62 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,42-7,11 (m, 8H), 5,18 (d, J=12,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J=16,0 Hz, 1H), 4,63 (d, J=16,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J=12,4 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=12,8, 9,2 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=13,2, 2,8 Hz, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,09 (t, J=12,0 Hz, 1H). EM (ESI⁺): 254 [M+H]⁺.

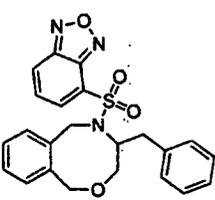
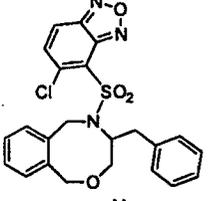
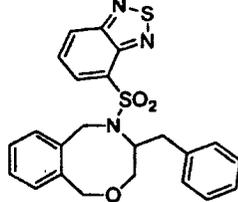
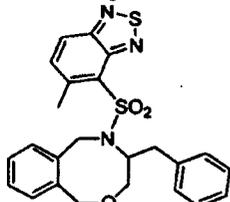
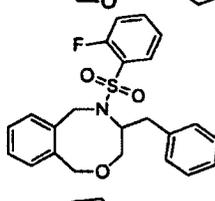
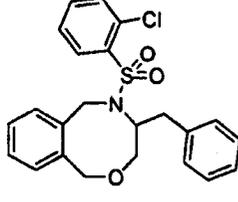
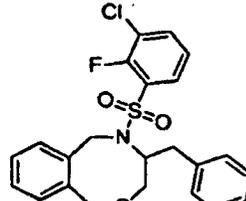
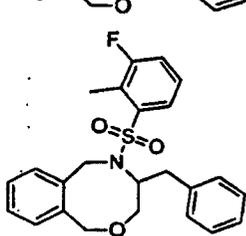
Etapa 6: 4-bencil-5-(2-metoxifenilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (1)

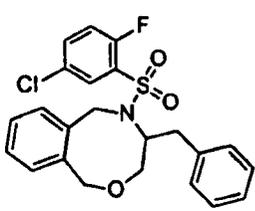
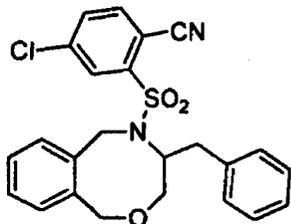
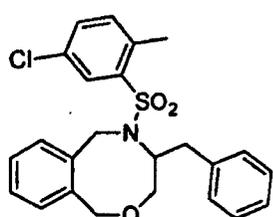
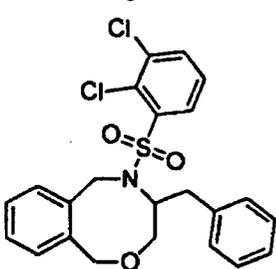
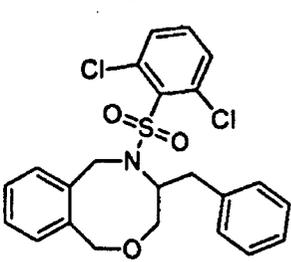
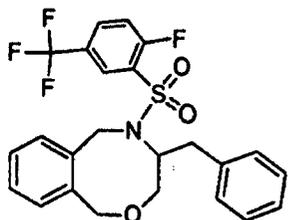
A una disolución del compuesto 1e-sal de HCl (50 mg, 0,17 mmol) en DCM (3 ml) y Et₃N (34 mg, 0,34 mmol) se le añadió cloruro de 2-metoxibenceno-1-sulfonilo (41 mg, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto resultante mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto objetivo 1 (46 mg, rendimiento del 64%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 5H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,10 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,93 (d, J=14,7 Hz, 1H), 4,82 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J=10,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,51 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,15 (t, J=12,4 Hz, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H). EM (ESI⁺): 424 [M+H]⁺.

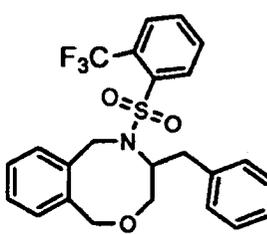
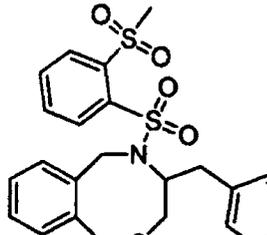
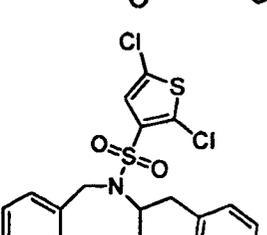
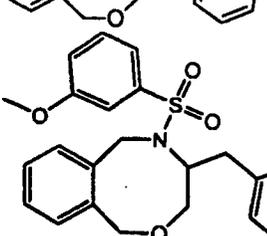
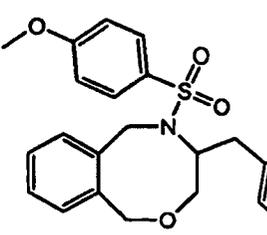
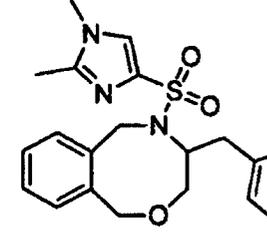
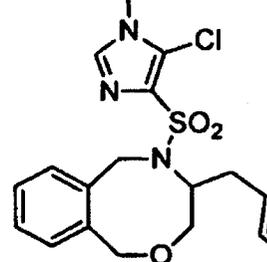
Ejemplos de preparación 1/1 a 1/44

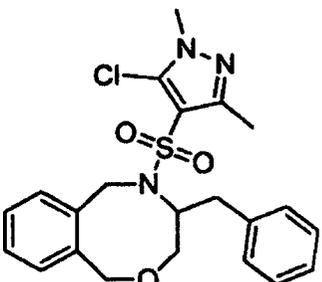
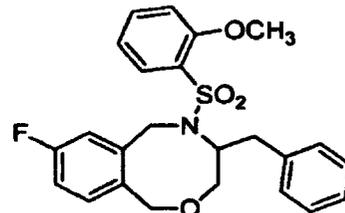
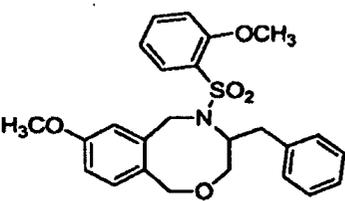
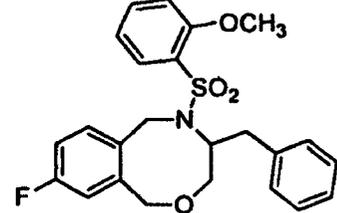
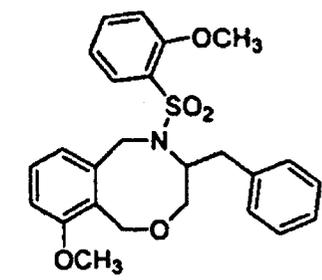
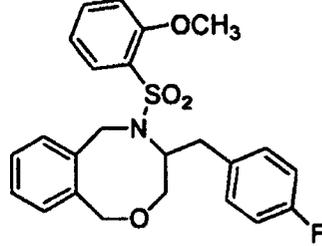
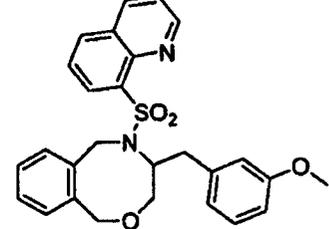
Seguindo procedimientos similares a los descritos en el ejemplo de preparación 1, se prepararon los siguientes compuestos.

n.º	Estructura	PM (g/mol)	m/z medido de [M+H] ⁺
1/1		423,5	424
	con separación posterior mediante cromatografía quiral		
1/2		423,5	424
	a partir de MP homoquiral		
1/3		477,5	478
1/4		418,5	441 de [M+Na] ⁺
1/5		441,5	442
1/6		458,0	458;460
1/7		453,6	454
1/8		444,5	445
1/9		435,5	436

1/10		435,5	436
1/11		469,9	492;494 de [M+Na] ⁺
1/12		451,6	452
1/13		465,6	466
1/14		411,5	412
1/15		427,9	428;430
1/16		445,9	468;470 de [M+Na] ⁺
1/17		425,5	426

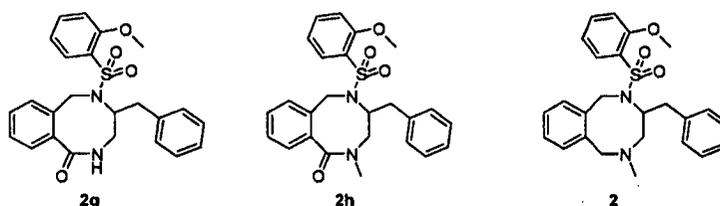
1/18		445,9	468;470 de [M+Na] ⁺
1/19		453,0	475;477 de [M+Na] ⁺
1/20		442,0	464;466 de [M+Na] ⁺
1/21		462,4	484;486 de [M+Na] ⁺
1/22		429,5	430
1/23		462,4	484;486 de [M+Na] ⁺
1/24		479,5	480

1/25		461,5	462
1/26		471,6	472
1/27		468,4	468;470
1/28		423,5	424
1/29		423,5	424
1/30		411,5	412
1/31		431,9	432;434

1/32		446,0	446;448
1/33		441,5	442
1/34		453,6	454
1/35		441,5	442
1/36		453,6	454
1/37		441,5	442
1/38		474,6	475

1/39		451,5	452
1/40		474,6	475
1/41		389,5	390
1/42		410,5	411
1/43		424,5	425
1/44		436,6	437

Ejemplo de preparación 2. 2g y 2h



Etapa 1: 2-(2-amino-3-fenilpropil)isoindolin-1,3-diona (2b)

5 Se agitó una disolución de 2-(2-terc-butiloxicarbonilamino-3-fenilpropil)isoindolin-1,3-diona (1,14 g, 3 mmol) en TFA (5 ml) y DCM (30 ml) a ta durante 2 h. Se concentró la disolución para dar el compuesto como un sólido blanco que se disolvió en Na_2CO_3 (sat.) y se extrajo mediante AE (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto 2b como un aceite incoloro (800 mg, rendimiento del 95%).

Etapa 2: N-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropan-2-il)-2-metoxibencenosulfonamida (2c)

10 A una disolución del compuesto 2b (800 mg, 2,8 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió cloruro de 2-metoxibenceno-1-sulfonilo (942 mg, 4,5 mmol) a 10°C. Se agitó la mezcla a ta durante la noche y entonces se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP:AE = 2:1) para dar el compuesto 2c como un sólido blanco (1,13 g, rendimiento del 83%).

Etapa 3: 2-((N-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropan-2-il)-2-metoxifenilsulfonamido)metil)benzoato de metilo (2d)

15 A una disolución del compuesto 2c (500 mg, 1,1 mmol) en DMF (10 ml) a 10°C, se le añadió NaH (60% en peso, 44 mg, 1,1 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla durante 30 min adicionales y entonces se añadió gota a gota la disolución de 2-(bromometil)-benzoato de metilo (253 mg, 1,1 mmol) en DMF (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a 10°C durante 30 min y se calentó hasta ta durante la noche. Se extinguió la reacción con agua y se diluyó con AE (40 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP:AE = 2:1) para dar el compuesto 2d como un sólido blanco (520 mg, rendimiento del 79%).

Etapa 4: ácido 2-((N-(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropan-2-il)-2-metoxifenilsulfonamido)metil)benzoico (2e)

25 A la disolución del compuesto 2d (100 mg, 0,17 mmol) en H_2O (2 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió NaOH acuoso (33 mg, 0,84 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla hasta ta y se acidificó hasta pH=3 con HCl acuoso 3,5 N, se concentró a vacío para eliminar el disolvente volátil. Se extrajo la mezcla resultante con AE (2 x 30 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron a vacío para dar el compuesto 2e como un sólido blanco (80 mg, rendimiento del 80%).

Etapa 5: ácido 2-((N-(1-amino-3-fenilpropan-2-il)-2-metoxifenilsulfonamido)metil)-benzoico (2f)

30 Se calentaron la mezcla del compuesto 2e (100 mg, 0,17 mmol) y monohidrato de hidrazina al 98% (85 mg, 1,7 mmol) en etanol (5 ml) hasta reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se acidificó hasta pH=3 con HCl acuoso 1 N. Se retiró el precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto 2f como un sólido blanco (30 mg, rendimiento del 39%).

Etapa 6: 4-bencil-5-(2-metoxifenilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[f][1,4]diazocin-1(2H)-ona (2g)

35 A una disolución del compuesto 2f (45 mg, 0,1 mmol) en DMF seca (15 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (33 mg, 0,32 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 10 min y se añadió DPPA (41 mg, 0,15 mmol). Se agitó esta mezcla resultante a ta durante 24 h y entonces se concentró a vacío para eliminar el disolvente. Se disolvió el residuo en AE (10 ml), se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración a vacío y purificación mediante CCF preparativa dio el compuesto 2g como un sólido blanco (40 mg, rendimiento del 91%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (dd, 1H, J=8,0, 1,6 Hz), 7,47-6,99 (m, 11 H), 6,86 (d, 1H, J=8,0 Hz), 6,15 (m, 1H), 5,02 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (dd, J=15,2, 8,8 Hz, 1H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,39 (d, J=8,8 Hz, 1H). EM (ESI+) m/z: 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 459 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 7: 4-bencil-5-(2-metoxifenilsulfonyl)-2-metil-3,4,5,6-tetrahidrobenzo[f][1,4]diazocin-1(2H)-ona (2h)

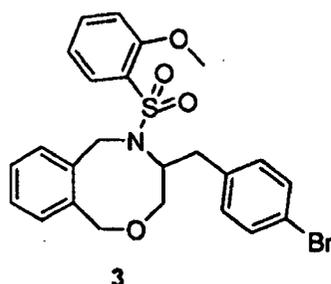
45 A una disolución del compuesto 2g (120 mg, 0,28 mmol) en DMF (15 ml) a 10°C, se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral; 13 mg, 0,33 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla durante 45 min adicionales y entonces se añadió gota a gota MeI (116 mg, 0,82 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 10°C durante 30 min y se calentó hasta ta durante la noche. Se extinguió la reacción con agua (30 ml) y se extrajo con AE (40 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La concentración a vacío y purificación mediante CCF preparativa (EP:AE = 1:1) dio el compuesto 2h como un sólido blanco (110 mg, rendimiento del 89%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CD₃OD) δ 7,82 (dd, 1H, J=8,0, 1,6 Hz), 7,51 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,05-6,99 (m, 5H), 6,72-6,70 (m, 2H), 5,41 (d, J=18,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J=19,2 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,28 (dd, J=14,4, 11,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, J=15,2, 4,8 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,61 (dd, J=12,8, 9,6 Hz, 1H), 2,47 (dd, J=12,8, 4,8 Hz, 1H). EM (ESI+) m/z: 451 [M+H]⁺.

5 Etapa 8: 3-bencil-2-(2-metoxifenilsulfonil)-5-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencof[1,4]-diazocina (2)

10 A una disolución del compuesto 2h (150 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 5°C, se le añadió LAH (76 mg, 2 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante 2 h y entonces se enfrió hasta 5°C, se extinguió con una gota de agua. Se retiró el precipitado formado mediante filtración. Se diluyó el filtrado con NaOH acuoso 1 N y se extrajo con AE. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto 2 como un sólido amarillo (20 mg, rendimiento del 13%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (dd, 1H, J=8,0, 2,0 Hz), 7,44 (m, 1H), 7,19-7,00 (m, 8H), 6,87-6,81 (m, 3H), 5,30 (d, J=17,6 Hz, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45 (d, J=12,4 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=13,2, 10,4 Hz, 1H), 2,49-2,39 (m, 3H), 2,24 (s, 3H). EM (ESI+) m/z: 437 [M+H]⁺

Ejemplo de preparación 3



15

Etapa 1: 2-(bromometil)benzoato de metilo (3b)

20 A una disolución de 2-(metil)benzoato de metilo 3a (9,46 g, 6,3 mmol) en cloroformo (200 ml) se le añadieron NBS (13,8 g, 7,6 mmol) y peróxido de benzoilo (760 mg, 0,32 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Cuando se enfrió la mezcla hasta ta, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante CC, se eluyó con EP para dar 3b como un aceite incoloro (9 g, rendimiento del 62%).

Etapa 2: 2-amino-3-(4-bromofenil)propanoato de metilo (3d)

Se agitó una mezcla de ácido 2-amino-3-(4-bromofenil)propanoico 3c (24,4 g, 100 mmol) en HCl/MeOH (300 ml) a reflujo durante la noche. El análisis mediante CCF indicó el consumo total del compuesto 3c. Se concentró la mezcla para dar 3d como un sólido amarillo pálido (24 g, rendimiento del 92%).

25 Etapa 3: 3-(4-bromofenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo (3e)

30 A una mezcla con agitación del compuesto 3d (24 g, 93 mmol) y TEA (19 g, 186 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió (Boc)₂O (22 g, 102,3 mmol) a 0°C. Entonces se agitó la mezcla a ta durante la noche. El análisis mediante CCF indicó el consumo total del compuesto 3d. Se añadió HCl diluido hasta que se ajustó el pH de la mezcla hasta 7. Entonces se extrajo la mezcla con DCM (3 x 200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 3e como un sólido amarillo pálido (32 g, rendimiento del 96%).

Etapa 4: (1-(4-bromofenil)-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (3f)

35 A una disolución del compuesto 3e (15 g, 42 mmol) en etanol (50 ml) y THF (50 ml) se le añadió LiCl·H₂O (10 g, 170 mmol) y NaBH₄ (6,3 g, 170 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a ta durante la noche. El análisis mediante CL/EM indicó el consumo total del compuesto 3e. Se retiró el precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío para dar 3f como un sólido blanco (13 g, rendimiento del 94%).

Etapa 5: 2-((3-(4-bromofenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propoxi)metil)-benzoato de metilo (3g)

40 A una disolución del compuesto 3f (6,6 g, 20 mmol) en THF seco (100 ml) se le añadió NaH (60%, 960 mg, 24 mmol) en pequeñas porciones a 0°C y se agitó durante 1 h. Entonces se añadió gota a gota el compuesto 3b (5 g, 22 mmol) en THF (50 ml) y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a ta durante la noche. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con AE (2 x 100 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC eluyendo con EP:AE = 9:1 para dar 3g como un sólido blanco (3,2 g, rendimiento del 34%).

Etapa 6: (1-(4-bromofenil)-3-((2-(hidroximetil)bencil)oxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (3h)

A una disolución del compuesto 3g (5 g, 10 mmol) en éter seco (80 ml) se le añadió lentamente LiAlH_4 (1 M en THF, 15,7 ml, 15,7 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. Entonces se extinguió la mezcla con agua (1 ml) con agitación vigorosa. Se retiró el precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío para dar 3h como un sólido blanco (4,3 g, rendimiento del 92%).

5 Etapa 7: (1-((2-(bromometil)bencil)oxi)-3-(4-bromofenil)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (3i)

A una disolución del compuesto 3h (4,15 g, 9,2 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió NBS (4,1 g, 23 mmol) y PPh_3 (6 g, 23 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla a 0°C durante 20 min. Entonces se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó mediante CC eluyendo con EP:AE = 4:1 para dar 3i como un sólido blanco (2,3 g, rendimiento del 50%).

10 Etapa 8: sal de ácido trifluoroacético de 1-((2-(bromometil)bencil)oxi)-3-(4-bromofenil)propan-2-amina (3k)

A una disolución del compuesto 3i (2,2 g, 4,3 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió lentamente TFA (2 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. El análisis mediante CL/EM indicó el consumo total del compuesto 3i. Se eliminó el disolvente a vacío para dar 3k como un sólido blanco (1,68 g, rendimiento del 95%).

Etapa 9: 4-(4-bromobencil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (3l)

15 Se agitó una mezcla del compuesto 3k (1,6 g, 3,9 mmol) y K_2CO_3 (1,6 g, 12 mmol) en THF seco (30 ml) a ta durante la noche. CL/EM indicó el consumo total del compuesto 3k. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a vacío para dar 3l como un sólido blanco (1,1 g, rendimiento del 86%).

Etapa 10: 4-(4-bromobencil)-5-((2-metoxifenil)sulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (3)

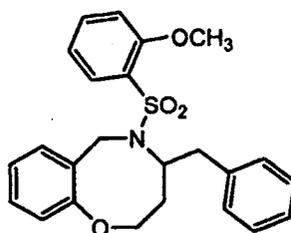
20 A una mezcla del compuesto 3l (900 mg, 2,7 mmol) y TEA (546 mg, 5,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió cloruro de 2-metoxibencenosulfonyl (559 mg, 2,7 mmol) y cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó mediante CC para dar 3 como un sólido blanco (510 mg, rendimiento del 38%).

Ejemplos de preparación 3/1 a 3/2

25 Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el ejemplo de preparación 3, se prepararon los siguientes compuestos.

n.º	Estructura	PM (g/mol)	m/z medido de $[\text{M}+\text{H}]^+$
3/1		502,4	502;504
3/2		502,4	502;504

Ejemplo de preparación 4



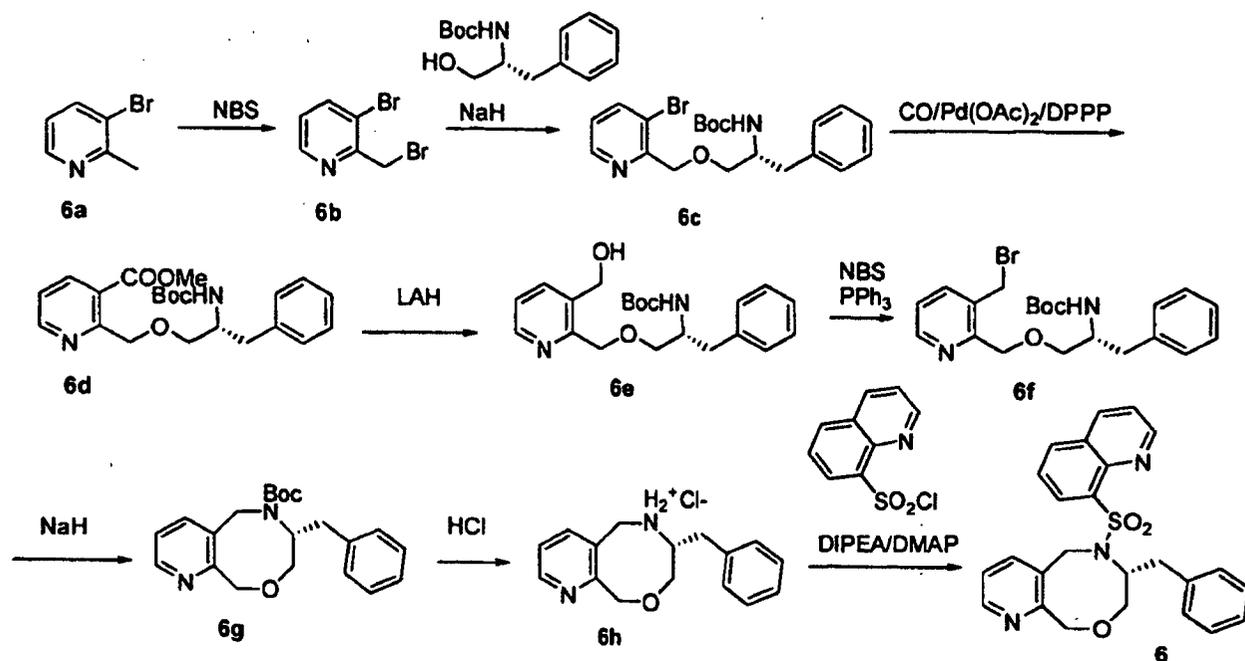
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en Org. Lett. 2009, 11:5494, se preparó el compuesto 4-bencil-5-(2-metoxifenilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[b][1,5]oxazocina (4).

Ejemplos de preparación 5/1 a 5/6

Usando sustitución de Br catalizada por Pd se prepararon los siguientes compuestos.

n.º	Estructura	MP nº	PM (g/mol)	m/z medido de [M+H] ⁺
5/1		3/1	453,6	454
5/2		3/1	448,5	449
5/3		3/2	448,5	449
5/4		3	448,5	449
5/5		3/2	501,6	502
5/6		3/2	530,6	531

Ejemplo de preparación 6

**Etapa 1: Compuesto 6b**

5 Se calentó una mezcla de 6a (1 g, 5,8 mmol), peróxido de benzoilo (101 mg, 0,4 mmol) y NBS (1,1 g, 6,39 mmol) en CCl₄ (58 ml) a reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta, se extinguió con H₂O y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con EP:AE = 15:1 para proporcionar 6b (1,1 g, rendimiento del 78%) como un aceite amarillo.

Etapa 2: Compuesto 6c

10 A una disolución de (R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il-carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,8 mmol) en DMF (8 ml) a 0°C se le añadió NaH (29 mg, 1,2 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 10 min y se añadió 6b (200 mg, 0,8 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 16 h, se extinguió con H₂O y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante CCF preparativa para proporcionar 6c (70 mg, rendimiento del 21%) como un aceite incoloro.

Etapa 3: Compuesto 6d

15 Se agitó una mezcla de 6c (1,3 g, 3 mmol), acetato de paladio (106 mg, 0,5 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (635 mg, 1,54 mmol) y trietilamina (939 mg, 9,3 mmol) en MeOH (30 ml) a 120°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (10 bar) durante 30 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante CC sobre gel de sílice, se eluyó con EP/AE = 5:1 para proporcionar 6d (840 mg, rendimiento del 68%) como un aceite incoloro.

Etapa 4: Compuesto 6e

20 A una disolución de 6d (200 mg, 0,5 mmol) en dietil éter (10 ml) a 0°C se le añadió LiAlH₄ (76 mg, 2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 0,5 h y se extinguió con H₂O. Se diluyó la mezcla con AE, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, se eluyó con EP/AE = 5:1 para proporcionar 6e (181 mg, rendimiento del 97%) como un aceite incoloro.

Etapa 5: Compuesto 6f

30 A una disolución de 6e (65 mg, 0,18 mmol) en THF a 0°C se le añadió NBS (78 mg, 0,44 mmol) seguido por PPh₃ (115 mg, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, se eluyó con EP/AE = 5:1 para proporcionar 6f (28 mg, rendimiento del 37%) como un aceite incoloro.

Etapa 6: Compuesto 6g

A una disolución de 6f (133 mg, 0,31 mmol) en DMF (40 ml) a 0°C se le añadió NaH (60%, 42 mg, 0,62 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 24 h, se extinguió con H₂O y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Se

secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, se eluyó con EP/AE = 5:1 para proporcionar 6g (79 mg, rendimiento del 72%) como un aceite incoloro.

Etapa 7: Compuesto 6h

- 5 Se agitó una disolución de 6g (109 mg, 0,31 mmol) en AE-HCl (3 ml) a ta durante 1 h y se concentró a presión reducida para proporcionar 6h (130 mg, 100%) como un sólido blanco.

Etapa 8: (R)-7-bencil-6-(quinolin-8-ilsulfonil)-6,7,8,10-tetrahidro-5H-pirido[3,2-f][1,4]oxazocina (6)

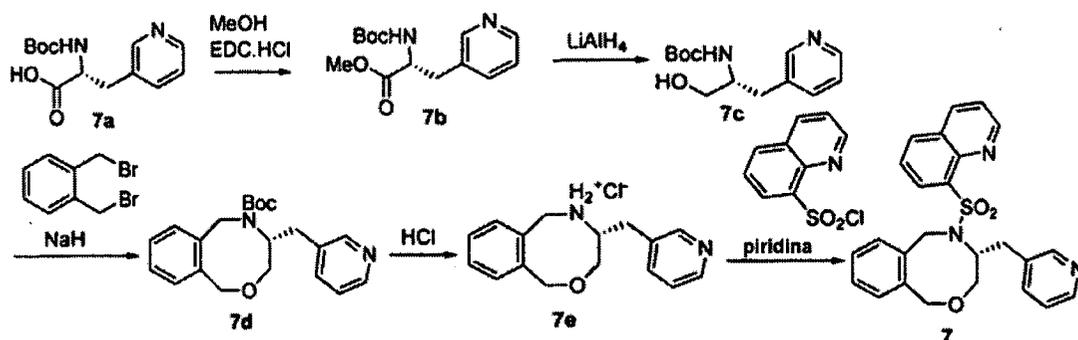
- 10 A una disolución de 6h (79 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (120 mg, 0,93 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C se le añadió cloruro de quinolin-8-sulfonilo (71 mg, 0,31 mmol) seguido por DMAP (8 mg, 0,07 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 24 h y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, se eluyó con EP/AE = 5:1 para proporcionar 6 (54 mg, 39%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 8,57 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,34-8,33 (m, 1H), 8,21 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,04 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,81 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,69 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,03-6,96 (m, 3H), 5,47 (d, 1H, J=16,0 Hz), 5,20-5,14 (m, 2H), 4,79 (d, 1H, J=16,0 Hz), 4,34 (m, 1H), 3,98 (d, 1H, J=8,4 Hz), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,22 (m, 1H). EM (ESI+) m/z: 446,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15

Ejemplo de preparación 6/1 a 6/5

Seguindo procedimientos similares a los descritos en el ejemplo de preparación 6, se prepararon los siguientes compuestos.

n.º	Estructura	PM (g/mol)	m/z medido de $[\text{M}+\text{H}]^+$
6/1		441,5	442
6/2		474,5	475
6/3		442,5	453
6/4		426,5	427
6/5		432,5	433

Ejemplo de preparación 7



Etapa 1: Compuesto 7b

5 A una disolución de 7a (110 mg, 0,41 mmol) y Et₃N (83 mg, 0,82 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió EDC·HCl (118,5 mg, 0,62 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 h y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre agua y AE. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con EP/AE = de 3:1 a 1:2 para proporcionar 7b (89 mg, rendimiento del 77%) como un sólido blanco.

Etapa 2: Compuesto 7c

10 A una disolución de 7b (4,18 g, 15 mmol) en Et₂O (100 ml) a ta se le añadió lentamente LiAlH₄ (567 mg, 30 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 h, se extinguió con H₂O y se diluyó con AE. Se secó la mezcla sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7c (3,52 g, rendimiento del 93%) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 3: Compuesto 7d

15 A una disolución de 7c (418 mg, 1,66 mmol) y 1,2-bis(bromometil)benceno (480 mg, 1,83 mmol) en DMF seca (3 ml) a 0°C se le añadió NaH (166 mg, 4,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 h, se extinguió con H₂O y se extrajo con AE (10 ml).

Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con EP/AE = de 5:1 a 1:1 para dar 7d (92 mg, rendimiento del 15%).

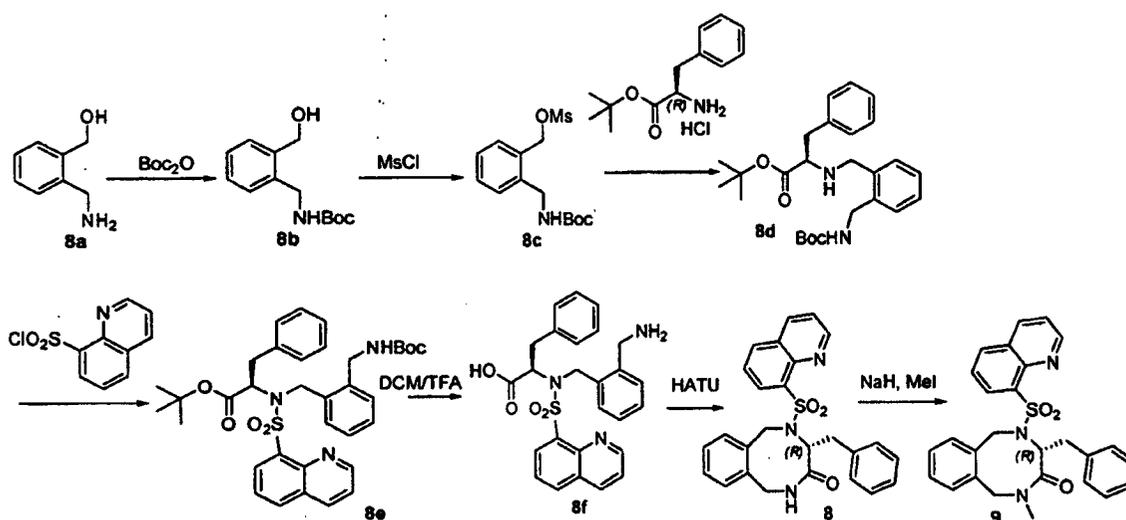
Etapa 4: Compuesto 7e

20 Se agitó una disolución de 7d (92 mg, 0,26 mmol) en AE-HCl (3 ml) a ta durante 1 h y se filtró para proporcionar 7e (73 mg, rendimiento del 100%) como un sólido blanco.

Etapa 5: (R)-4-(piridin-3-ilmetil)-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzoff[1,4]oxazocina (7)

25 A una disolución de 7e (73 mg, 0,25 mmol) en piridina seca (2,5 ml) a ta se le añadió cloruro de quinolin-8-sulfonilo (86 mg, 0,38 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CCF preparativa para dar 7 (13 mg, 11%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89-8,87 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,45-8,40 (m, 2H), 8,16 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,93-6,86 (m, 2H), 5,10-5,01 (m, 3H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,82 (d, 1H, J=8,0 Hz), 3,79 (d, 1H, J=8,0 Hz), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 1H). EM (ESI+) m/z: 446,2 [m+H]⁺.

Ejemplos de preparación 8 y 9



Etapa 1: Compuesto 8b

5 A una disolución de 8a (4 g, 29,2 mmol) en DCM (20 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió Boc_2O (6,4 g, 29,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 24 h y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con EP/AE = de 10:1 a 5:1 para dar 8b (3,2 g, rendimiento del 46%) como un sólido blanco.

Etapa 2: Compuesto 8c

10 A una disolución de 8b (1 g, 4,21 mmol) en DCM (10 ml) a ta se le añadió DIPEA (1,6 g, 12,4 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo. Se agitó la mezcla a ta durante 3 h y se concentró a presión reducida para dar 8c bruto (1,2 g, rendimiento del 100%) como un aceite amarillo.

Etapa 3: Compuesto 8d

15 A una disolución de clorhidrato de (R)-2-amino-3-fenilpropanoato de terc-butilo (1,08 g, 4,21 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadió DIPEA (1,6 g, 12,4 mmol) seguido por 8c (1,2 g, 4,21 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 14 h, se enfrió hasta ta y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre AE (100 ml) y H_2O (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con EP/AE = de 10:1 a 2:1 para dar 8d (1 g, rendimiento del 54%) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 4: Compuesto 8e

20 A una disolución de 8d (1 g, 2,27 mmol) en piridina (10 ml) a ta se le añadió cloruro de quinolin-8-sulfonilo (0,517 g, 2,27 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 h y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre AE (100 ml) y H_2O (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con EP/AE = de 5:1 a 1:1 para dar 8e (620 mg, rendimiento del 44%) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 5: Compuesto 8f

25 Se agitó una mezcla de 8e (620 mg, 0,98 mmol) en DCM (2 ml) y TFA (5 ml) a ta durante 4 h y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre AE (100 ml) y NaHCO_3 sat. ac. (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH = de 20:1 a 8:1 para dar 8f (400 mg, rendimiento del 86%) como un aceite amarillo pálido.

Etapa 6: (R)-4-bencil-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-1,2,5,6-tetrahidrobenzo[f][1,4]diazocin-3(4H)-ona (8)

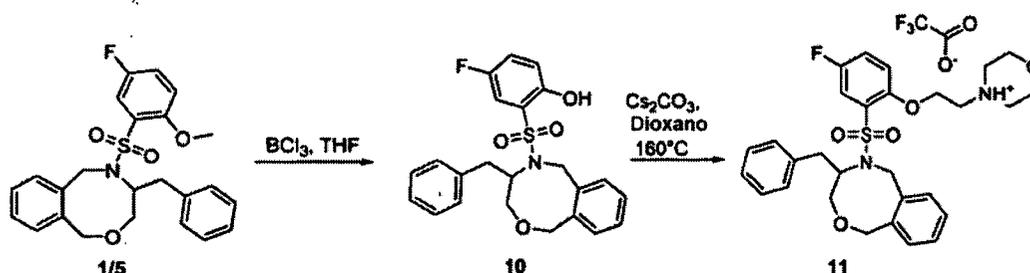
30 A una disolución de 8f (400 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 ml) a ta se le añadió HATU (479 mg, 1,26 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h, se diluyó con AE (20 ml) y se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la disolución orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con DCM-AE (de 10:1 a 2:1) para dar el producto bruto (200 mg), que se purificó mediante CCF preparativa y cristalización en dietil éter para dar 8 (50 mg, rendimiento del 13%) como un sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01-8,99 (m, 1H), 8,24 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,12 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,10-6,95 (m, 5H), 6,81 (d, $J=7,2$ Hz,

1H), 5,96 (t, J=6,8 Hz, 1H), 5,45-5,36 (m, 2H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,45 (d, J=16,8 Hz, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H); EM (ESI+) m/z: 458 [M+H]⁺.

Etapas 7: (R)-4-bencil-2-metil-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-1,2,5,6-tetrahidrobenzof[1,4]diazocin-3(4H)-ona (9)

5 A una disolución de 8 (50 mg, 0,11 mmol) en THF (3 ml) a -10°C se le añadió lentamente NaH (5,2 mg, 0,12 mmol). Se calentó la mezcla hasta ta y se agitó durante 1 h. Se le añadió CH₃I (50 mg, 0,33 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h, se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con AE (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CCF preparativa para dar 9 (50 mg, rendimiento del 96%) como un sólido blanco. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14-9,11 (m, 1H), 8,24-8,19 (m, 2H), 7,92 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 5H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,72 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 5,43-5,30 (m, 2H), 4,20 (d, J=16,8 Hz, 1H), 3,46-3,30 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,75 (s, 3H); EM (ESI+) m/z: 472 [M+H]⁺.

Ejemplo de preparación 10 y 11



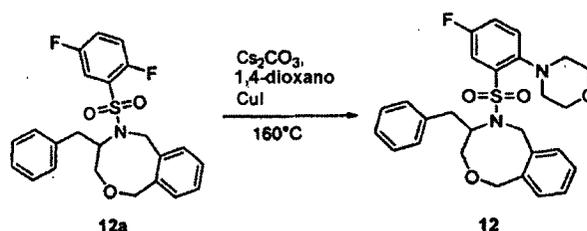
Etapas 1: 2-(4-bencil-3,4-dihidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-5(6H)-ilsulfonil)-4-fluorofenol (10)

15 A una mezcla del compuesto del ejemplo 1/5 (441 mg, 1 mmol) en THF (10 ml), se le añadió BCl₃ (234 mg, 2 mmol) a -78°C y se agitó durante la noche a ta. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó mediante CC para dar el compuesto 10 como un sólido blanco (400 mg, rendimiento del 90%).

Etapas 2: (R)-4-bencil-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-1,2,5,6-tetrahidrobenzof[1,4]diazocin-3(4H)-ona (11)

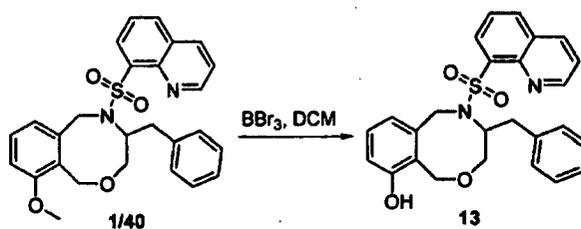
20 Se calentó una mezcla de 10 (43 mg, 0,1 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmol) y 4-(2-cloroetil)-morfolina (45 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un horno microondas a 160°C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto 11 como un sólido blanco (20 mg, rendimiento del 30%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,60 (m, 1H), 7,37-7,02 (m, 9H), 6,83 (s a, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 5,10-4,90 (m, 3H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 4H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,41-2,20 (m, 6H). EM (ESI+) m/z: 541,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de preparación 12



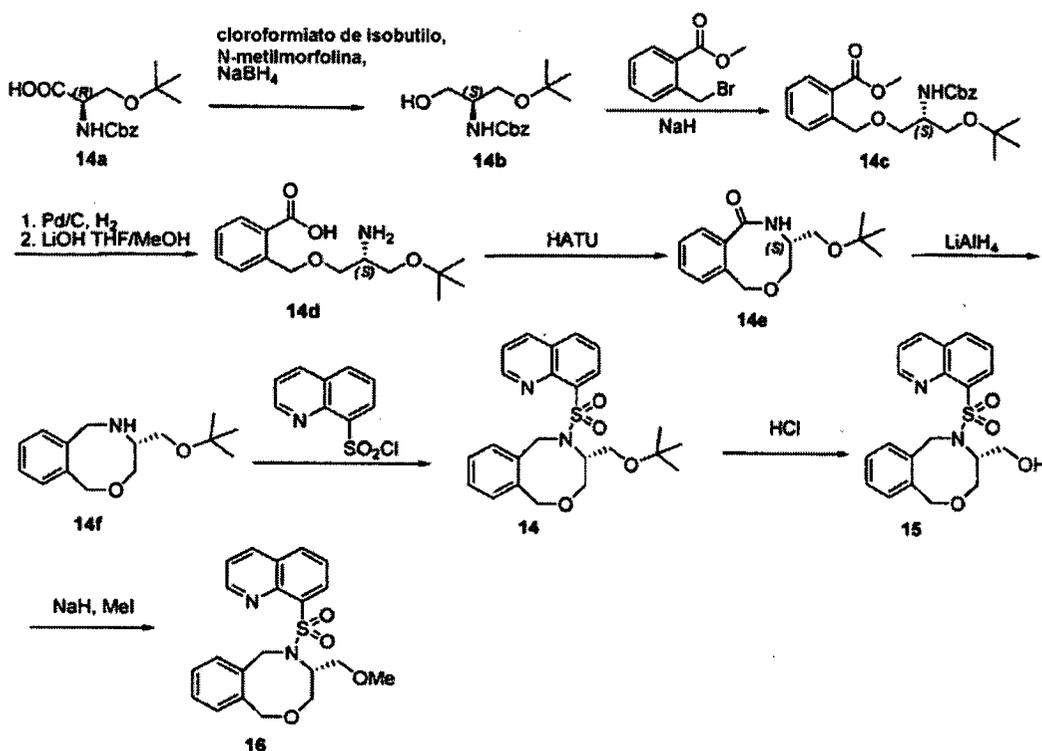
30 Se calentó una mezcla de 12a (preparado de manera similar al ej. de prep. 1; 43 mg, 0,1 mmol), carbonato de cesio (130 mg, 0,4 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) y morfolina (35 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un horno microondas a 160°C durante 2 h. Tras enfriar hasta ta se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar 4-bencil-5-(5-fluoro-2-morfolinofenilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (12) como un sólido blanco (30 mg, rendimiento del 61%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,68 (m, 1H), 7,35-7,15 (m, 8H), 7,10 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J=6,5 Hz, 1H), 5,16 (d, J=12,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,79-3,65 (m, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,14 (t, J=10 Hz, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), EM (ESI+) m/z: 497,0 [M+H]⁺.

Ejemplo de preparación 13



5 Al ejemplo de preparación 1/40 (474 mg, 1 mmol) en DCM seco (10 ml) a -78°C se le añadió BBr_3 (1 ml, 2 M en DCM, 2 mol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 2 h. Se añadió NH_4Cl saturado ac. (5 ml) para extinguir la reacción. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante CC para dar 4-bencil-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahydro-1H-benzof[1,4]oxazocin-10-ol (13) como un sólido blanco (312 mg, rendimiento del 68%). EM (ESI+) m/z: 461,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de preparación 14, 15 y 16



10 Etapa 1: (S)-(1-(terc-butoxi)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de bencilo (14b)

15 A una disolución del compuesto 14a (5 g, 17 mmol) y cloroformiato de isobutilo (2,79 g, 20,4 mmol) en THF (60 ml) a -20°C se le añadió N-metilmorfolina (2,06 g, 20,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min y se filtró. Se enfrió el filtrado hasta -20°C y se le añadió NaBH_4 (969 mg, 25,5 mmol) seguido por H_2O (40 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min, se vertió en H_2O y se extrajo con AE (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 14b (4,14 g, rendimiento del 87%) como un aceite.

Etapa 2: (S)-2-((2-(((benciloxilcarbonil)amino)-3-(terc-butoxi)propoxi)metil)benzoato de metilo (14c)

20 A una disolución del compuesto 14b (562 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió NaH (200 mg, 5,0 mmol). Se agitó la reacción durante 30 min y se le añadió 2-(bromometil)benzoato de metilo (366 mg, 1,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h, se vertió en H_2O y se extrajo con AE (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CCF preparativa para dar el compuesto 14c (275 mg, rendimiento del 40%) como un aceite.

Etapa 3: ácido (S)-2-((2-amino-3-(terc-butoxi)propoxi)metil)benzoico (14d)

Se agitó una mezcla del compuesto 14c (1,4 g, 3,3 mmol) y Pd-C (37 mg) en MeOH (20 ml) bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) a ta durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo

mediante CC sobre gel de sílice para dar el éster (900 mg, rendimiento del 92%) como un aceite. A una disolución de este éster (900 mg, 3,05 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió una disolución de LiOH (513 mg, 12,2 mmol) en H₂O (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h, se acidificó con HCl 1 N hasta pH=3 y se extrajo con AE (3 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto 14d (720 mg, rendimiento del 84%) como un sólido blanco.

Etapa 4: (S)-4-(terc-butoximetil)-4,5-dihidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-6(3H)-ona (14e)

A una disolución del compuesto 14d (394 mg, 1,4 mmol) y HATU (639 mg, 1,68 mmol) en DMF (20 ml) a ta se le añadió DIPEA (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h, se extinguió con H₂O y se extrajo con AE (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC sobre gel de sílice, eluyendo con EP/AE = 4:1 para dar el compuesto 14e (171 mg, rendimiento del 46%) como un sólido amarillo.

Etapa 5: (S)-4-(terc-butoximetil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (14f)

A una disolución del compuesto 14e (171 mg, 0,65 mmol) en THF (6 ml) a 0°C se le añadió LiAlH₄ (247 mg, 6,5 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta ta, se extinguió con H₂O y se filtró. Se extrajo la mezcla con CHCl₃ (10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se lavó el residuo con hexanos para dar el compuesto 14f (129 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: (S)-4-(terc-butoximetil)-5-(quinolin-8-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (14)

A una mezcla del compuesto 14f (bruto, 129 mg, 0,5 mmol) en piridina (4 ml) a ta se le añadió cloruro de quinolin-8-sulfonyl (142 mg, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo entre CHCl₃ y H₂O. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CCF preparativa para dar el compuesto 14 (100 mg, rendimiento del 44%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,17 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,97 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,56 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,87 (d, 1H, J=8,0 Hz), 5,17 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,98-4,93 (m, 2H), 4,66 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,51 (s, 1H), 4,27 (d, 1H, J=8,0 Hz), 3,78 (d, 1H, J=8,0 Hz), 3,53 (t, 1H, J=7,2 Hz), 3,21-3,18 (m, 1H), 1,00 (s, 9H). EM (ESI) calc. para [C₂₄H₂₈N₂O₄S+H]⁺ (m/z): 441,56, hallado: 441,3.

Etapa 7: (R)-5-(quinolin-8-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)metanol (15)

Se agitó una disolución del compuesto 14 (58 mg, 0,13 mmol) en HCl-MeOH (1 M, 5 ml) a ta durante 24 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto 15 (45 mg, rendimiento del 89%) como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94-8,93 (m, 1H), 8,59 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,22 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,03 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,63 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,03 (t, 2H, J=8,0 Hz), 6,94-6,87 (m, 2H), 4,94 (d, 2H, J=8,0 Hz), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,82 (d, 1H, J=8,0 Hz), 3,73-3,71 (t, 2H), 2,79-2,76 (m, 1H). EM (ESI) calc. para [C₂₀H₂₀N₂O₄S+H]⁺ (m/z): 385,45, hallado: 384,8.

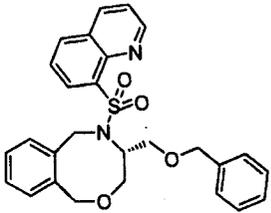
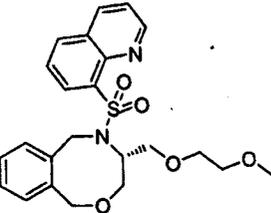
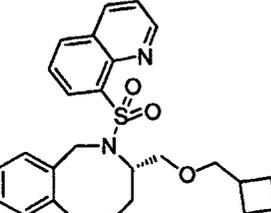
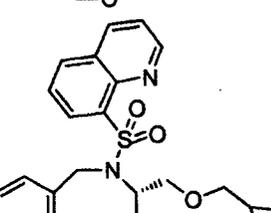
Etapa 8: (R)-4-(metoximetil)-5-(quinolin-8-ilsulfonyl)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (16)

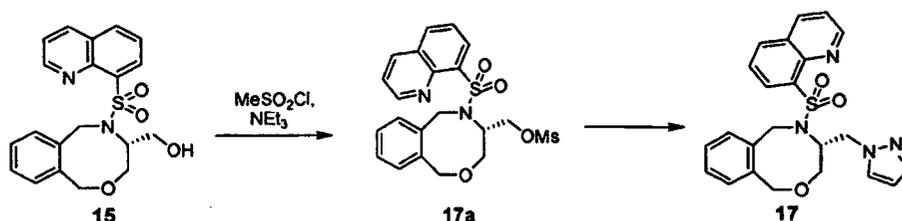
A una disolución del compuesto 15 (40 mg, 0,1 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C se le añadió NaH (168 mg, 0,4 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 0,5 h y se le añadió MeI (22 mg, 0,16 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 2,5 h, se extinguió con H₂O y se extrajo con AE (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CCF preparativa para dar el compuesto 16 (22 mg, rendimiento del 53%) como un sólido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,97 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,60 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,00 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,91-6,82 (m, 2H), 5,12 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,99-4,90 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,62-4,59 (d, 1H), 4,23 (d, 1H, J=8,0 Hz), 3,76 (d, 1H, J=8,8 Hz), 3,60 (t, 1H, J=8,0 Hz), 3,33-3,29 (m, 1H), 3,17 (s, 3H). EM (ESI) calc. para [C₂₁H₂₂N₂O₄S+H]⁺ (m/z): 399,48, hallado: 399,2.

Ejemplos de preparación 16/1 a 16/4

Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el ejemplo de preparación 14 a 16, etapa 8, se prepararon los siguientes compuestos.

n.º	Estructura	PM (g/mol)	m/z medido de [M+H] ⁺
-----	------------	---------------	-------------------------------------

16/1		474,6	475,2
16/2		442,5	443,0
16/3		452,6	453,3
16/4		438,5	439,2

Ejemplo de preparación 17Etapa 1: metanosulfonato de (S)-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)metilo (17a)

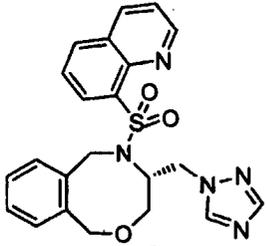
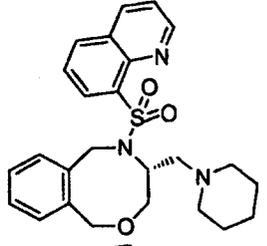
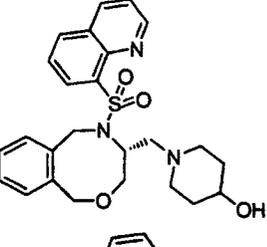
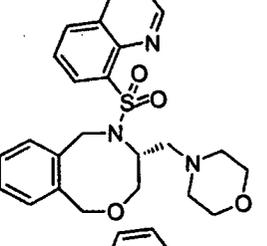
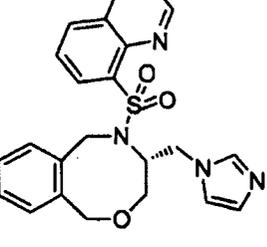
5 A la mezcla del compuesto 15 (200 mg, 0,52 mmol) y TEA (0,2 ml, 1,5 mmol) en THF (25 ml) a ta, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (71 mg, 0,62 mmol). Se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo (100 ml), se extrajo con AE (3 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La concentración a vacío y la purificación mediante CC, eluyendo con EP:AE = 2:1 proporcionó el compuesto 17a como un sólido blanco (210 mg, rendimiento del 87%).

10 Etapa 2: (R)-4-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (17)

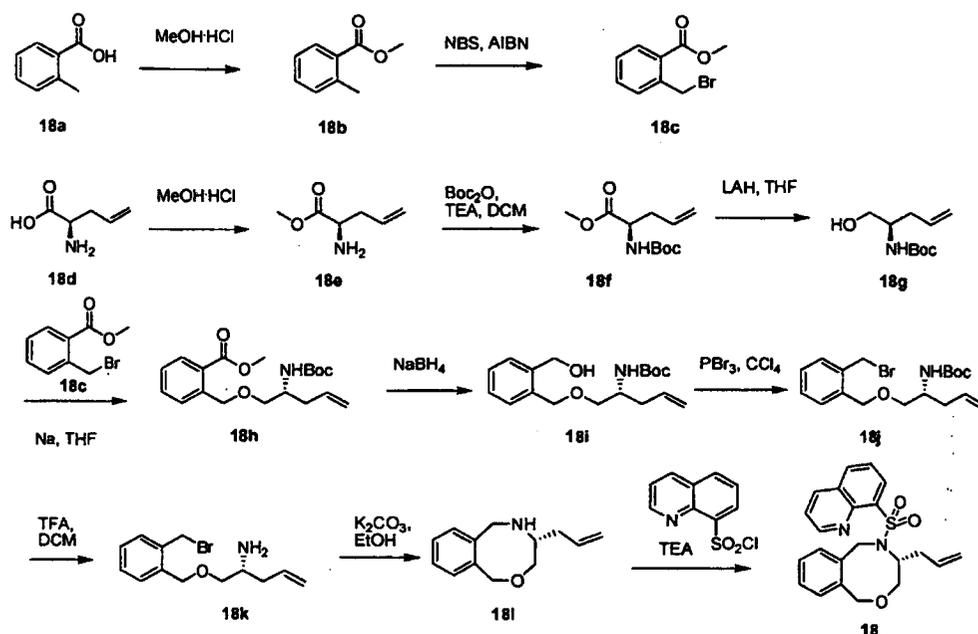
15 Se añadió el compuesto 17a (100 mg, 0,21 mmol) a DMSO (1 ml) y Cs₂CO₃ (500 mg, 1,5 mmol). Se añadió 1H-pirazol (70 mg, 1,0 mmol) a la mezcla y se selló en un tubo de microondas. Se calentó la mezcla hasta 110°C durante 30 min bajo irradiación con microondas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se purificó el residuo mediante CC eluyendo con EP:AE = 3:1 para dar el compuesto 17 como un sólido blanco (30 mg, rendimiento del 32%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,73 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,92 (d, J=14,4 Hz, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,43 (d, J=14,4 Hz, 1H), 4,35 (q, 1H), 4,22 (q, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,66 (d, 1H). EM (ESI+) m/z: 435,0 [M+H]⁺.

Ejemplos de preparación 17/1 a 17/5

Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el ejemplo de preparación 17, etapa 2, se prepararon los siguientes compuestos.

n.º	Estructura	PM (g/mol)	m/z medido de [M+H] ⁺
17/1		435,5	436,2
17/2		451,6	452,4
17/3		467,6	468,3
17/4		453,6	454,4
17/5		434,5	435,4

Ejemplo de preparación 18



Etapa 1: 2-metilbenzoato de metilo (18b)

5

Se agitó una disolución de ácido 2-metilbenzoico (18a) (5 g, 36,8 mmol) en MeOH·HCl (2,4 M, 50 ml) a 70°C durante la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar el compuesto 18b (4,5 g, rendimiento del 82%), que se usó sin purificación.

Etapa 2: 2-(bromometil)benzoato de metilo (18c)

10

Se sometió a reflujo una disolución del compuesto 18b (4,5 g, 30 mmol), NBS (5,9 g, 33 mmol) y AIBN (0,5 g, 3 mmol) en CCl₄ (20 ml) durante la noche. Se llevó la mezcla a H₂O (20 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante CC para dar el compuesto 18c (5,5 g, rendimiento del 80%).

Etapa 3: (R)-2-aminopent-4-enoato de metilo (18e)

Se agitó una disolución de ácido (R)-2-aminopent-4-enoico (18d) (5 g, 43,5 mmol) en MeOH·HCl (2,4 M, 50 ml) a 70°C durante la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar el compuesto 18e (5,5 g, rendimiento del 98%), que se usó sin purificación.

15

Etapa 4: (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoato de metilo (18f)

Se agitó una disolución del compuesto 18e (5,5 g, 42,6 mmol) en DCM (50 ml) que contenía Boc₂O (12,1 g, 55,4 mmol) y TEA (9,4 g, 85,2 mmol) a ta durante 1 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar el compuesto 18f (9,5 g, rendimiento del 98%), que se usó sin purificación.

Etapa 5: (R)-(1-hidroxipent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (18g)

20

Se enfrió una disolución del compuesto 18f (9,5 g, 41,5 mmol) en THF (50 ml) en un baño de hielo bajo argón. A esta mezcla se le añadió LAH (3,9 g, 104 mmol) en porciones, y entonces se retiró el baño de hielo y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a ta durante 2 h y entonces se extinguió con agua (30 ml). Se extrajo la fase acuosa con AE (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante CC para dar el compuesto 18g (6,2 g, rendimiento del 75%) como un aceite amarillo.

25

Etapa 6: (R)-2-(((2-((terc-butoxicarbonil)amino)pent-4-en-1-il)oxi)metil)benzoato de metilo (18h)

30

Se enfrió una disolución del compuesto 18g (6,2 g, 30,8 mmol) y el compuesto 18c (8,5 g, 36,9 mmol) en THF (30 ml) en un baño de hielo bajo argón. A esta mezcla se le añadió NaH (2,5 g, 61,6 mmol, 60% en peso en aceite) en porciones. Se retiró el baño de hielo y se permitió que se agitara la mezcla de reacción a ta durante 2 h y entonces se extinguió con MeOH (10 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante CC para dar el compuesto deseado 18h (4,2 g, rendimiento del 39%) como un aceite amarillo. CL/EM (m/z): 350,2 (MH⁺).

Etapa 7: (R)-(1-((2-(hidroximetil)encil)oxi)pent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (18i)

5 Se trató una disolución del compuesto 18h (4,2 g, 12,0 mmol) en EtOH/THF (30 ml, v/v = 1/1) con CaCl₂ (5,3 g, 48,0 mmol) y se enfrió la suspensión espesa resultante bajo argón en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió NaBH₄ (3,6 g, 96 mmol) en porciones. Tras 1 h se retiró el baño de hielo y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a ta durante 16 h. Se extinguió la mezcla con Na₂CO₃ ac. al 10% y agua y se extrajo la suspensión espesa blanca, densa con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CC para dar el compuesto deseado 18i (3,0 g, rendimiento del 78%) como un aceite amarillo. CL/EM (m/z): 322,1 (MH⁺).

Etapa 8: (R)-1-((2-(bromometil)encil)oxi)pent-4-en-2-il)carbamato de terc-butilo (18i)

10 Se enfrió una disolución del compuesto 18i (3,0 g, 9 mmol) en CCl₄ (10 ml) en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió PBr₃ (1,0 g, 4,5 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Se extinguió la mezcla con agua y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron. Se usó el compuesto bruto 18j (2,8 g, rendimiento del 80%) en la siguiente etapa sin purificación. CL/EM (m/z): 385,1 (MH⁺).

Etapa 9: (R)-1-((2-(bromometil)encil)oxi)pent-4-en-2-amina (18k)

15 Se agitó una disolución del compuesto 18j (2,8 g, 7,3 mmol) en TFA/DCM (25 ml, v/v = 1/4) a ta durante 1 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar el compuesto 18k (2,0 g, rendimiento del 98%), que se usó sin purificación. CL/EM (m/z): 285,1 (MH⁺).

Etapa 10: (R)-4-alil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (18l)

20 A una disolución del compuesto 18k (2,0 g, 7,0 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (4,8 g, 35,0 mmol) en porciones. Se calentó la mezcla hasta reflujo durante 2 h para completar la reacción. Se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 18l (1,2 g, rendimiento del 84%), que se usó sin purificación. CL/EM (m/z): 204,1 (MH⁺).

Etapa 11: (R)-4-alil-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (18)

25 Se agitó una disolución del compuesto 18l (1,2 g, 5,9 mmol), cloruro de quinolin-8-sulfonilo (1,5 g, 6,5 mmol), TEA (1,8 g, 17,7 mmol) y DMAP (366 mg, 3 mmol) en 20 ml de DCM a ta durante la noche. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante CC para dar el compuesto deseado 18 (1,3 g, rendimiento del 56%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (m, 1H), 8,46 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=4,0, 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,07-4,86 (m, 5H), 4,58 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,01 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,68 (d, J=12,5 Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,09 (m, 1H). CL/EM (m/z): 395,5 (MH⁺).

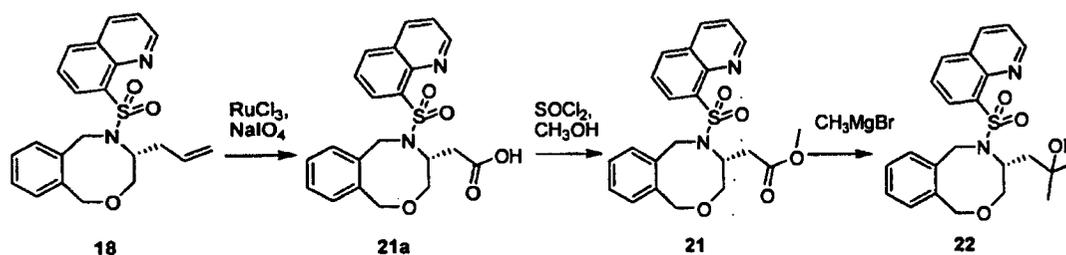
30 Ejemplo de preparación 20



Etapa 1: (R)-4-(ciclopropiimetil)-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (20)

35 A una disolución con agitación del compuesto 18 (100 mg, 0,25 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió dietil-cinc (disolución 1 M en hexano, 2,5 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno seguido por diyodometano (667 mg, 2,5 mmol). Se agitó la reacción a 0°C durante 6 h y se vertió sobre disolución acuosa fría de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa repetidamente con AE. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante CCF preparativa para proporcionar el compuesto 20 (32 mg, rendimiento del 31%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (m, 1H), 8,47 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,0 Hz, 4,0 Hz 1H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,80 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,07 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,95 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,86 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,14 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,75 (d, J=12,0 Hz, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), -0,11 (m, 2H). EM (ESI⁺) m/z: 409 [M+H]⁺. CL/EM (m/z): 409,2 (MH⁺).

Ejemplo de preparación 21 y 22



Etapa 1: ácido (R)-2-(5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)acético (21a)

5 A una disolución del compuesto 18 (1,0 g, 2,5 mmol) y NaIO_4 (2,1 g, 10 mmol) en $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 ml, v/v/v = 1:1:1,5) se le añadió RuCl_3 (11 mg, 0,05 mmol). Se agitó la disolución resultante a ta durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se extrajo adicionalmente la fase acuosa con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CC para dar el compuesto 21a (800 mg, rendimiento del 77%) como un sólido blanco. CL/EM (m/z): 413,2 (MH⁺).

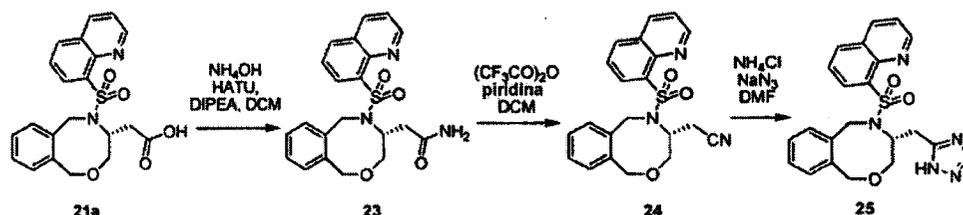
Etapa 2: (R)-2-(5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)acetato de metilo (21)

10 Se agitó una disolución del compuesto 19 (200 mg, 0,48 mmol) en SOCl_2 (5 ml) a ta durante 0,5 h, y se añadió CH_3OH (10 ml) tras enfriarse la mezcla de reacción hasta 0°C. Se agitó la mezcla durante otras 0,5 h y se eliminó el disolvente. Se diluyó el residuo con DCM y se lavó con agua y salmuera, se concentraron las fases orgánicas para obtener el compuesto deseado 21 (160 mg, rendimiento del 78%) sin purificación. CL/EM (m/z): 427,2 (MH⁺).

Etapa 3: (R)-2-metil-1-(5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)propan-2-ol (22)

15 Se disolvió el compuesto 21 (160 mg, 0,37 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se enfrió la disolución en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de metilmagnesio 3 M en THF (0,25 ml, 0,74 mmol) por medio de jeringuilla y se permitió que se calentara la mezcla de reacción con agitación hasta ta y que reaccionara durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH_4Cl y se extrajo con AE. Se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CCF preparativa para dar el compuesto deseado 22 (35 mg, rendimiento del 22%). CL/EM (m/z): 427,2 (MH⁺).

Ejemplo de preparación 23, 24 y 25



Etapa 1: (R)-2-(5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)acetamida (23)

25 Se agitó una disolución del compuesto 21a (100 mg, 0,24 mmol), HATU (137 mg, 0,36 mmol), DIPEA (77 mg, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) a ta durante 0,5 h. Se añadió hidróxido de amonio (12 mg, 0,36 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CCF preparativa para dar el compuesto deseado 23 (32 mg, rendimiento del 32%). CL/EM (m/z): 412,2 (MH⁺).

Etapa 2: (R)-2-(5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)acetonitrilo (24)

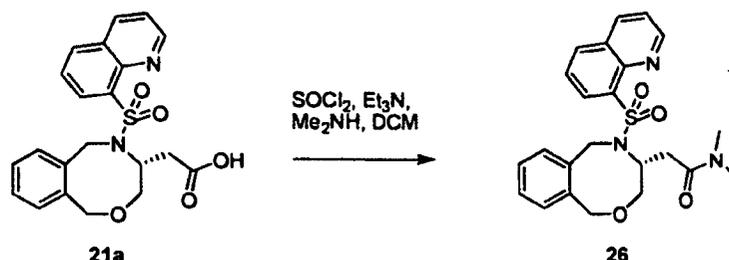
30 Se agitó una disolución del compuesto 23 (100 mg, 0,24 mmol), piridina (47 mg, 0,6 mmol) y $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (76 mg, 0,36 mmol) en DCM (5 ml) a ta durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CCF preparativa para dar el compuesto deseado 24 (34 mg, rendimiento del 36%). CL/EM (m/z): 394,2 (MH⁺).

35 **Etapa 3: (R)-4-((1H-tetrazol-5-il)metil)-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (25)**

A la mezcla de azida de sodio (48 mg, 0,75 mmol) y cloruro de amonio (40 mg, 0,75 mmol) en DMF seca (5 ml) se le añadió el compuesto 24 (100 mg, 0,25 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 125°C durante 48 h. Se vertió la reacción enfriada en agua con hielo y se acidificó hasta pH=1 con HCl 1 N. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto 25 (30 mg, rendimiento del 27%).

CL/EM (m/z): 437,2 (MH+).

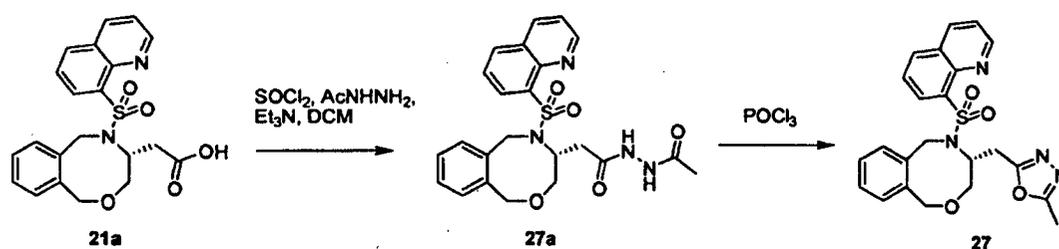
Ejemplo de preparación 26



Etapa 1: (R)-N,N-dimetil-2-(5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)acetamida (26)

- 5 Se agitó una disolución del compuesto 21a (100 mg, 0,24 mmol) en SOCl_2 (3 ml) a ta durante 1 h y se concentró. Se añadieron dimetilamina (32,8 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (81 mg, 0,81 mmol) en DCM (5 ml) al residuo anterior. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se llevó la mezcla a H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CCF preparativa para dar el compuesto puro 26 (40 mg, rendimiento del 38%). CL/EM (m/z): 440,1 (MH+).

10 Ejemplo de preparación 27



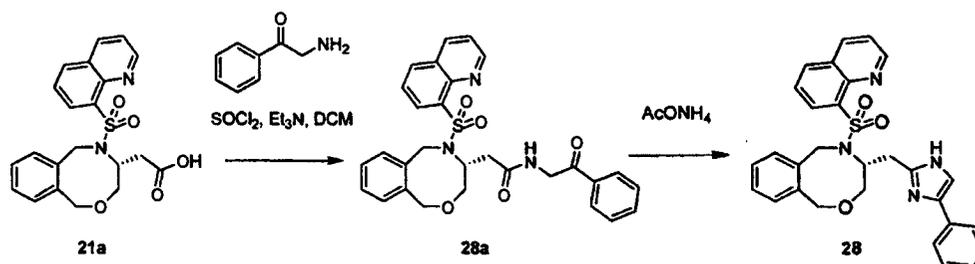
Etapa 1: (R)-N'-acetil-2-(5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)acetohidrazida (27a)

- 15 Se agitó una disolución del compuesto 21a (412 mg, 1 mmol) en SOCl_2 (3 ml) durante 1 h a ta y se concentró. Se añadieron acetohidrazida (148 mg, 2 mmol) y trietilamina (303 mg, 3 mmol) en DCM (5 ml) al residuo anterior. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se llevó la reacción a H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CC para dar el compuesto 27a (400 mg, rendimiento del 85%).

Etapa 2: (R)-4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (27)

- 20 Se agitó una mezcla del compuesto 27a (100 mg, 0,21 mmol) y POCl_3 (3 ml) a 110°C durante 3 h. Se llevó la mezcla a H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CCF preparativa para dar el compuesto puro 27 (40 mg, rendimiento del 42%). CL/EM (m/z): 451,1 (MH+).

Ejemplo de preparación 28



25

Etapa 1: (R)-N-(2-oxo-2-feniletíl)-2-(5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocin-4-il)acetamida (28a)

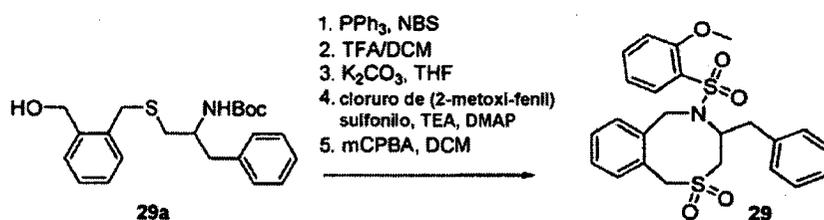
- Se agitó una mezcla del compuesto 21a (412 mg, 1 mmol) y SOCl_2 (3 ml) a ta durante 1 h y se concentró. Se añadieron 2-amino-1-feniletanona (342 mg, 2 mmol) y trietilamina (303 mg, 3 mmol) en DCM (5 ml) al residuo

anterior. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se llevó la reacción a H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CC para dar el compuesto 28a (400 mg, rendimiento del 75%).

5 Etapa 2: (R)-4-((4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)-5-(quinolin-8-ilsulfonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-benzof[1,4]oxazocina (28)

10 Se cargó un tubo de microondas con compuesto 28a (100 mg, 0,19 mmol), AcONH₄ (44 mg, 0,57 mmol) y DMF (3 ml), y entonces se selló y se calentó hasta 150°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. Se llevó la mezcla a H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante CCF preparativa para dar el compuesto 28 (30 mg, rendimiento del 30%). CL/EM (m/z): 511,1 (MH⁺).

Ejemplo de preparación 29



15 Etapa 1: A una disolución del compuesto 29a (2,2 g, 6,7 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió NBS (1,8 g, 10 mmol) y PPh₃ (2,6 g, 10 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min. Entonces se permitió que se agitara la mezcla a ta durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío para dar un sólido blanco (2,44 g).

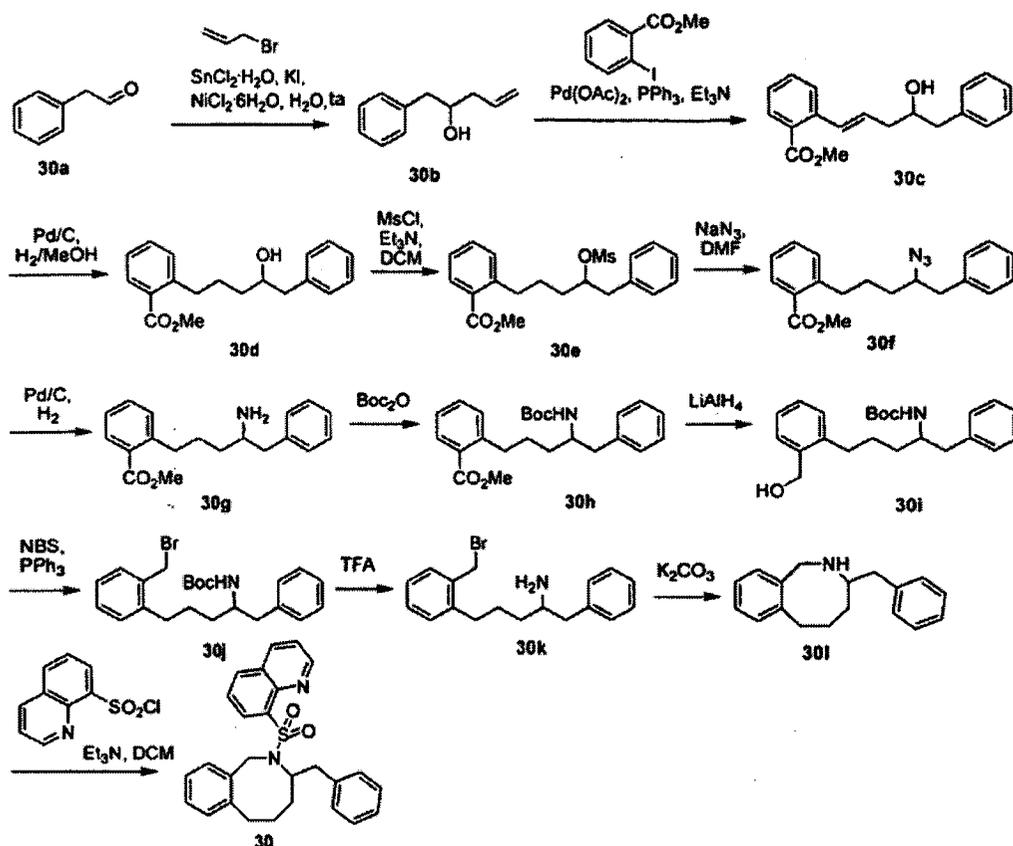
Etapa 2: A una disolución del sólido blanco de la etapa 1 (2,44 g) en DCM (20 ml) se le añadió lentamente TFA (2 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío para dar un sólido blanco (1,96 g).

20 Etapa 3: Se agitó una mezcla del residuo sólido de la etapa 2 (1,96 g) y K₂CO₃ (1,96 g, 14,3 mmol) en THF seco (30 ml) a ta durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a vacío para dar un sólido blanco (1,28 g).

Etapa 4: A una mezcla del residuo sólido de la etapa 3 (256 mg) y TEA (360 mg, 3,57 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió cloruro de 2-metoxi-fenilsulfonilo (267 mg, 1,31 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío para dar un sólido blanco (384 mg).

25 Etapa 5: Se agitó una mezcla del residuo sólido de la etapa 4 (38 mg) y mCPBA (70%, 68,8 mg, 0,28 mmol) en DCM (10 ml) a ta durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó mediante CC eluyendo con EP:AE = 3:1 para dar un sólido blanco (40 mg). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,74 (t, J=6,1Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 5H), 6,85 (d, J=6,4 Hz, 2H), 5,45 (d, J=15,2 Hz, 1H), 5,35 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J=15,2 Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,89 (t, J=9,6 Hz, 1H), 2,45 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J=7,8 Hz, 1H); EM (ESI⁺) m/z: 472,0 [M+H]⁺.

30 Ejemplo de preparación 30



Etapa 1: 1-fenilpent-4-en-2-ol (30b)

5 A una mezcla de fenilacetaldehído 30a (7,84 g, 65,3 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (11,1 g, 91,5 mmol) en agua (50 ml), se le añadieron KI (3,25 g, 19,6 mmol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3,1 g, 13 mmol). Tras agitarse la mezcla durante varios minutos, se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29,5 g, 13 mmol). Se agitó la mezcla vigorosamente a ta durante la noche y entonces se extrajo con AE. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante CC usando EP:AE = 5:1 como fase móvil para dar el producto deseado (5,75 g, rendimiento del 54%).

Etapa 2: (E)-2-(4-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il)benzoato de metilo (30c)

10 Se sometió a reflujo una mezcla de trietilamina (7,6 ml, 54,7 mmol), trifenilfosfina (0,778 g, 2,97 mmol) y acetato de paladio (0,35 g, 1,56 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) para formar una disolución de color rojo oscuro homogénea. Entonces se redujo la temperatura de reacción hasta justo por debajo de reflujo. A continuación se añadieron el compuesto 30b (4,56 g, 28 mmol), 2-yodobenzoato de metilo (4,10 g, 15,6 mmol) y trietilamina (2,88 ml, 10,2 mmol) con agitación. Entonces se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante aproximadamente 30 min hasta que la CCF mostró que el MP había desaparecido. Se filtró la mezcla de reacción en caliente a través de Celite, que se lavó con 1,4-dioxano. Se evaporaron el filtrado combinado y los lavados a vacío hasta un pequeño volumen y se purificaron mediante CC usando EP:AE = 5:1 como fase móvil para dar el producto deseado (2,59 g, rendimiento del 56%).

Etapa 3: 2-(4-hidroxi-5-fenilpentil)benzoato de metilo (30d)

20 Se hidrogenó una disolución de 30c (2,59 g, 8,75 mmol) en MeOH (100 ml) usando Pd al 10%/C (0,93 g, 0,88 mmol) como catalizador a presión atmosférica durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración y se evaporó la disolución a presión reducida para proporcionar el producto deseado (2,27 g, rendimiento del 97%).

Etapa 4: 2-(4-((metilsulfonil)oxi)-5-fenilpentil)benzoato de metilo (30e)

25 A una disolución de 30d (2,27 g, 7,62 mmol) y Et_3N (2,12 ml, 15,2 mmol), se añadió gota a gota MsCl (1,2 ml, 15,2 mmol) a 0°C. Tras completarse la adición, se agitó la reacción a ta hasta que el análisis mediante CL-EM indicó el consumo total del MP. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante CC usando EP:AE = 5:1 como fase móvil para proporcionar el producto deseado (2,9 g, cuant.).

Etapa 5: 2-(4-azido-5-fenilpentil)benzoato de metilo (30f)

5 Se añadieron azida de sodio (1 g, 15,4 mmol) y 15-corona-5 (0,17 g, 0,77 mmol) a una disolución con agitación de 30e (2,9 g, 7,7 mmol) en DMF (60 ml). Se calentó la mezcla a 85°C durante 24 h bajo atmósfera de argón. Entonces se añadió DCM (300 ml), se lavó la disolución con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 150 ml) y salmuera (3 x 200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo el producto deseado como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 6: 2-(4-amino-5-fenilpentil)benzoato de metilo (30g)

10 Se hidrogenó una disolución de 30f (bruto, 7,7 mmol) en MeOH (40 ml) usando Pd al 10%/C (817 mg, 0,77 mmol) como catalizador a presión atmosférica durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración, y se evaporó la disolución a presión reducida para proporcionar el producto deseado bruto como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 7: 2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-fenilpentil)benzoato de metilo (30h)

15 A una disolución de 30g (2,42 g, 8,17 mmol) y Et₃N (2,27 ml, 16,4 mmol) en DCM (60 ml), se le añadió gota a gota (Boc)₂O (3,56 g, 16,4 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a ta hasta que el análisis mediante CCF indicó el consumo total del MP. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante CC usando EP:AE = 5:1 como fase móvil para proporcionar el producto deseado (2,2 g, rendimiento del 68% a lo largo de tres etapas).

Etapa 8: (5-(2-(hidroximetil)fenil)-1-fenilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (30i)

20 Se añadió gota a gota 30h (1,8 g, 4,55 mmol) en THF (5 ml) a una disolución con agitación de LiAlH₄ (0,35 g, 9,1 mmol) en THF (25 ml) a 0°C. Entonces se agitó la mezcla a ta hasta que el análisis mediante CCF indicó el consumo total del MP. Se extinguió cuidadosamente la reacción mediante la adición lenta de agua (10 ml) y entonces se decantó el líquido separándolo del precipitado. Se lavó el precipitado con DCM (3 x 50 ml) y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante CC usando EP:AE = 5:1 como fase móvil para proporcionar el producto deseado (1,3 g, rendimiento del 79%).

Etapa 9: (5-(2-(bromometil)fenil)-1-fenilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (30i)

25 A una mezcla de NBS (550 mg, 3,65 mmol) y PPh₃ (978 mg, 3,65 mmol) en DCM (25 ml), se le añadió la disolución de 30i (900 mg, 2,44 mmol) en DCM (15 ml) a ta. Se agitó la mezcla a ta hasta que el análisis mediante CCF indicó el consumo total del MP. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante CC usando EP:AE = 6:1 como fase móvil para proporcionar el producto deseado (680 mg, rendimiento del 65%).

Etapa 10: 5-(2-(bromometil)fenil)-1-fenilpentan-2-amina (30k)

30 A una disolución de 30j (680 mg, 1,58 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió CF₃COOH (1,79 g, 15,8 mmol). Se dejó que la disolución se agitara a ta hasta que el análisis mediante CCF indicó el consumo total del MP. Entonces se eliminó el disolvente para obtener el producto deseado bruto como un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

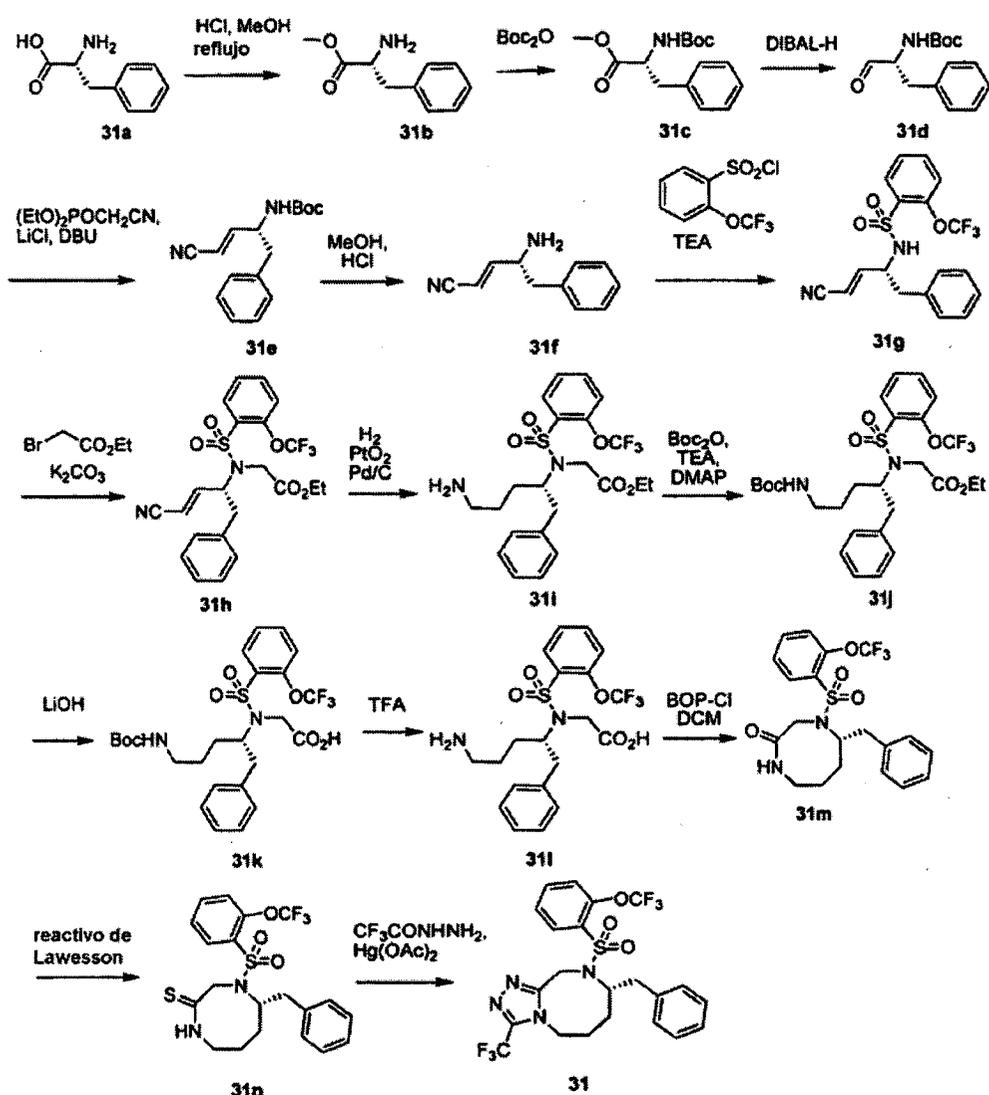
Etapa 11: 3-bencil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[c]azocina (30l)

35 A una disolución de 30k (bruto, 1,58 mmol) en THF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (436 mg, 3,16 mmol). Se dejó que la mezcla se agitara a ta hasta que el análisis mediante CL-EM indicó el consumo total del MP. Entonces se retiró el sólido mediante filtración y se concentró la disolución a presión reducida para obtener el producto deseado bruto. Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 12: 3-bencil-2-(quinolin-8-ilsulfonil)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[c]azocina (30)

40 A una disolución de 30l (bruto, 1,58 mmol), Et₃N (0,33 ml, 2,4 mmol) y DMAP (39 mg, 0,32 mmol) en DCM (25 ml), se le añadió gota a gota cloruro de quinolin-8-sulfonilo (538 mg, 2,37 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C. Tras completarse la adición, se dejó que la disolución se agitara a ta durante la noche. Se lavó la mezcla con agua (2 x 30 ml) y salmuera. Se combinó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío. Se añadió MeOH (10 ml) al residuo y se filtró el precipitado para dar el producto deseado (60 mg, 81% a lo largo de tres etapas). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,07 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 6,59 (d, 2H), 5,76 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,27 (t, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H). EM (ESI+) m/z: 443 [M+H]⁺.

Ejemplo de preparación 31



Etapa 1: (R)-2-amino-3-fenilpropanoato de metilo (31b)

Se sometió a refluxo una mezcla del compuesto 31a y HCl 2 M/MeOH durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta ta y se concentró a vacío para obtener el compuesto 31b.

5 Etapa 2: (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoato de metilo (31c)

Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (125 ml) a una disolución del compuesto 31b (50 g, 0,279 mol) y (Boc)₂O (133 g, 0,418 mol) en DCM y se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 h. La reacción estaba completa tal como indicó la CCF. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron y se purificó el residuo mediante CC (hexano/AE = 6:1) para dar el compuesto 31c como un sólido blanco (74 g, rendimiento del 95%).

10 Etapa 3: (R)-(1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (31d)

A una disolución con agitación del compuesto 31c (25,0 g, 90 mmol) en tolueno-DCM (4:1, 1000 ml) se añadió gota a gota una disolución de DIBAL-H en tolueno (1,0 M, 179 ml, 179 mmol) a -78°C bajo argón y se agitó la mezcla durante 1 h a esta temperatura. Se añadió metanol (200 ml) inmediatamente para extinguir la reacción. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución de 200 ml de tartrato de sodio y potasio al 20% (sal de Rochelle) y se agitó a ta hasta que se separaron las dos fases. Se concentró la fase orgánica a vacío y se purificó el residuo mediante CC (hexano/AE = 2:1) para dar el compuesto 31d como un sólido blanco (19,9 g, rendimiento del 89%).

15 Etapa 4: (R,E)-(4-ciano-1-fenilbut-3-en-2-il)carbamato de terc-butilo (31e)

A una suspensión con agitación de LiCl (1,0 g, 24 mmol) en ACN seco (200 ml) bajo nitrógeno a ta, se le añadió (EtO)₂POCH₂CN (4,2 g, 24 mmol), DBU (3,0 g, 20 mmol) y el compuesto 31d (5,0 g, 20 mmol). Se disolvió pronto casi toda la sal y se completó la reacción en 1,5 h. Se extinguió la reacción con ácido cítrico y se extrajo la mezcla

20

con AE tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtración, se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante CC (hexano/EAc = 5:1) para dar el compuesto 31e (4,2 g, rendimiento del 77%).

Etapa 5: (R,E)-4-amino-5-fenilpent-2-enonitrilo (31f)

- 5 Se trató el compuesto 31e (4,0 g, 14,7 mmol) con HCl 2 M/MeOH (300 ml). Tras acabarse la reacción, se eliminaron los disolventes a presión reducida para dar un sólido blanco. Se usó el producto directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Etapa 6: (R,E)-N-(4-ciano-1-fenilbut-3-en-2-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (31g)

- 10 A una disolución del compuesto 31f (2,5 g, 14,5 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió cloruro de 2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo (4,2 g, 16,0 mmol) y TEA (4,4 g, 3,5 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 12 h, entonces se añadieron DCM (50 ml) y HCl 2 N (20 ml) a la mezcla. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtración, se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante CC (hexano/AE = 5:1) para dar el compuesto 31g (4,2 g, rendimiento del 74%).

Etapa 7: (R,E)-2-(N-(4-ciano-1-fenilbut-3-en-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)acetato de etilo (31h)

- 15 A una disolución del compuesto 31g (4,2 g, 10,6 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió bromoacetato de etilo (2,1 g, 12,7 mmol) y K_2CO_3 (3,5 g, 25,4 mmol). Se agitó la mezcla a ta durante 12 h, entonces se añadió agua (100 ml) a la mezcla. Se extrajo la mezcla con AE tres veces y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtración, se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante CC (hexano/AE = 5:1) para dar el compuesto 31h (3,7 g, rendimiento del 73%).

- 20 Etapa 8: (S)-2-(N-(5-amino-1-fenilpentan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)acetato de etilo (31i)

A una disolución del compuesto 31h (3,7 g, 7,7 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadieron PtO_2 (0,1 g), Pt/C (0,3 g) y TFA (1,9 g). Se hidrogenó la mezcla en un agitador Parr a 48 psi durante 12 h. Se filtró la mezcla y se concentró. Se usó el producto directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

- 25 Etapa 9: (S)-2-(N-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-fenilpentan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)acetato de etilo (31j)

- 30 A una disolución enfriada con hielo del compuesto 31i (3,4 g, 7,0 mmol) en DCM (150 ml), se le añadieron TEA (2,1 g, 21,0 mmol) y DMAP (50 mg), seguido por la adición gota a gota de una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,7 g, 7,7 mmol) en DCM (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h a ta. Se evaporó el disolvente y se disolvió el producto bruto en AE. Se lavó la fase orgánica con agua, ácido cítrico al 10% y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto resultante mediante CC (hexano/AE = 4:1) para dar el compuesto 31j (3,3 g, rendimiento del 80% a lo largo de dos etapas).

Etapa 10: ácido (S)-2-(N-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-fenilpentan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)acético (31 k)

- 35 A una disolución del compuesto 31j (3,3 g, 5,6 mmol) en MeOH/THF (1:1, 100 ml) se le añadió LiOH (2 N, 30 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Tras acabarse la reacción, se añadió HCl 2 N (30 ml). Se extrajo la mezcla con AE tres veces y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtración, se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante CC (hexano/AE = 1:1) para dar el compuesto 31k (2,8 g, rendimiento del 90%).

Etapa 11: ácido (S)-2-(N-(5-amino-1-fenilpentan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenilsulfonamido)acético (31l)

- 40 A una disolución del compuesto 31k (2,8 g, 5 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (20 ml). Tras acabarse la reacción, se eliminaron los disolventes mediante presión reducida para dar un sólido blanco. Se usó el producto en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Etapa 12: (S)-5-bencil-4-((2-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)-1,4-diazocan-2-ona (31m)

- 45 A una disolución del compuesto 31l (2,3 g, 5,0 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DIPEA (2,6 g, 20 mmol) y BOP-Cl (1,5 g, 6,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5 h bajo nitrógeno, entonces se añadieron 50 ml de DCM y ácido cítrico al 10% a la mezcla. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras filtración, se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante CC (hexano/AE = 3:1) para dar el compuesto 31m (1,9 g, rendimiento del 88%).

Etapa 13: (S)-5-bencil-4-((2-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)-1,4-diazocan-2-iona (31n)

- 50 Se trató una disolución del compuesto 31m (500 mg, 1,13 mmol) en tolueno (30 ml) con 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson) (457 mg, 1,13 mmol), se calentó a 80°C durante 30 min,

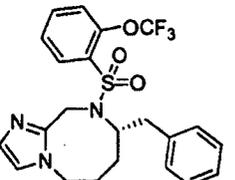
se enfrió hasta ta, se trató con NaHCO₃ (95 mg, 1,13 mmol) y se agitó durante 10 min. Se extrajo la mezcla con AE tres veces y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras filtración, se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante CC (hexano/AE = 4:1) para dar el compuesto 31n (491 mg, rendimiento del 95%).

5 Etapa 14: (S)-8-bencil-9-((2-(trifluorometoxi)fenil)sulfonyl)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8,9,10-hexahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazocina (31)

10 Se enfrió una disolución del compuesto 31n (150 mg, 0,33 mmol) en THF (15 ml) hasta 0°C, se trató con Hg(OAc)₂ (118 mg, 0,36 mmol) y CF₃CONHNH₂ (173 mg, 1,65 mmol), se agitó durante 2 h, se diluyó con Et₂O (20 ml), se filtró a través de Celite y se evaporó. Se trató una disolución del residuo en tolueno/H₂O (30:1, 15 ml) con TsOH·H₂O (250 mg, 1,32 mmol) y se agitó a 75°C durante 12 h. Se diluyó la mezcla con AE (30 ml) y se lavó con K₂CO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa con AE (20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Tras filtración, se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto 31 como un sólido blanco (113 mg, rendimiento del 64%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,68 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,76-6,70 (m, 2H), 5,71 (d, J=18,0 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,26 (dd, J=15,0, 8,0 Hz, 1H) 4,21 (m, 1H), 2,59 (dd, J=13,0, 10,5 Hz, 1H), 2,33 (dd, J=13,0, 5,0 Hz, 1H), 2,12-1,90 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H). EM (ESI+) m/z: 535 [M+H]⁺.

15 Ejemplos de preparación 31/1 a 31/2

Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el ejemplo de preparación 31, etapa 14, se prepararon los siguientes compuestos.

n.º	Estructura	PM	m/z medido
31/1		466,5	467,1
31/2		465,5	466,1

20 Expresión y purificación de proteínas

Se realizó la expresión y purificación de proteínas tal como se describe en el documento WO2010/049144.

Ensayo de actividad mediante TR-FRET

25 Este método mide la capacidad de supuestos ligandos para modular la interacción entre el dominio de unión a ligando (LBD) de ROR_γ expresado en bacterias purificado y péptidos biotinilados en el extremo N-terminal sintéticos que se derivan de proteínas coactivadoras del receptor nuclear tales como pero sin limitarse a SRC1 (NcoA1), SRC2 (NcoA2, TIF2), SRC3 (NcoA3), PGC1 α , PGC1 β , CBP, GRIP1, TRAP220, RIP140. Los péptidos usados se enumeran en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1

Nombre del péptido (intervalo de aa)	Proteína de entrada de DB	ADN de entrada de DB	Secuencia
SRC1 (676-700)	NP_003734	NM_003743.4	NH2-CPSSHSSLTERHKILHRLQEGSPS-COOH
TRAP220(631-655)	NP_004765	NM_004774.3	NH2-PVSSMAGNTKNHPMLMNLKDNPAQ-COOH
TIF2(628-651)	NP_006531	NM_006540.2	NH2-GQSRLHDSKGQTKLLQLLTTKSDQ-COOH

30 Se expresó el dominio de unión a ligando (LBD) de ROR_γ como una proteína de fusión con GST en células BL-21 (BL3) usando el vector pDEST15. Se lisaron las células mediante tratamiento con lisozima y sonicación, y se purificaron las proteínas de fusión sobre glutatión-Sepharose (Pharmacia) según las instrucciones del fabricante. Para examinar los compuestos para determinar su influencia sobre la interacción ROR_γ-péptido, se aplicó la

tecnología LANCE (Perkin Elmer). Este método se basa en la transferencia de energía dependiente de unión desde un fluoróforo donador hasta un fluoróforo aceptor unido al par de unión de interés. Para facilidad de manipulación y reducción de ruido de la fluorescencia del compuesto, la tecnología LANCE hace uso de marcadores fluoróforos genéricos y se realizaron ensayos de detección con resolución temporal en un volumen final de 25 µl en una placa de 384 pocillos, en un sistema de tampón a base de Tris (Tris-HCl 20 mM pH 6,8; KCl 60 mM, DTT 1 mM; MgCl₂ 5 mM; BSA 35 ng/µl), que contiene 20-60 ng/pocillo de ROR_γ-LBD expresado de manera recombinante fusionado a GST, péptido biotinilado en el extremo N-terminal 200-600 nM, 200 ng/pocillo de conjugado de estreptavidina-xIAPC (Prozyme) y 6-10 ng/pocillo de anticuerpo anti-GST marcado con Eu W1024 (Perkin Elmer). Se mantuvo el contenido en DMSO de las muestras al 1%.

Tras la generación del sistema de tampón a base de Tris, se diluyeron los ligandos que modulan ROR_γ potencialmente. Tras esta etapa, se mezclaron disoluciones de proteína, péptido y donador y aceptor fluorescente en el sistema de tampón a base de Tris y se habían añadido a las diluciones de compuesto, tras esta adición de "mezcla de detección", se equilibró el ensayo durante una hora en la oscuridad a ta en placas FIA negras de 384 pocillos (Corning). Se detectó la señal de LANCE mediante un contador EnVision™ Multilabel de Perkin Elmer. Se visualizaron los resultados representando la razón entre la luz emitida a 665 nm y 615 nm. Se observa un nivel basal de formación de ROR_γ-péptido en ausencia de ligando añadido. Los ligandos que promueven la formación de complejo inducen un aumento dependiente de la concentración en la señal fluorescente resuelta en el tiempo. Se esperaría que los compuestos que se unen igualmente bien tanto a ROR_γ monomérico como a complejo ROR_γ-péptido no produjeran cambios en la señal, mientras que se esperaría que los ligandos, que se unen preferiblemente al receptor monomérico induzcan una disminución dependiente de la concentración en la señal observada.

Para evaluar el potencial antagonista de los compuestos, se determinaron los valores de CI₅₀ usando un ensayo de detección de ligando basado en la transferencia de energía fluorescente resuelta en el tiempo (TR-FRET) tal como se describió anteriormente. Los valores del ensayo TR-FRET normalizados, usando la siguiente ecuación: 1000 * valor de medición a 665 nm / valor de medición a 615 nm, se transfirieron al programa GraphPad Prism para generar gráficos y curvas de dosis-respuesta usando la siguiente ecuación:

Ecuación: dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable)

$$Y = inferior + (superior - inferior) / (1 + 10^{((\text{LogCE50} - X) * \text{Pico de la pendiente})})$$

X es el logaritmo de la concentración. Y es la respuesta.

Y comienza desde la parte inferior y llega hasta la parte superior con una forma sigmoidea.

Ésta es idéntica a la "ecuación logística de cuatro parámetros". Se calculan los valores de CI₅₀ usando esta ecuación. Los ejemplos de preparación enumerados a continuación reducen la señal en el ensayo TR-FRET de manera dependiente de la dosis. Los ejemplos de preparación de la presente invención tienen habitualmente una actividad de inhibición (FRET a CI₅₀) que oscila entre por debajo de 100 nM y aproximadamente 10 µM y normalmente, desde aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 1 µM. Los compuestos de la invención que modulan ROR_γ tienen de manera deseable una inhibición en el ensayo de actividad TR-FRET que oscila entre por debajo de 100 nM y aproximadamente 1 µM. La tabla 2 enumera ejemplos típicos de compuestos de la invención que tienen una actividad frente a ROR_γ en el ensayo de actividad TR-FRET inferior a 500 nM (grupo A), desde aproximadamente 500 nM hasta 2 µM (grupo B) y por encima de 2 µM (grupo C).

Tabla 2

Grupo	Ejemplo de preparación nº
A	1, 1/2, 1/3, 1/5, 1/6, 1/8, 1/9, 1/10, 1/12, 1/14, 1/18, 1/19, 1/22, 1/24, 1/38, 1/40, 1/43, 1/44, 3/2, 5/3, 6, 6/2, 14, 17/4, 20
B	1/11, 1/13, 1/17, 1/20, 1/23, 1/25, 1/28, 1/36, 1/37, 1/39, 1/41, 2, 4, 6/3, 6/5, 7, 16/1, 16/3, 16/4, 18, 30, 31/1, 31/2
C	1/2, 1/27, 1/29, 1/30, 1/31, 1/32, 1/33, 1/34, 1/35, 3, 3/1, 5/1, 5/2, 5/4, 5/5, 5/6, 6/1, 6/4, 9, 11, 12, 13, 16, 16/2, 17, 17/2, 22, 26, 27, 29, 31

40 Ensayo de gen indicador Gal4 de ROR_γ

Se realizó la determinación de una transactivación dirigida por el promotor Gal4 mediado por ligando para cuantificar la unión de ligando a ROR_γ tal como sigue: se clonó ADN que codifica para tres fragmentos de proteína de ROR_γ diferentes en el vector pCMV-BD (Stratagene). La expresión estaba bajo el control de un promotor de CMV y como fusión al dominio de unión a ADN de la proteína GAL4 de levadura. Los límites de aminoácidos de las tres proteínas y las respectivas entradas en la base de datos se enumeran en la tabla en 3. Otros vectores usados fueron pFR-Luc (Stratagene) como plásmido indicador regulado. pFR-Luc contiene un promotor sintético con cinco repeticiones en tándem de los sitios de unión a GAL4 de levadura que controlan la expresión del gen de luciferasa de *Photinus pyralis* (luciérnaga americana). Con el fin de mejorar la exactitud experimental, se cotransfectó el plásmido pRL-CMV. pRL-CMV contiene el promotor de CMV constitutivo, que controla la expresión de la luciferasa de *Renilla reniformis*.

Tabla 3

Nombre del constructo	Límites de aa (Sec. de ref.)	ID de secuencia de ref.
hRORg-LBD	aa259-518	NP_005051.2
hRORgt	aa1-497	NP_001001523 (RORg, isoforma t, 497aa)
mRORg-LBD	aa264-516	NP_035411

Se realizaron todos los ensayos del gen indicador Gal4 en células 293T (DSMZ (Colección alemana de microorganismos y cultivos celulares), Braunschweig, Alemania, ACC635) que se habían hecho crecer en medio esencial mínimo (MEM) con rojo fenol. Se complementó el medio con suero bovino fetal al 10%, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato de sodio 1 mM, Glutamax al 1% y 100 unidades de penicilina/estreptavidina por ml a 37°C en 5% de CO₂.

Para el ensayo, se sembraron en placa 5x10⁵ células por pocillo en placa de 96 pocillos en 100 µl por pocillo, incubadas durante la noche a 37°C en 5% de CO₂. Al día siguiente, se desechó el medio y se transfectaron las células de manera transitoria usando 20 µl por pocillo de un reactivo de transfección a base de OptiMEM-PEI (Sigma-Aldrich, 408727) incluyendo los tres plásmidos descritos anteriormente. Aproximadamente 4 h tras la adición de la disolución de transfección, se añadió medio esencial mínimo recién preparado (MEM, misma composición que la usada para sembrar en placa células, pero sin suero). Entonces se añadieron disoluciones madre de compuesto, diluidas previamente en MEM (misma composición que la usada para sembrar en placa células) (sin que la concentración final de vehículo exceda el 0,1%).

Se incubaron las células durante 16 h adicionales antes de que se midieran las actividades de luciferasa de luciérnaga (FF) y *Renilla* (REN) secuencialmente en el mismo extracto celular usando un sistema de ensayo de luciferasa Dual-Light (Dyer *et al.*, Anal. Biochem. 2000, 282:158). Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

Aplicando el ensayo de gen indicador Gal4 tal como se describió anteriormente, los ejemplos de preparación de la presente invención tienen habitualmente una actividad de inhibición (CI₅₀ FF resp. CI₅₀ RENnorm) que oscila entre por debajo de 100 nM y aproximadamente 10 µM, y normalmente, entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 µM. Los compuestos de la invención que modulan RORγ tienen de manera deseable una inhibición en el ensayo de gen indicador Gal4 que oscila entre por debajo de 100 nM y aproximadamente 1 µM. Las tablas 4 y 5 enumeran ejemplos típicos de compuestos de la invención que tienen una actividad frente a RORγ en el ensayo de gen indicador Gal4 inferior a 500 nM (grupo A), desde aproximadamente 500 nM hasta 2 µM (grupo B) y superior a 2 µM (grupo C) para mediciones de luciferasa de luciérnaga (FF, tabla 4) y *Renilla* normalizadas (RENnorm, tabla 5)

Tabla 4

Grupo	Ejemplo de preparación n.º
A	1, 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/9, 1/10, 1/12, 1/14, 1/15, 1/18, 1/22, 1/37, 1/38, 1/44, 3/2, 5/2, 5/3, 6/2, 14, 16/3, 16/4,
B	1/7, 1/13, 1/16, 1/17, 1/19, 1/20, 1/24, 1/26, 1/28, 1/29, 1/31, 1/34, 1/36, 1/39, 1/40, 1/43, 2, 3/1, 6, 6/3, 6/5, 16/1, 16/2, 17/2, 17/4, 17/5, 18, 20, 28, 30, 31/2
C	1/11, 1/21, 1/23, 1/25, 1/30, 1/35, 4, 5/6, 11, 12, 13, 17/1, 17/3, 23, 25, 31/1

Tabla 5

Grupo	Ejemplo de preparación n.º
A	1, 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/9, 1/10, 1/12, 1/14, 1/18, 1/22, 1/38, 1/39, 1/44, 3/2, 5/3, 6/2, 14, 16/1, 16/3, 16/4, 18
B	1/7, 1/15, 1/16, 1/17, 1/19, 1/20, 1/21, 1/24, 1/25, 1/26, 1/28, 1/29, 1/31, 1/34, 1/36, 1/37, 1/40, 1/43, 2, 3/1, 5/2, 6, 6/3, 6/5, 16/2, 17/2, 17/4, 17/5, 20, 30, 31/2
C	1/11, 1/13, 1/23, 1/35, 4, 11, 12, 13, 17/1, 17/3, 22, 23, 24, 25, 28, 31/1

Ensayos de estimulación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y liberación de citocina

Se adquirieron PBMC criopreservadas de Cellular Technology Ltd. Se descongelaron y se contaron tal como se explica resumidamente en el protocolo del proveedor usando complemento CTL-anti-Aggregate-Wash. Se lavaron las células y se sembraron en placa en medio libre de suero de CTL hasta ~10⁵ células/pocillo en placas de activación de células T de 96 pocillos recubiertas con anticuerpo anti-CD3 humano (BD; n.º de catálogo: 354725) junto con anticuerpo anti-CD28 humano (BD; n.º de catálogo: 555725) hasta una concentración final de 2 µg/ml. Las muestras se trataron o bien con vehículo (al 0,1%) o bien con moléculas químicas pequeñas de las concentraciones indicadas.

Para la determinación del punto final de la producción de citocina, se incubaron las células durante 72 h a 37°C y 5% de CO₂. Se recogieron los sobrenadantes y se almacenaron congelados a -80°C hasta su procesamiento adicional. Se sometió a ensayo las células para determinar la viabilidad mediante incubación durante 15 min con diacetato de fluoresceína (5 µg/ml en PBS) y posterior medición de fluoresceína (485 nm/535 nm).

5 Se determinaron las concentraciones de citocina en los sobrenadantes en ensayos ELISA multiplex basados en perlas usando kits de ensayo de citocina Procarta (Panomics) siguiendo las instrucciones de los fabricantes. Se leyeron las muestras en un dispositivo Luminex100 y se analizaron con el software IS Luminex 2.3 usando un modelo de ajuste de curva de regresión no lineal de 5 parámetros.

10 La producción de citocinas indicadoras de Th17 tales como IL-17A e IL-22 tal como se muestra (pero también de IL-21 e IL-17F) se inhibe con concentraciones inhibitoras eficaces medias (CE₅₀) que oscilan normalmente entre 0,08 y 0,9 µM. La eficacia inhibitora de las moléculas para estas citocinas se encuentra en el intervalo del 50-95%. Los efectos sobre citocinas similares a IFN γ se produjeron principalmente por células Th1; IL-4 (células Th2) o IL-10 (células T reguladoras) siguen siendo insignificantes. La figura 2 ilustra los efectos inhibitoros selectivos sobre la producción de citocina por Th17 en PBMC humanas activadas de los ejemplos de preparación 1, 16/4, 16/3 y 1/44.

15 Ensayo *in vivo* para determinar la supresión de IL-17 mediante agonistas inversos de ROR γ

20 Todos los modelos animales que imitan una enfermedad autoinmunitaria humana tienen el problema de que son de larga duración, requieren cantidades sustanciales de fármacos exploratorios y la mayoría no permiten la monitorización de la producción de IL-17 en una configuración sencilla. Por tanto, se ha desarrollado un ensayo *in vivo* basado en un protocolo de inmunización originado a partir de un modelo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) de ratón. Tales modelos de EAE emplean la administración de determinados péptidos autoinmunogénicos derivados de glicoproteína de mielina de oligodendrocitos (MOG) junto con administración conjunta de un fuertes estimulantes inmunitarios tales como adyuvantes de Freund completos (CFA) y una inmunización de recuerdo para la activación de células T tal como toxina pertúsica (PTX) para inducir una respuesta autoinmunitaria. Las células Th17 que producen IL-17 están elevadas bajo estas condiciones y aproximadamente 25 14-21 días tras la inmunización, se hacen visibles signos macroscópicos de inflamación del SNC tales como deterioro del movimiento.

30 Se usó el mismo protocolo de inmunización, no para inducir todos los síntomas de EAE, sino para provocar e inducir la producción de IL-17 por células Th17 y para demostrar la regulación por disminución de IL-17 en plasma mediante la administración de un agonista inverso de ROR γ . La tabla 6 muestra la inmunización, administración de compuesto y esquema de toma de muestras de sangre:

Tabla 6

		Día 0	Día 1					Día 2				Día 3 - 17		
		17:00 h	9:00 h	10:00 h	12:00 h	17:00 h	17:30 h	9:00 h	10:00 h	17:00 h	17:30 h	9:00 h	17:00 h	17:30 h
Inyección i.p. de fármaco	10 mpk por vía i.p.		X					X	X			X		x
(MOG)/CFA o PTX			(MOG)/C		PTX				PTX					
Toma de muestras de sangre		X				X				X			X	
Análisis de IL-x	IL-17, IFN γ , IL-2	X				X				X			X	
Niveles de comp.						X				X			[X]	

		Día 0	Día 1					Día 2				Día 3 - 17		
		17:00 h	9:00 h	10:00 h	12:00 h	17:00 h	17:30 h	9:00 h	10:00 h	17:00 h	17:30 h	9:00 h	17:00 h	17:30 h
Inyección i.p. de fármaco	10 mpk por vía i.p.		X					X	X			X		x
(MOG)/CFA o PTX			(MOG)/C		PTX				PTX					
Toma de muestras de sangre		X				X				X			X	

Análisis de IL-x	IL-17, IFN γ , IL-2	X				X				X			X	
Niveles de comp.						X				X			[X]	

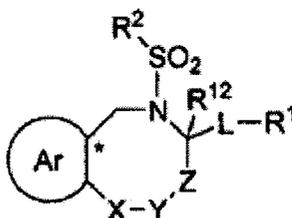
Este esquema de inmunización, aunque altera el desarrollo regular de los síntomas de EAE macroscópicos en ratones, permite la monitorización de citocinas proinflamatorias en plasma, específicamente de IL-17, IL-2 e interferón gamma (IFN ψ).

- 5 Para este protocolo, se inmunizaron ratones C57/bl6 de 10-14 semanas de edad (criador: Janvier) con péptido MOG más CFA en una jeringuilla precargada (MOG 35-55 en emulsión de CFA; n.º de catálogo EK-0114 con PTX 3,75x, Hooke Laboratories, kit de inducción de EAE) y CFA sin MOG (n.º de catálogo CK-5114, Hooke Laboratories) así como se usaron ratones no tratados como controles. Se potenció la inmunización mediante la administración de una dosis fija de toxina pertúsica (PTX) en mismo día y un día tras la inmunización inicial según las instrucciones del fabricante. Empezando en el día 0 (un día antes de la inmunización) se obtuvieron muestras de sangre a diario del mismo momento del día y se sometieron a análisis de citocina plasmática (ensayos Bio Plex x-plex para IL-17, IFN γ , IL-2 murinos usados en un instrumento Luminex® 200 según las instrucciones del fabricante). Se realizó la inyección de fármaco a dosis de 2 x 10 mg/(kg x día) por vía intraperitoneal. Se disolvió el artículo de prueba en DMSO y entonces se diluyó en solución salina estéril (NaCl al 0,9%) + el 0,1% de Tween 80 hasta una concentración final de DMSO de como máximo el 5%.
- 10
- 15 Los resultados de este ensayo *in vivo* usando el compuesto del ejemplo de preparación 1/8 como fármaco se muestran en la figura 1. Puede observarse en la figura 1 que los picos de IL-17 están reducidos casi completamente tras la dosificación del ejemplo de preparación 1/8. La reducción de IL-17 y el aumento de IFN γ tras la dosificación del ejemplo de preparación 1/8 muestra el cambio de una respuesta inmunitaria dirigida desde Th17 hasta Th1 demostrando así el efecto de la regulación por disminución de la actividad de ROR γ *in vivo*.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (1)



(1)

y los enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 5 en la que:

R¹ es hidrógeno; alquilo C₁₋₁₂; alquenoilo C₁₋₁₂; alquinilo C₁₋₁₂; cicloalquilo C₃₋₁₀; COO-alquilo C₁₋₆;
 10 CONR¹⁰R¹¹; CN; NR¹⁰R¹¹; un heterociclo saturado de 3-10 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos
 seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; un sistema de anillos
 heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico
 de 6-10 miembros

15 en el que los grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo y heterocíclico no están sustituido o están
 sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), CONR¹⁰R¹¹ y
 NR¹⁰R¹¹;

20 y en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no
 están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del
 grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₆, O-
 alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH, CO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, un sistema de anillos heteroaromático
 mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en N, O y S, un sistema de anillos aromático mono o
 bicíclico de 6-10 miembros, y un heterociclo saturado de 3-8 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos
 seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S

25 en el que los sistemas de anillos, los grupos alquilo y cicloalquilo, independientemente entre sí, no
 están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en
 hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆) y
 COOH;

30 o en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos están condensados con un
 heterociclo saturado de 5-8 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados
 independientemente del grupo que consiste en N, O y S

35 en el que el sistema de anillos condensado no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno,
 ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH,
 CO₂NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹;

R² es un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3
 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de
 anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

40 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están
 sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
 que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo
 C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), O-alquilo C₁₋₆ sustituido con un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que
 contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S,
 45 COOH, CO₂(alquilo C₁₋₆), CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, SO₂(alquilo C₁₋₆), un heterociclo saturado de 3-10
 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste
 en N, O y S, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2

ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

5 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH, CO₂NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹;

o en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos están condensados con un heterociclo saturado de 5-8 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S

10 en el que el sistema de anillos condensado no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH, CO₂NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹;

L es $-(CR^6)_x-$, $-NR^7-(CR^6)_x-$, $-(CR^6)_x-NR^7-$, $-(CR^6)_x-O-$; o $-(CR^6)_x-O-(CR^6)_x-$;

15 R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o halógeno;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆;

20 R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆; o R¹⁰ y R¹¹ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S, SO, SO₂ o NR⁷, en el que el anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más de halógeno, oxo o alquilo C₁₋₆;

R¹² es H, alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆;

x es independientemente 1, 2, 3 ó 4;

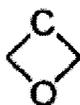
25 Ar es un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

30 en el que el sistema de anillos heteroaromático y aromático no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH, CO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, un heterociclo saturado de 3-10 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

35 en el que el sistema de anillos heteroaromático y aromático no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y COOH, y

40 en el que en el círculo que representa el grupo Ar en la fórmula (1) los átomos que forman el puente que conectan Ar con el sistema de anillos de 8 miembros pueden ser independientemente entre sí un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno y ambos átomos que forman el puente son vecinos entre sí;

X e Y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en O, CH₂, C(CH₃)₂, NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆), S, SO₂, C=O y



45 en los que alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno y ciano;

Z es CH₂, C(CH₃)₂ o CO;

por lo que se excluyen

(1) combinaciones de X, Y y Z donde O está conectado directamente a O, NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-

alquilo C₁₋₆), S, CO o SO₂,

(2) combinaciones de X, Y y Z donde NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆) está conectado directamente a S, NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆) y

(3) combinaciones de X, Y y Z donde S está conectado directamente a S, CO o SO₂

5 y con la condición de que se excluyen

(1) el compuesto en el que Ar es fenilo no sustituido, X es O, Y es CH₂, Z es CH₂, R² es fenilo *para*-sustituido con CH₃ y (L)_a-R¹ es CH₂Ph y

(2) los compuestos, donde el átomo de carbono en el anillo de Ar que es vecino directamente del átomo que forma el puente marcado con "*" está sustituido con un grupo heterocíclico o cicloalquilo C₃₋₆ aromático.

10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es alquilo C₁₋₁₂; cicloalquilo C₃₋₆; un heterociclo saturado de 3-8 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

15 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, COOH, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

20 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y COOH;

25 o en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos están condensados con un heterociclo saturado de 5-8 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S

30 en el que el sistema de anillos condensado no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y COOH;

R² es un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

35 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, COOH, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

40 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y COOH;

45 o en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos están condensados con un heterociclo saturado de 5-8 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S

50 en el que el sistema de anillos condensado no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y COOH;

L es -(CR⁶)_x-, -NR⁷-(CH₂)_x-, -(CH₂)_x-NR⁷- o -(CH₂)_x-O-;

R⁶ es independientemente H, alquilo C₁₋₆ o halógeno;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₄;

R¹² es H;

x es 1, 2, 3 ó 4;

5 Ar es un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

10 en el que el sistema de anillos heteroaromático y aromático no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, COOH, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

15 en el que el sistema de anillos heteroaromático y aromático no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y COOH;

X e Y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en O, CH₂, C(CH₃)₂, NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆), S, SO₂ y C=O;

Z es CH₂, C(CH₃)₂ o CO;

20 por lo que se excluyen

(1) combinaciones de X, Y y Z donde O está conectado directamente a O, NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆), S, CO o SO₂,

(2) combinaciones de X, Y y Z donde NH, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆) está conectado directamente a S, N(alquilo C₁₋₆), N(hidroxi-alquilo C₁₋₆) y

25 (3) combinaciones de X, Y y Z donde S está conectado directamente a S, CO o SO₂

y

con la condición de que se excluye el compuesto en el que Ar es fenilo no sustituido, X es O, Y es CH₂, Z es CH₂, R² es fenilo *para*-sustituido con CH₃ y (L)_a-R¹ es CH₂Ph.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que

30 X es CH₂;

Z es CH₂;

L es -CH₂-, -CH₂O- y -CH₂OCH₂-;

y

35 Ar es fenilo, piridilo, pirazilo, piridazilo y pirimidilo, en el que Ar no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y halo-(alquilo C₁₋₆).

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

X es CH₂;

Z es CH₂;

40 L es -CH₂-, -CH₂O- y -CH₂OCH₂-;

R² es un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros

45 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo

- 5 que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH, CO₂(alquilo C₁₋₆), CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, SO₂(alquilo C₁₋₆), un heterociclo saturado de 3-10 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico de 5-10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y un sistema de anillos aromático mono o bicíclico de 6-10 miembros
- 10 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH, CO₂NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹;
- o en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos están condensados con un heterociclo saturado de 5-8 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S
- 15 en el que el sistema de anillos condensado no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-(halo-alquilo C₁₋₆), COOH, CO₂NR¹⁰R¹¹ y NR¹⁰R¹¹.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
- X es CH₂;
- 20 Z es CH₂;
- L es -CH₂-, -CH₂O- y -CH₂OCH₂-;
- R¹ es alquilo C₁₋₁₂; cicloalquilo C₃₋₁₀ o un sistema de anillos aromático de 6 miembros
- 25 en el que los grupos alquilo y cicloalquilo no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-(halo-alquilo C₁₋₆);
- y en el que el sistema de anillos aromático de 6 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-(halo-alquilo C₁₋₆).
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que
- 30 Y se selecciona del grupo que consiste en O, NH y N(alquilo C₁₋₆), en el que alquilo C₁₋₆ no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno y ciano.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
- X es CH₂;
- 35 Y es O;
- Z es CH₂;
- L es -CH₂-, -CH₂O- y -CH₂OCH₂-;
- 40 Ar es fenilo, piridilo y pirimidilo, en el que Ar no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ y halo-(alquilo C₁₋₄);
- R¹ es alquilo C₁₋₁₂; cicloalquilo C₃₋₁₀; un sistema de anillos heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos monoaromático de 6 miembros,
- 45 en el que alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, un sistema de anillos heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S, y un sistema de anillos monoaromático de 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, halógeno, halo-alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-(halo-alquilo C₁₋₆);
- R² es un sistema de anillos heteroaromático bicíclico de 10 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos

seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; o un sistema de anillos monoaromático de 6 miembros

5 en el que los sistemas de anillos heteroaromáticos y aromáticos, independientemente entre sí, no están sustituido o están sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-(halo-alquilo C₁₋₆).

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

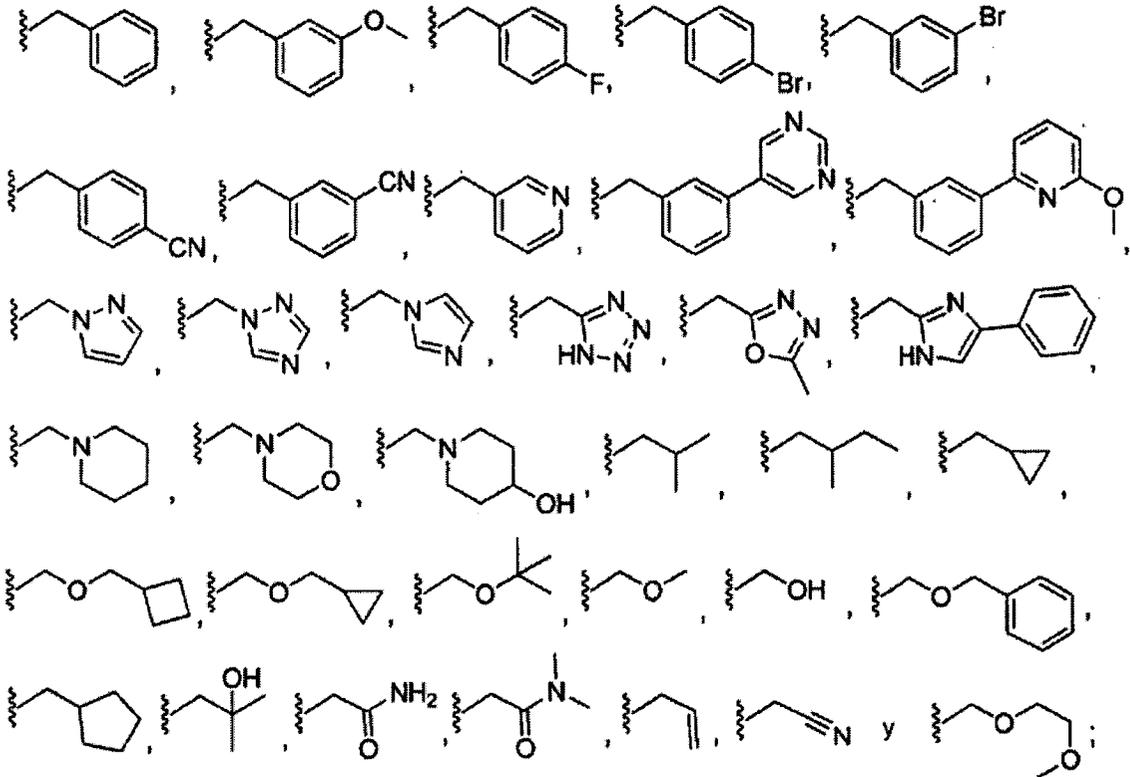
X es CH₂;

Y es O;

10 Z es CH₂;

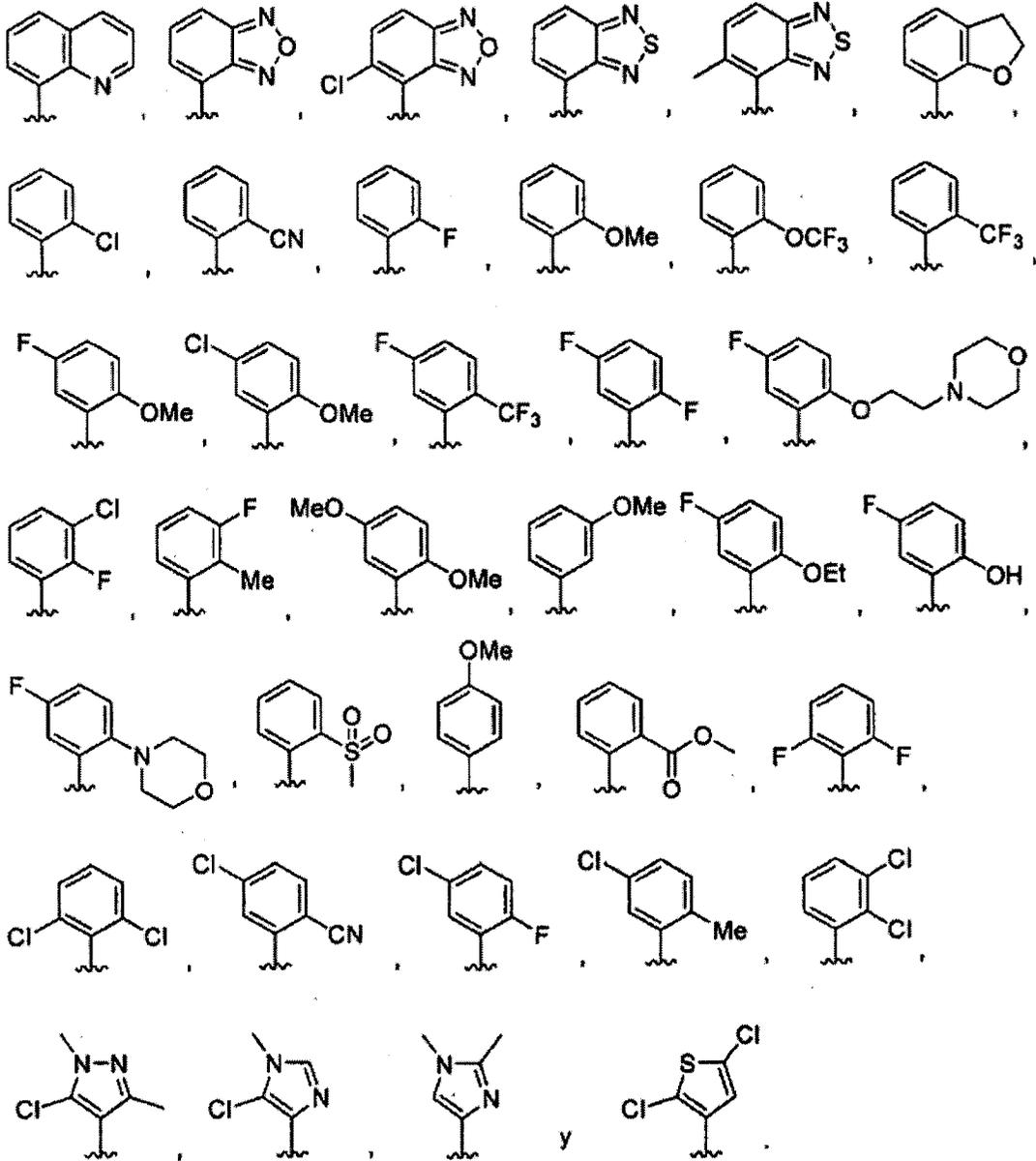
Ar es fenilo, piridilo y pirimidilo, en el que Ar no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ y halo-(alquilo C₁₋₄);

L-R₁ se selecciona de

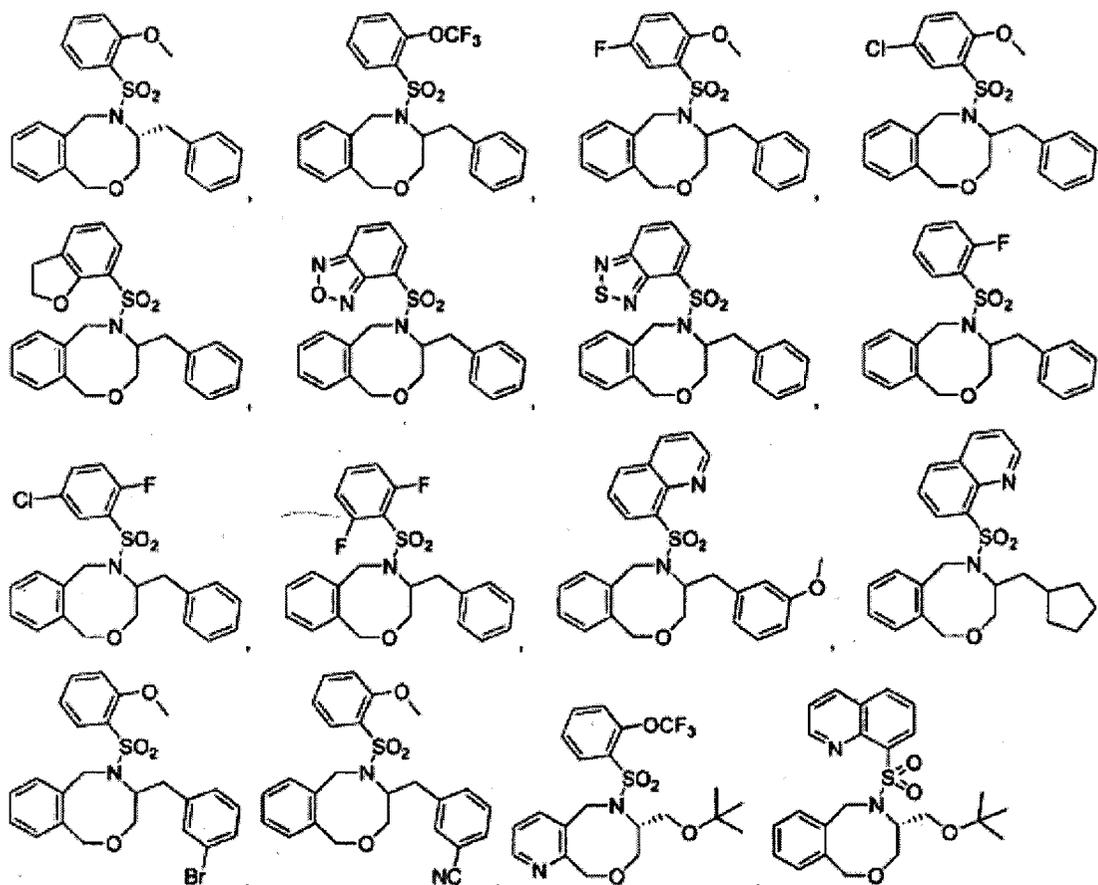


15

R² se selecciona de



9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de



y los enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento.
- 5 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno asociado con la inhibición o activación del receptor ROR γ .
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que las enfermedades o los trastornos son inflamación tisular mediada por Th17, o de etiología autoinmunitaria o que son una enfermedad cutánea con síntomas asociados tales como dolor, picor o excoりaciones.
- 10 13. Compuesto para su uso según la reivindicación 11 ó 12, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso, psoriasis, eccema atópico, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1 y esclerosis lateral amiotrófica.
14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

Figura 1

Figura 1a

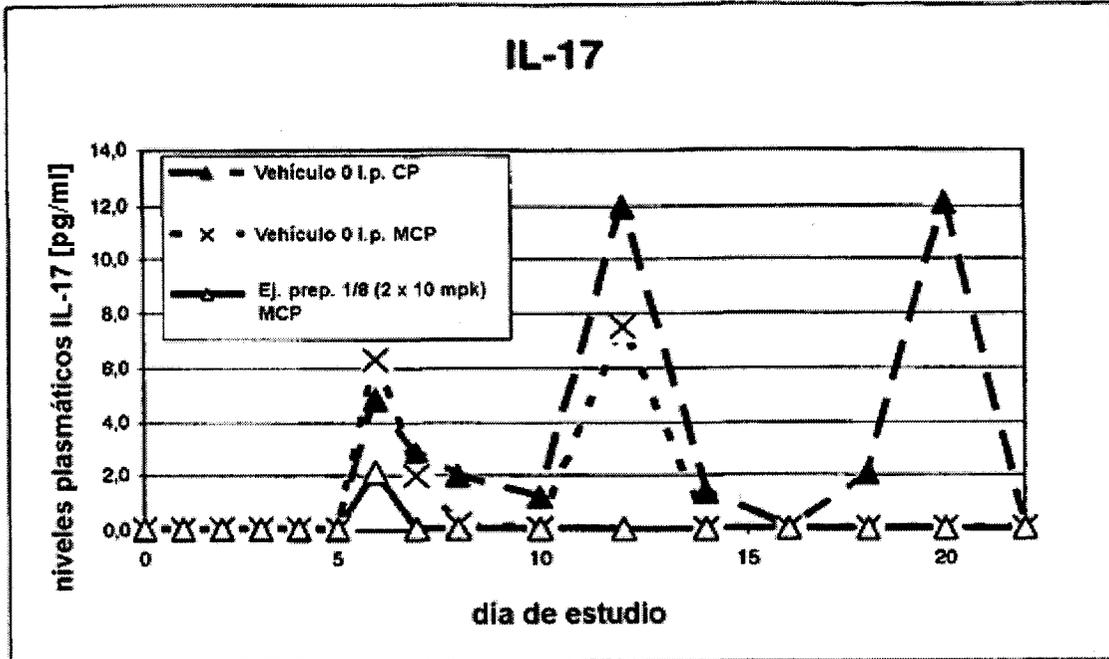


Figura 1b

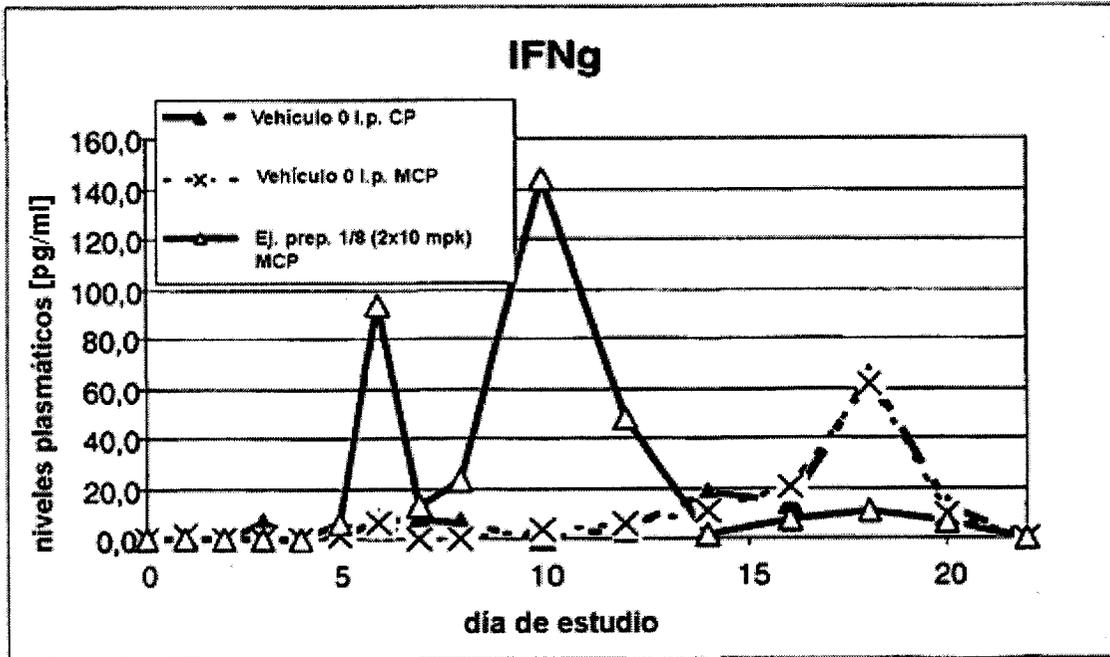


Figura 1c

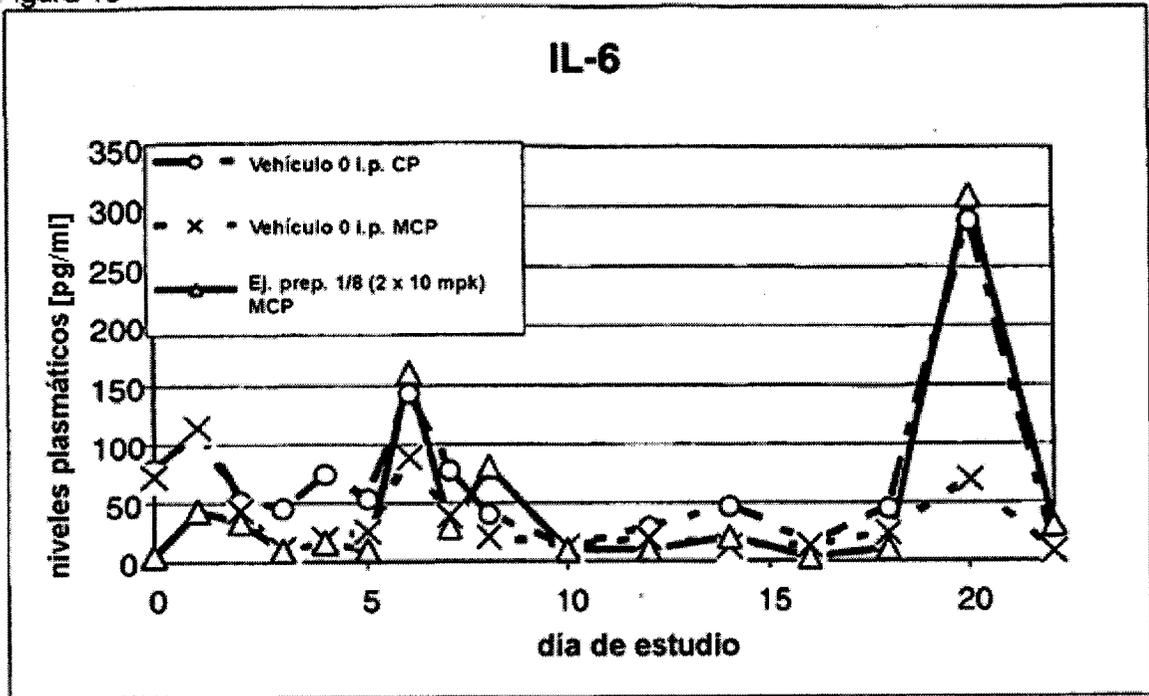
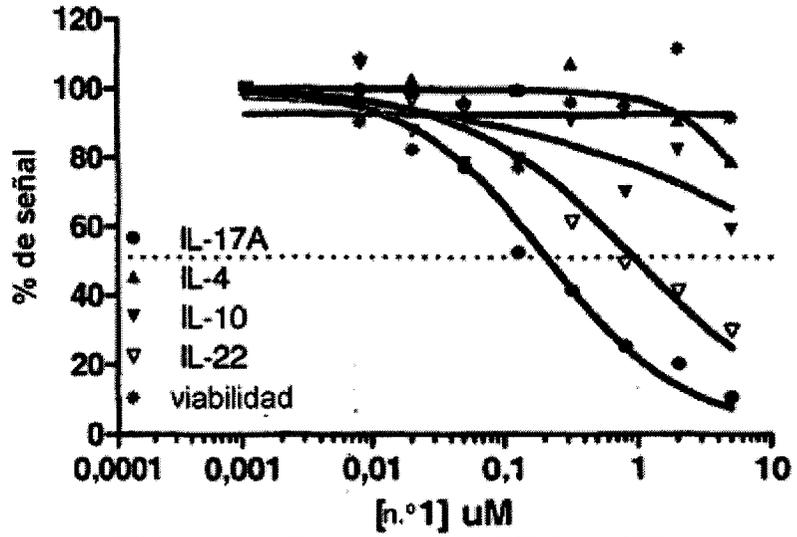
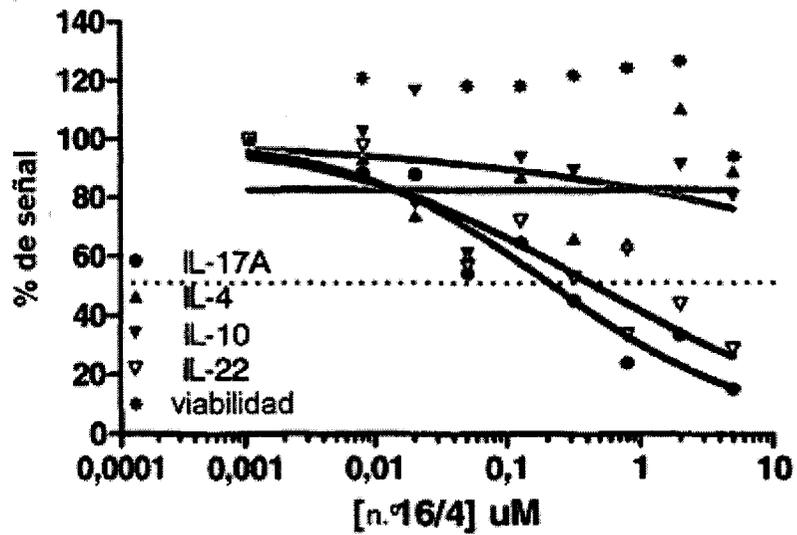


Figura 2

Figura 2a

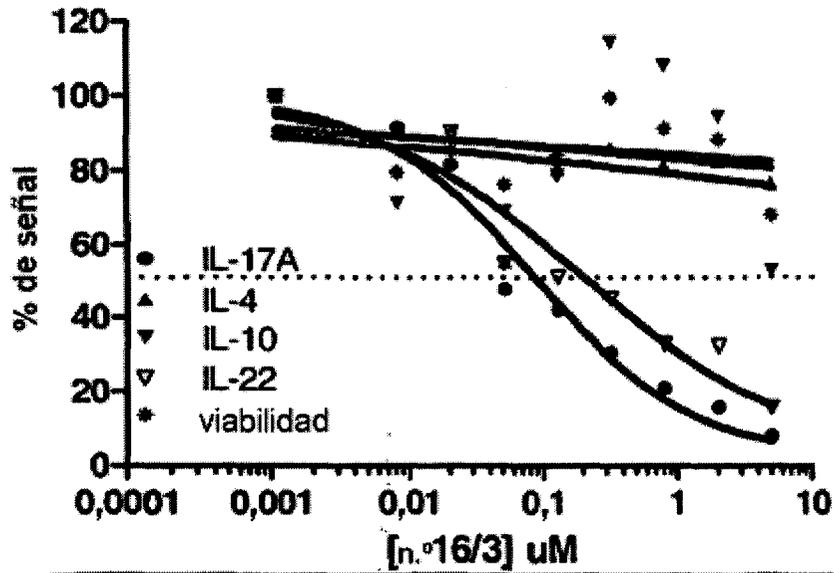


	IL-17A	IL-4	IL-10	IL-22
CE50	0,2078	12,80	24,12	0,9258

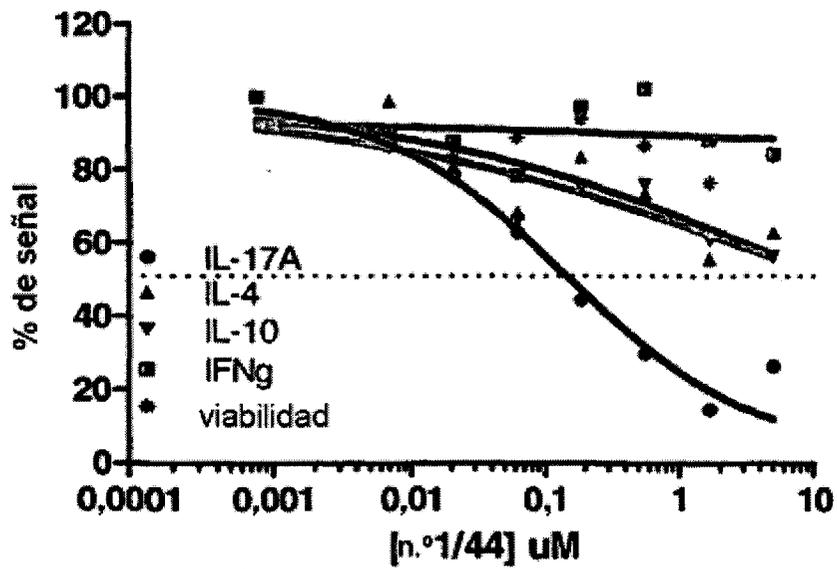


	IL-17A	IL-4	IL-10	IL-22
CE50	0,2080	0,0	432,7	0,4216

Figura 2b



	IL-17A	IL-4	IL-10	IL-22
CE50	0,08642	99901	3,407e+008	0,2023



	IL-17A	IL-4	IL-10	IFNg
CE50	0,1442	11,40	11,44	2,984e+015