

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 610**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2013 PCT/US2013/065007**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO2014062655**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2013 E 13783196 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2909189**

54 Título: **Moduladores de ROR-gamma-t de quinolinilo enlazado con heteroarilo**

30 Prioridad:

16.10.2012 US 201261714368 P
13.11.2012 US 201261725520 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2017

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

LEONARD, KRISTI A.;
BARBAY, KENT;
EDWARDS, JAMES P.;
KREUTTER, KEVIN D.;
KUMMER, DAVID A.;
MAHAROOF, UMAR;
NISHIMURA, RACHEL;
URBANSKI, MAUD;
VENKATESAN, HARIHARAN;
WANG, AIHUA;
WOLIN, RONALD L.;
WOODS, CRAIG R.;
FOURIE, ANNE y
XUE, XIAOHUA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 619 610 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).

Moduladores de ROR-gamma-t de quinolinilo enlazado con heteroarilo**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención está dirigida a compuestos de quinolina sustituidos, que son moduladores del receptor nuclear ROR γ t, composiciones farmacéuticas, y métodos para el uso de los mismos. Más particularmente, los moduladores de ROR γ t son útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediada por ROR γ t.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor nuclear gamma t (ROR γ t) relacionado con el ácido retinoico es un receptor nuclear, expresado exclusivamente en células del sistema inmune, y un factor de transcripción clave que impulsa la diferenciación de células celular Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células T CD4⁺, que expresan CCR6 en su superficie para mediar su migración a sitios de inflamación, y dependientes de la estimulación de IL-23, a través del receptor de IL-23, para su mantenimiento y expansión. Las células Th17 producen varias citoquinas pro inflamatorias incluyendo IL-17A, IL-17F, IL-21, y IL-22 (Korn, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and Th17 Cells." *Annu Rev Immunol* 27: 485-517.), que estimulan a las células del tejido para producir un panel de quimioquinas, citoquinas y metaloproteasas inflamatorias, y promueven el reclutamiento de granulocitos (Kolls, J. K. y A. Linden (2004). "Interleukin-17 family members and inflammation." *Immunity* 21(4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9). Las células Th17 han demostrado ser la población patogénica principal en varios modelos de inflamación autoinmune, incluyendo artritis inducida por colágenos (CIA) y encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." *Trends Immunol* 27(1): 17-23.). Los ratones deficientes en ROR γ t son sanos y se reproducen normalmente, pero han demostrado diferenciación celular de Th17 deteriorada in vitro, una población celular de Th17 significativamente reducida in vivo, y susceptibilidad disminuida a la EAE (Ivanov, I., B. S. McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." *Cell* 126(6): 1121-33.). Los ratones deficientes para IL-23, una citoquina requerida para la supervivencia celular de Th17, no producen células Th17 y son resistentes a la EAE, CIA, y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (Cua, D. J., J. Sherlock, et al. (2003). "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." *Nature* 421(6924): 744-8.; Langrish, C. L., Y. Chen, et al. (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." *J Exp Med* 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). "IL-23 is essential for T cell mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." *J Clin Invest* 116(5): 1310-6.). Consistente con estos descubrimientos, un anticuerpo monoclonal específico anti-IL23 bloquea el desarrollo de inflamación tipo psoriasis en un modelo de enfermedad murino (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." *J Immunol* 185(10):5688-91).

En humanos, una variedad de observaciones apoyan el papel de la vía IL-23/Th17 en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias. La IL-17, la citoquina clave producida por las células Th17, se expresa a niveles elevados en una variedad de enfermedades alérgicas y autoinmunes (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine." *Respir Med* 97(6): 726-33.; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." *Gut* 52(1): 65-70.; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis." *Nat Med* 8(5): 500-8.; Krueger, J. G., S. Fretzin, et al. "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis." *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9.). Además, estudios genéticos humanos han demostrado la asociación de polimorfismos en los genes para los receptores de superficie de las células Th17, IL-23R y CCR6, con susceptibilidad a IBD, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (RA y psoriasis (Gazouli, M., I. Pachoula, et al. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease." *World J Gastroenterol* 16(14): 1753-8.; Nunez, C., B. Dema, et al. (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" *Genes Immun* 9(4): 289-93.; Bowes, J. y A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies." *Discov Med* 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. "A regulatory variant in COR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." *Nat Genet* 42(6): 515-9.).

El ustekinumab (Stelara®), un anticuerpo monoclonal anti-p40 que bloquea tanto IL-12 como IL-23, está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o más), con psoriasis en placas moderada o severa, que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Actualmente, los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente solo a IL-23, para inhibir más selectivamente el subconjunto Th17, también están en desarrollo clínico para la psoriasis (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" *Nat Biotech* 29, 563-566), implicando adicionalmente el importante papel de la vía Th17 conducida por IL-23 y ROR γ t en esta enfermedad. Los resultados de estudios clínicos de fase II recientes apoyan fuertemente esta hipótesis, ya que el receptor anti-IL-17 y

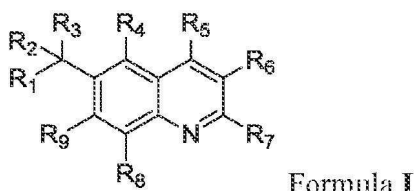
anticuerpos terapéuticos anti-IL-17 han demostrado ambos altos niveles de eficacia en pacientes con psoriasis crónica Papp, K. A., "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." N Engl J Med 2012 366(13): 1181-9. ; Leonardi, C., R. Matheson, et al. "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis." N Engl J Med 366(13): 1190-9.). Los anticuerpos anti-IL-17 también han demostrado respuestas clínicamente relevantes en los primeros ensayos en RA y uveítis (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med 2, 5272.).

Toda la evidencia anterior apoya la inhibición de la vía Th17 modulando la actividad de ROR γ t como una estrategia efectiva para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

La solicitud de Patente WO2012/064744 divulga derivados de tetrahydroquinolina para la inhibición de la actividad de ROR γ t y el tratamiento de enfermedades relacionadas con él.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



donde:

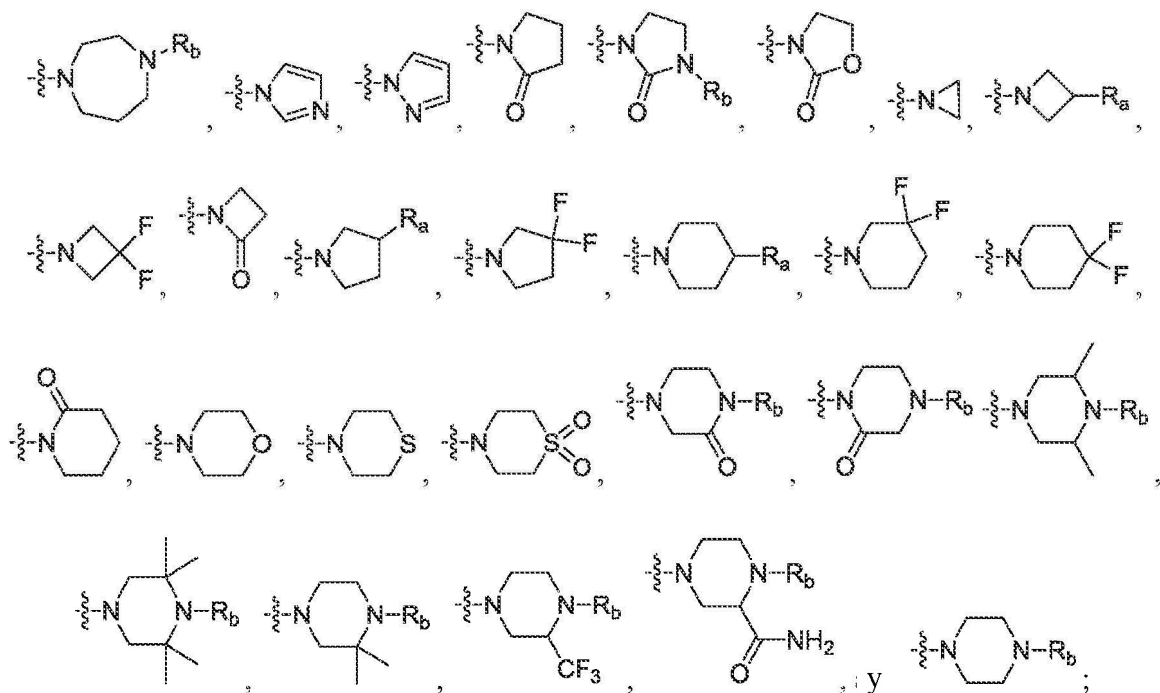
R¹ es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, furanilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o quinolinilo; donde dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolinilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, C(O)NH₂, alquilo C(O)NHC₍₁₋₂₎, C(O)N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, alquilo NHC(O)C₍₁₋₄₎, alquilo NHSO₂C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, alquilo OC₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, -(CH₂)₃OCH₃, alquilo SC₍₁₋₄₎, OH, CO₂H, alquilo CO₂C₍₁₋₄₎, C(O)CF₃, SO₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, alquilo SO₂NHC₍₁₋₂₎, alquilo SO₂N(C₍₁₋₂₎)₂, C(O)NHSO₂CH₃, o OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de Cl, alquilo C₍₁₋₂₎, SCH₃, alquilo OC₍₁₋₂₎, CF₃, -CN, y F; y donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de O₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₂₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₂₎; y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₍₁₋₂₎; y dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C(O)NHC₍₁₋₂₎, C(O)N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, alquilo NHC(O)C₍₁₋₄₎, alquilo NHSO₂C₍₁₋₄₎, C(O)CF₃, SO₂CF₃, alquilo SC₂NHC₍₁₋₂₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, C(O)NHSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₄₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃ (incluyendo -(CH₂)₃OCH₃), alquilo SC₍₁₋₄₎, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₄₎; R² es triazolilo, piridilo, piridil-N-óxido, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetilpiperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, NC (1-3) alquil- piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropil)-imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o imidazolilo; donde dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₍₁₋₂₎, SCH₃, alquilo OC₍₁₋₂₎, CF₃, -CN, F, y Cl; y dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo y pirazinilo, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₂₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, o alquilo C₍₁₋₂₎; y dichos triazolilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₂₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₂₎; y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₍₁₋₂₎; y dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos CH₃; R³ es H, OH, OCH₃, o NH₂; R⁴ es H, o F; R⁵ es H, Cl, -CN, CF₃, alquilo SC₍₁₋₄₎, alquilo OC₍₁₋₄₎, OH, alquilo C₍₁₋₄₎, N(CH₃)OCH₃, NH(alquilo C₍₁₋₄₎), N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R⁶ es O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)fenilo, -N(CO₂C(CH₃)₃)fenilo, N(COCH₃)fenilo, -O-piridilo, -NHpiridilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)piridilo, N(CO₂C(CH₃)₃)piridilo, N(COCH₃)piridilo, -O-pirimidinilo, -NHpirimidinilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)pirimidinilo, N(CO₂C(CH₃)₃)pirimidinilo, N(COCH₃)pirimidinilo, -O-piridazilo, -NHpiridazilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)piridazilo, N(CO₂C(CH₃)₃)piridazilo, N(COCH₃)piridazilo, -O-pirazinilo, -NHpirazinilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)pirazinilo, N(CO₂C(CH₃)₃)pirazinilo, o N(COCH₃)pirazinilo; donde dichos pirimidinilo, piridazilo o pirazinilo están opcionalmente sustituidos con Cl, F, CHF₃, SCH₃, alquilo OC₍₁₋₄₎, -CN, CONH₂, SO₂NH₂, o SO₂CH₃; y donde dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido hasta dos veces con OCF₃, alquilo SO₂C₍₁₋₄₎, CF₃, OCHF₂, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alquilo C₍₁₋₄₎, cicloalquilo C₍₃₋₄₎, alquilo OC₍₁₋₄₎, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, alquilo NHCOC₍₁₋₂₎, alquilo COC₍₁₋₂₎, SCH₃, alquilo CO₂C₍₁₋₄₎, NH₂, alquilo NHC₍₁₋₂₎, o OCH₂CF₃; donde la selección de cada sustituyente opcional es independiente; y donde dichos pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con CH₃;

R⁷ es H, Cl, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎, OC₍₁₋₄₎alquiloCF₃, OCF₃, OCHF₂, alquilo OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎, CF₃, SCH₃, C₍₁₋₄₎alquiloNA¹A² (incluyendo CH₂NA¹A²), CH₂OC₍₂₋₃₎alquiloNA¹A², NA¹A², C(O)NA¹A², CH₂NHC₍₂₋₃₎alquiloNA¹A², CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎alquiloNA¹A², NHC₍₂₋₃₎alquiloNA¹A², N(CH₃)C₍₂₋₄₎alquiloNA¹A², OC₍₂₋₄₎alquiloNA¹A², alquilo OC₍₁₋₄₎, OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-il, fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; en donde dichos grupos fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionado independientemente del grupo consistente de F, Cl, CH₃, CF₃, y SOCH₃;

A¹ es H, o alquilo C₍₁₋₄₎;

A² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, alquiloC₍₁₋₄₎ alquilo OC₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ OH, alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, o alquilo OC₍₁₋₄₎; o A¹ o A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:



R_a es H, alquilo OC₍₁₋₄₎, CH₂OH, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, CHF₃, SO₂CH₃, o OH;

R_b es H, CO₂C(CH₃)₃, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, alquilo SO₂C₍₁₋₄₎, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-ciclopropilo, fenol, CH₂-fenilo, o cicloalquilo C₍₃₋₆₎;

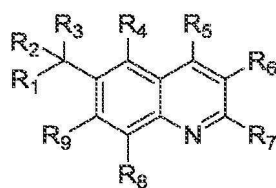
R⁸ es H, alquilo C₍₁₋₃₎ (incluyendo CH₃), alquilo OC₍₁₋₃₎ (incluyendo OCH₃), CF₃, NH₂, NHCH₃, -CN, o F;

R⁹ es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



Formula I

donde:

R^1 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, furanilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o quinolinilo; donde dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolinilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C(O)C_{(1-4)}$, $C(O)NH_2$, alquilo $C(O)NHC_{(1-2)}$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{(1-2)})_2$, alquilo $NHC(O)C_{(1-4)}$, alquilo $NHSO_2C_{(1-4)}$, alquilo $C_{(1-4)}$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, alquilo $OC_{(1-4)}$, $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, alquilo $SC_{(1-4)}$, OH , CO_2H , alquilo $CO_2C_{(1-4)}$, $C(O)CF_3$, SO_2CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , alquilo $SO_2NHC_{(1-2)}$, alquilo $SO_2N(C_{(1-2)})_2$, $C(O)NHSO_2CH_3$, o OCH_2OCH_3 ; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de Cl , alquilo $C_{(1-2)}$, SCH_3 , alquilo $OC_{(1-2)}$, CF_3 , $-CN$, y F ; y donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de O_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, alquilo $OC_{(1-2)}$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , y alquilo $C_{(1-2)}$; y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C_{(1-2)}$; y dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo $C(O)NHC_{(1-2)}$, $C(O)N(\text{alquilo } C_{(1-2)})_2$, alquilo $NHC(O)C_{(1-4)}$, alquilo $NHSO_2C_{(1-4)}$, $C(O)CF_3$, SO_2CF_3 , alquilo $SC_2NHC_{(1-2)}$, $SO_2N(\text{alquilo } C_{(1-2)})_2$, $C(O)NHSO_2CH_3$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, alquilo $OC_{(1-4)}$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ (incluyendo $-(CH_2)_3OCH_3$), alquilo $SC_{(1-4)}$, CF_3 , F , Cl , y alquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es triazolilo, piridilo, piridil-N-óxido, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetilpiperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, $NC_{(1-3)}$ alquil-piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropil)-imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o imidazolilo; donde dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo $C_{(1-2)}$, SCH_3 , alquilo $OC_{(1-2)}$, CF_3 , $-CN$, F , y Cl ; y dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo y pirazinilo, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, alquilo $OC_{(1-2)}$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , o alquilo $C_{(1-2)}$; y dichos triazolilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, alquilo $OC_{(1-2)}$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , y alquilo $C_{(1-2)}$; y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C_{(1-2)}$; y dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos CH_3 ;

R^3 es H , OH , OCH_3 , o NH_2 ;

R^4 es H , o F ;

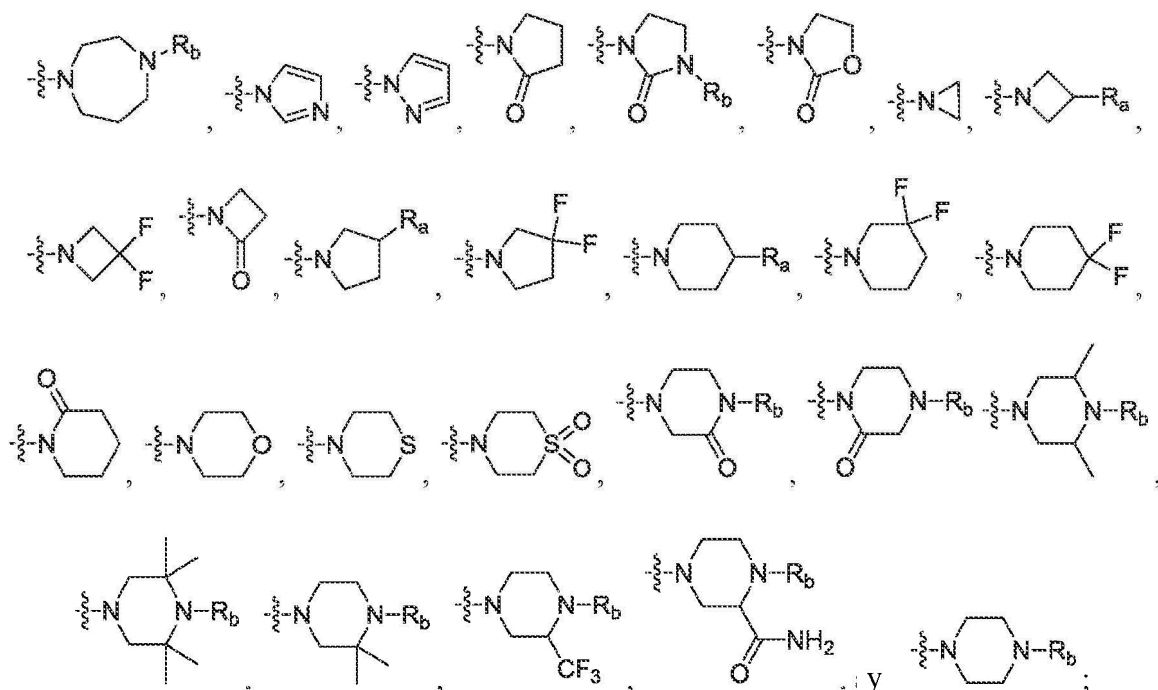
R^5 es H , Cl , $-CN$, CF_3 , alquilo $SC_{(1-4)}$, alquilo $OC_{(1-4)}$, OH , alquilo $C_{(1-4)}$, $N(CH_3)OCH_3$, $NH(\text{alquilo } C_{(1-4)})$, $N(\text{alquilo } C_{(1-4)})_2$, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R^6 es O-fenilo, $-NH$ fenilo, $-N(\text{alquilo } C_{(1-3)})$ fenilo, $-N(CO_2C(CH_3)_3)$ fenilo, $N(COCH_3)$ fenilo, $-O$ -piridilo, $-NH$ piridilo, $-N(\text{alquilo } C_{(1-3)})$ piridilo, $N(CO_2C(CH_3)_3)$ piridilo, $N(COCH_3)$ piridilo, $-O$ -pirimidinilo, $-NH$ pirimidinilo, $-N(\text{alquilo } C_{(1-3)})$ pirimidinilo, $N(CO_2C(CH_3)_3)$ pirimidinilo, $N(COCH_3)$ pirimidinilo, $-O$ -piridazilo, $-NH$ piridazilo, $-N(\text{alquilo } C_{(1-3)})$ piridazilo, $N(CO_2C(CH_3)_3)$ piridazilo, $N(COCH_3)$ piridazilo, $-O$ -pirazinilo, $-NH$ pirazinilo, $-N(\text{alquilo } C_{(1-3)})$ pirazinilo, $N(CO_2C(CH_3)_3)$ pirazinilo, o $N(COCH_3)$ pirazinilo; donde dichos pirimidinilo, piridazilo o pirazinilo están opcionalmente sustituidos con Cl , F , CHF_3 , SCH_3 , alquilo $OC_{(1-4)}$, $-CN$, $CONH_2$, SO_2NH_2 , o SO_2CH_3 ; y donde dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido hasta dos veces con OCF_3 , alquilo $SO_2C_{(1-4)}$, CF_3 , $OCHF_2$, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alquilo $C_{(1-4)}$, cicloalquilo $C_{(3-4)}$, alquilo $OC_{(1-4)}$, $N(CH_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, Cl , F , $-CN$, CO_2H , OH , CH_2OH , alquilo $NHCOC_{(1-2)}$, alquilo $COC_{(1-2)}$, SCH_3 , alquilo $CO_2C_{(1-4)}$, NH_2 , alquilo $NHC_{(1-2)}$, o OCH_2CF_3 ; donde la selección de cada sustituyente opcional es independiente; y donde dichos pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con CH_3 ;

R^7 es H , Cl , $-CN$, alquilo $C_{(1-4)}$, $OC_{(1-4)}$ alquilo CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, alquilo $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$, CF_3 , SCH_3 , $C_{(1-4)}$ alquilo NA^1A^2 (incluyendo $CH_2NA^1A^2$), $CH_2OC_{(2-3)}$ alquilo NA^1A^2 , NA^1A^2 , $C(O)NA^1A^2$, $CH_2NHC_{(2-3)}$ alquilo NA^1A^2 , $CH_2N(CH_3)C_{(2-3)}$ alquilo NA^1A^2 , $NHC_{(2-3)}$ alquilo NA^1A^2 , $N(CH_3)C_{(2-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $OC_{(2-4)}$ alquilo NA^1A^2 , alquilo $OC_{(1-4)}$, OCH_2 -(1-metil)-imidazol-2-il, fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; en donde dichos grupos fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionado independientemente del grupo consistente de F , Cl , CH_3 , CF_3 , y $SOCH_3$;

A^1 es H , o alquilo $C_{(1-4)}$;

A² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ alquilo OC₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ OH, alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, o alquilo OC₍₁₋₄₎; o A¹ o A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:



R_a es H, alquilo OC₍₁₋₄₎, CH₂OH, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, CHF₃, SO₂CH₃, o OH;

R_b es H, CO₂C(CH₃)₃, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, alquilo SO₂C₍₁₋₄₎, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-ciclopropilo, fenilo, CH₂-fenilo, o cicloalquilo C₍₃₋₆₎;

R⁸ es H, alquilo C₍₁₋₃₎ (incluyendo CH₃), alquilo OC₍₁₋₃₎ (incluyendo OCH₃), CF₃, NH₂, NHCH₃, -CN, o F;

R⁹ es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:

R¹ es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; donde dichos piperidinilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, irazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo o quinolinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, C(O)NH₂, alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, alquilo OC₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, -(CH₂)₃OCH₃, alquilo SC₍₁₋₄₎, OH, CO₂H, alquilo CO₂C₍₁₋₄₎, OCF₃, CHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, o OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de Cl, alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃), SCH₃, alquilo OC₍₁₋₂₎ (incluyendo OCH₃), CF₃, -CN, y F; y donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₂₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃); y dichos piridilo y piridil-N-óxido, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₄₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, alquilo SC₍₁₋₄₎, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₄₎;

R² es 1-metil triazolilo, piridilo, piridil-N-óxido, 1-metil pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetil piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, NC₍₁₋₃₎ alquil- piperidinilo, (incluyendo N-C₍₁₋₂₎alquil- piperidinilo) tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropil)-imidazolilo, o 1-C₍₁₋₂₎imidazolilo; donde dicho 1-C₍₁₋₂₎imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃), SCH₃, alquilo OC₍₁₋₂₎, CF₃, -CN, F, y Cl; y dichos piridilo, y piridil-N-óxido, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₂₎ (incluyendo OCH₃), (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃); y dichos tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₂₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃); y dicho 1-metil pirazolilo está

opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales;

R³ es H, OH, OCH₃, o NH₂;

R⁴ es H, o F;

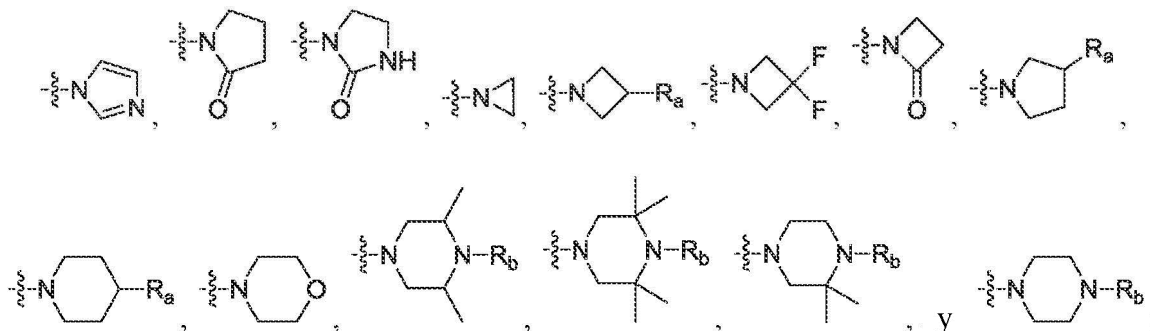
R⁵ es H, Cl, -CN, CF₃, alquilo SC₍₁₋₄₎, alquilo OC₍₁₋₄₎, OH, alquilo C₍₁₋₄₎, N(CH₃)OCH₃, NH(alquilo C₍₁₋₄₎), N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R⁶ es O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)fenilo, -N(CO₂C(CH₃)₃)fenilo, N(COCH₃)fenilo, -O-piridilo, -NHpiridilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)piridilo, N(CO₂C(CH₃)₃)piridilo, N(COCH₃)piridilo, -O-pirimidinilo, -NHpirimidinilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)pirimidinilo, N(CO₂C(CH₃)₃)pirimidinilo, N(COCH₃)pirimidinilo, -O-piridazilo, -NHpiridazilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)piridazilo, N(CO₂C(CH₃)₃)piridazilo, N(COCH₃)piridazilo, -O-pirazinilo, -NHpirazinilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)pirazinilo, N(CO₂C(CH₃)₃)pirazinilo, o N(COCH₃)pirazinilo; donde dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCF₃, alquilo SO₂C₍₁₋₄₎ (incluyendo SO₂CH₃), CF₃, CHF₂, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo CH₃), cicloalquilo C₍₃₋₄₎, alquilo OC₍₁₋₄₎ (incluyendo OCH₃), N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONCH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, alquilo NHCOC₍₁₋₂₎ (incluyendo NHCOC₍₁₋₂₎), alquilo COC₍₁₋₂₎ (incluyendo C(O)CH₃), o SCH₃;

R⁷ es H, Cl, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎, OC₍₁₋₄₎alquiloCF₃, OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎alquilo, CF₃, SCH₃, CH₂NA¹A², CH₂OC₍₂₋₃₎alquiloNA¹A², NA¹A², C(O)NA¹A², N(CH₃)C₍₂₋₄₎alquiloNA¹A², OC₍₂₋₄₎alquiloNA¹A², alquilo OC₍₁₋₄₎, OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-il, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; en donde dicho imidazolilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido un grupo CH₃;

A¹ es H, o alquilo C₍₁₋₄₎;

A² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ alquilo OC₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ OH, alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, o alquilo OC₍₁₋₄₎; o A¹ o A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:



R_a es H, alquilo OC₍₁₋₄₎, CH₂OH, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, o OH;

R_b es H, CO₂C(CH₃)₃, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C(O)C₍₁₋₄₎ (incluyendo C(O)CH₃), alquilo SO₂C₍₁₋₄₎, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-ciclopropilo, fenilo, CH₂-fenilo, o cicloalquilo C₍₃₋₆₎;

R⁸ es H, CH₃, OCH₃, o F;

R⁹ es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

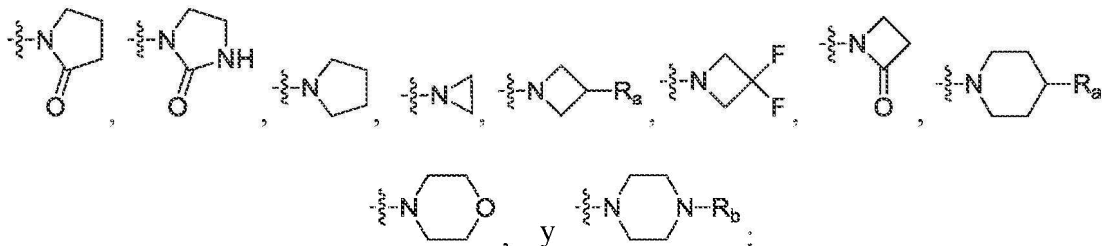
En otra realización de la invención:

R¹ es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo o quinolinilo; donde dichos piperidinilo, piridilo, piridil N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C(O)C₍₀₋₄₎ (incluyendo C(O)CH₃), C(O)NH₂, alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo CH₃, y CH₂CH₃), CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, alquilo OC₍₁₋₄₎ (incluyendo OCH₃), N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂ (incluyendo N(CH₃)₂), -(CH₂)₃OCH₃, alquilo SC₍₁₋₄₎ (incluyendo SCH₃), OH, CO₂H, alquilo CO₂C₍₁₋₄₎ (incluyendo CO₂C(CH₃)₃), OCF₃, CHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, o OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de Cl, OCH₃, y CH₃; y donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH₃;

R² es 1-metil-triazolilo, piridilo, piridil-N-óxido, 1-metil-pirazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetil piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, NC₍₁₋₂₎piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, 1-(3-metoxi-propil)-imidazolilo, o 1-C₍₁₋₂₎alquil imidazolilo; donde dicho 1-C₍₁₋₂₎alquil imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo consistente de SCH₃ y Cl; y dicho piridilo, y piridil-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, OCH₃, CF₃, Cl, y CH₃; y dichos tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH₃; y dicho 1-metil pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales;

R³ es H, OH, OCH₃, o NH₂;

SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CH₃, OCH₃, Cl, F, o -CN;
 R⁷ es H, Cl, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo alquilo C (1-3)), OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, SCH₃, NA¹A²,
 C(O)NHCH₃, N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A², OCH₂CH₂NA¹A², alquilo OC₍₁₋₃₎, OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-ilo, imidazol-
 2-ilo, fur-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, o pirimidin-5-ilo; donde dicho imidazolilo o pirazolilo está opcionalmente
 sustituido con un grupo CH₃;
 A¹ es H, o alquilo C₍₁₋₄₎;
 A² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, alquiloOC₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎OH, alquilo C(O)C₍₁₋₂₎, o a OCH₃; o A¹ o A²
 pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:



R_a es H, F, OCH₃, o OH;

R_b es CH₃, o fenilo;

R⁸ es H, CH₃, OCH₃, o F;

R⁹ es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:

R¹ es tiazolilo, piridilo, o fenilo; donde dicho piridilo, y dicho fenilo, están opcionalmente sustituidos con CF₃,
 Cl o OCH₃;

R² es pirid-3-ilo, o 1-metil imidazol-5-ilo;

R³ es OH;

R⁴ es H;

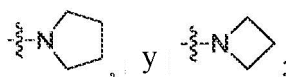
R⁵ es Cl, -CN, CF₃, o alquilo OC₍₁₋₂₎;

R⁶ es -O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎) fenilo, o -N(CO₂C(CH₃)₃)fenilo; donde dicho -O-fenilo está
 opcionalmente sustituido con Cl, F, o -CN;

R⁷ es Cl, -CN, NA¹A², o alquilo OC₍₁₋₂₎;

A¹ es alquilo OC₍₁₋₂₎;

A² es alquilo OC₍₁₋₂₎; o CH₂CH₂OCH₃; o A¹ o A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un
 anillo seleccionado del grupo consistente de:

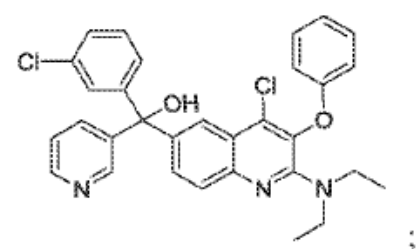
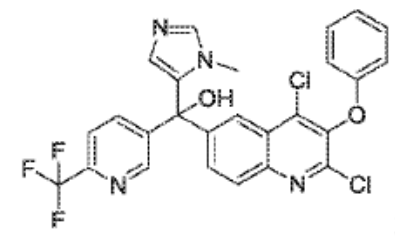
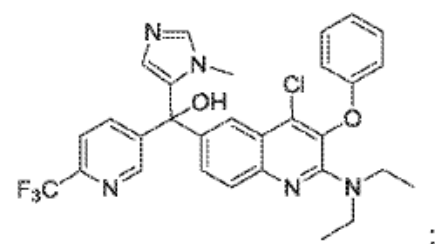
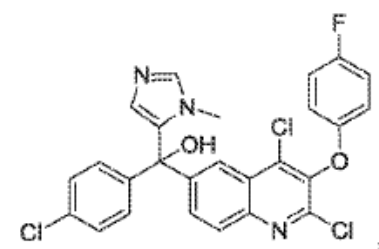
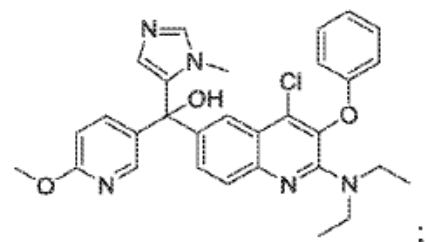
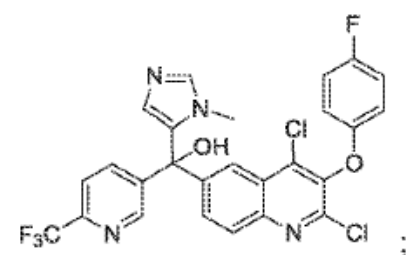
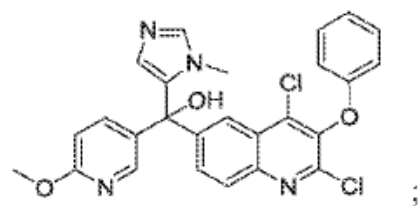
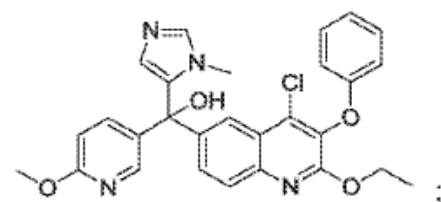
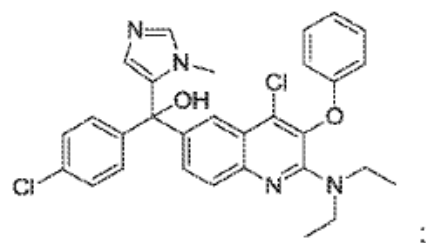
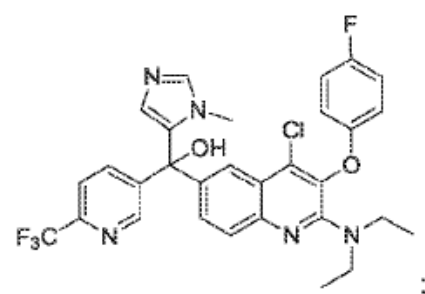
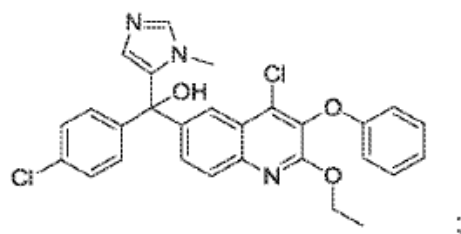
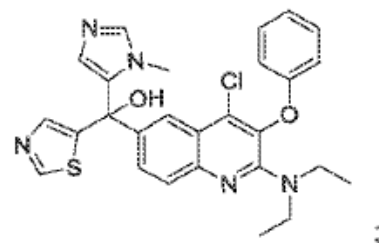
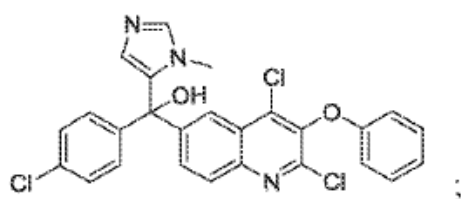


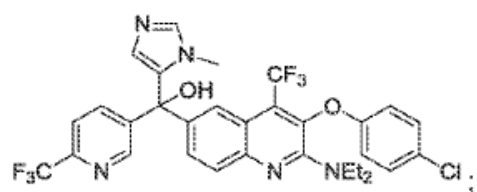
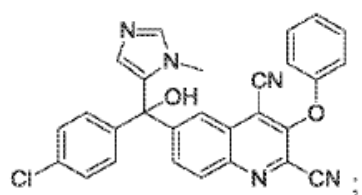
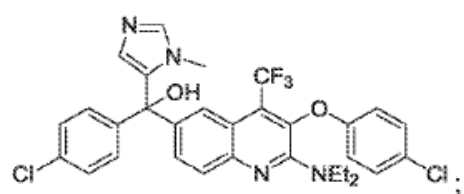
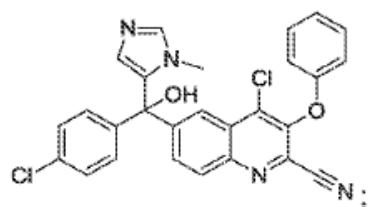
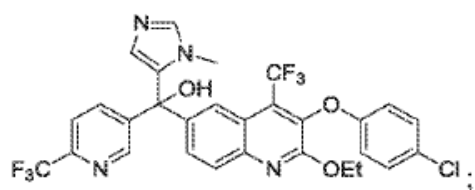
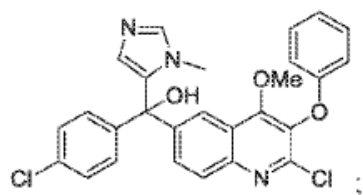
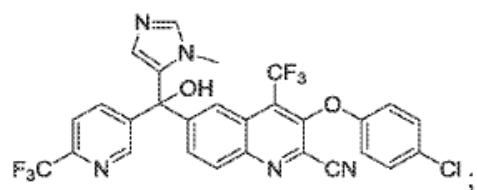
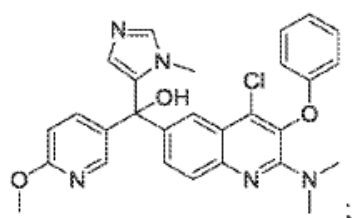
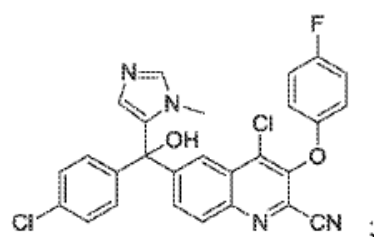
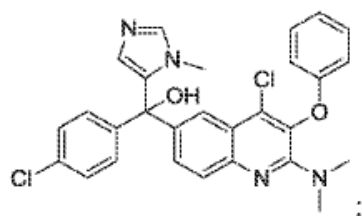
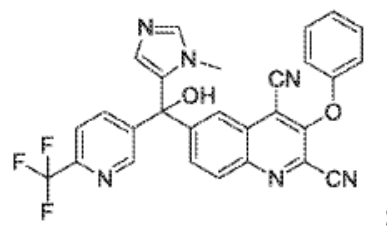
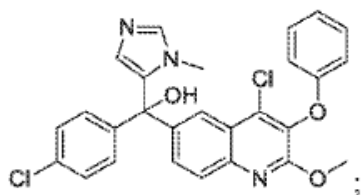
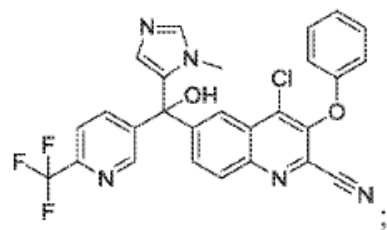
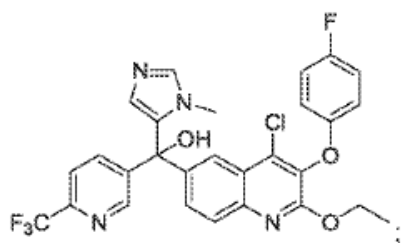
R⁸ es H;

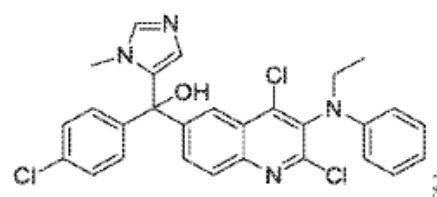
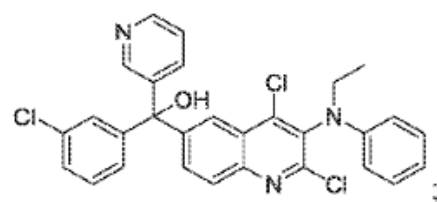
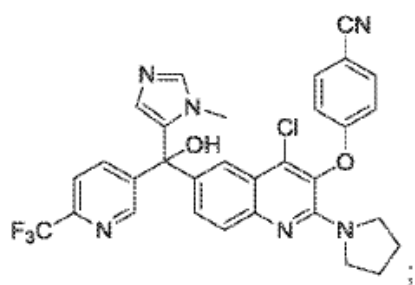
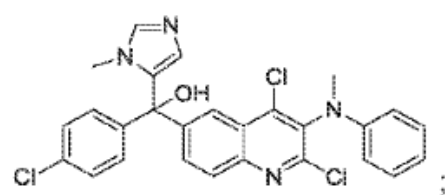
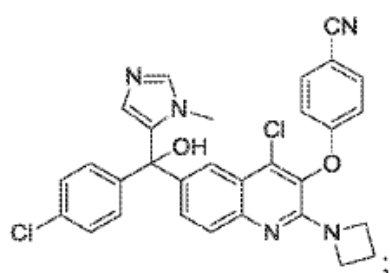
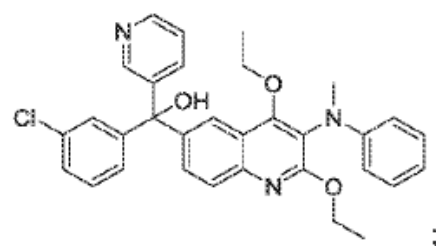
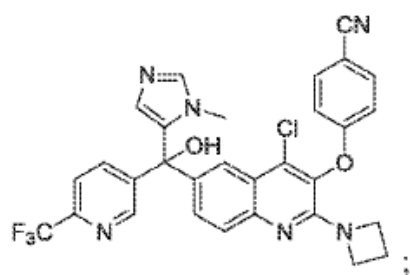
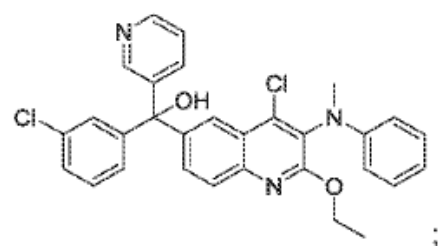
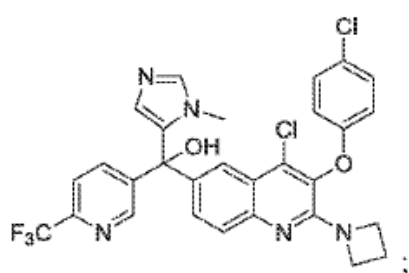
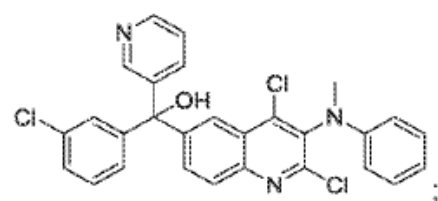
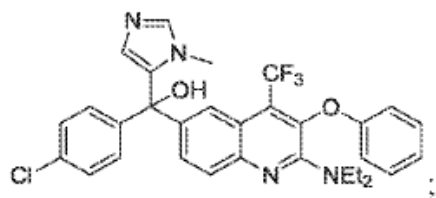
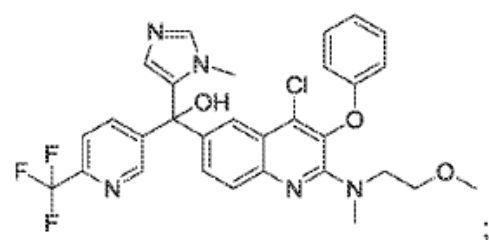
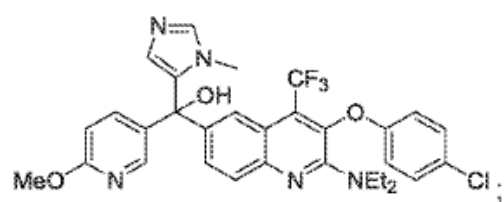
R⁹ es H;

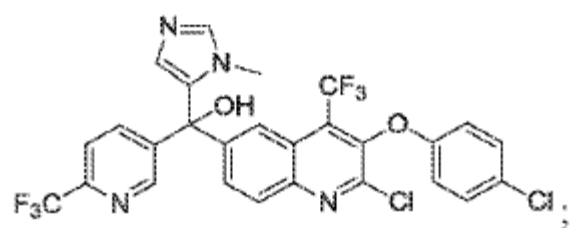
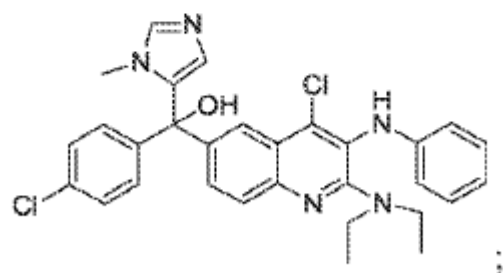
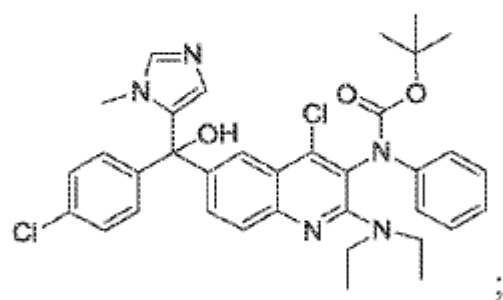
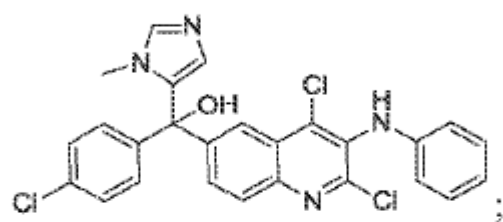
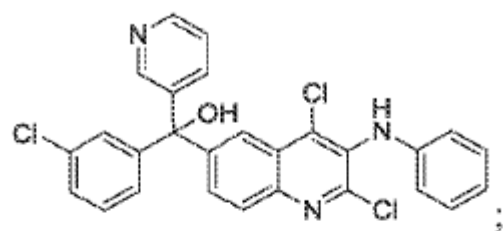
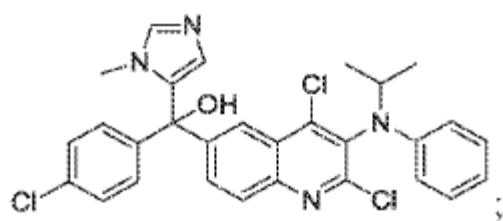
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo consistente de:









y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la invención comprende un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención también proporciona un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorio mediado por RORyt, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 La presente invención proporciona un método de prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, nefritis, rechazo de aloinjertos de órganos, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, insuficiencia renal, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva
15 crónica, sarcoidosis, estafilococo invasivo, inflamación tras cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, lupus eritematoso sistémico, asma, asma alérgica, asma resistente a esteroides, asma neutrofílica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angiostenosis, reestenosis, trastornos de perfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia micelocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de vejiga, de mama, de cerviz, de colon, de pulmón, de próstata o de estómago que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

30 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

35 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, asma neutrofílico, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: artritis reumatoide, y psoriasis que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

45 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: artritis reumatoide y psoriasis.

50 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis reumatoide, que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

55 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es psoriasis que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

60 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es trastorno pulmonar obstructivo crónico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

medicamento del mismo.

5 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis psoriásica que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es espondilitis anquilosante que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es enfermedad de Crohn que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

20 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma neutrofílica que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

30 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma resistente a esteroides que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

35 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

45 La invención también se refiere a métodos de modular la actividad de ROR γ t en un mamífero mediante la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de Fórmula I.

50 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: enfermedades inflamatorias intestinales, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

55 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria intestinal, donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

60 La presente invención proporciona un método de tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria intestinal, donde dicha enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

DEFINICIONES

65 El término "administrar" con respecto a los métodos de la invención, significa un método para prevenir,

tratar o mejorar terapéutica o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en la presente usando un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Dichos métodos incluyen administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o concurrentemente en una forma de combinación. Debe entenderse que los métodos de la invención abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico.

El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser animal, típicamente un mamífero, típicamente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o es susceptible a) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad que está asociada con la expresión de ROR γ t aberrante o la sobreexpresión de ROR γ t, o un paciente con una condición inflamatoria que acompaña síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión de ROR γ t aberrante o la sobreexpresión de ROR γ t.

El término "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que se busca por el investigador, veterinario, doctos médico, u otro practicante clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

Como se usa en la presente, el término "composición" se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "alquilo" se refiere a tanto radicales de cadena lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no está limitado a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH, o hasta dos átomos de flúor.

El término "C_(a-b)" (donde a y b son números enteros que se refieren un número designado de átomos de carbono) se refieren a un radical alquilo, alqueno, alquino, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical en el que el alquilo aparece como la raíz prefijo que contiene de a a b átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C₍₁₋₄₎ denota un radical que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical del anillo de hidrocarburos monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo individual. Los radicales cicloalquilo típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Ejemplos adicionales incluyen cicloalquilo C₍₃₋₆₎, cicloalquilo C₍₅₋₈₎, decahidronaftalenilo y 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indenilo. Cualquier grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH, o hasta dos átomos de flúor.

Como se usa en la presente, el término "tiofenilo" se pretende que describa el radical formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de la molécula con la estructura:



SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartarato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicetato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresoreinato, hidrabamina, bromhidrato, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teocato, tosilato y trietioduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, pero no están limitados a, ácido hidrídico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, sacárico o trifluoroacético.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzatina, t-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaina, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, t-butoxido de potasio, hidróxido de potasio (acuoso), procaina, quinina, sodio, carbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina o

zinc.

METODOS DE USO

5 La presente invención está dirigida a un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatoria mediados por RORyt que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 Como RORyt es una isoforma N-terminal de RORy, se reconoce que los compuestos de la presente invención que son moduladores de RORyt es probable que sean moduladores de RORy también. Por lo tanto la descripción mecánica "moduladores de RORyt" es pretende que abarque los moduladores de RORy también.

15 Cuando de emplean como moduladores de RORyt, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad efectiva dentro del intervalo de dosificación de alrededor de 0,5 mg o alrededor de 10 g, preferiblemente entre alrededor de 0,5 mg a alrededor de 5 g, en dosis diarias individuales o divididas. La dosificación administrada se verá afectada por factores como la vía de administración, la salud, peso y edad del recipiente, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes o no relacionados.

20 Es también aparente para alguien experto en la técnica que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de la misma variarán de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden determinarse fácilmente por el experto en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que está siendo tratado, incluyendo edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son por lo tanto ejemplares del caso medio. Puede haber, por supuesto, situaciones individuales donde se requieran intervalos de dosificación más altos o más bajos, y están dentro del alcance de la invención.

30 Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier portador farmacéuticamente aceptable conocido. Portadores ejemplares incluyen, pero no están limitados a, cualquier solvente, dispersión, medio, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico y agente isotónico adecuados. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen rellenos, aglutinantes, agentes disgregantes y lubricantes.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales de las sales de amonio cuaternarias que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de dichas sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, alcanforato, dodecilsulfato, hidrocloreuro, hidrobromuro, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio, sales de metales térreos alcalinos como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos como arginina. También los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con, por ejemplos, haluros de alquilo.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que logre su propósito pretendido. Ejemplos incluyen administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Alternativamente o concurrentemente, la administración puede ser por la vía oral. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones de carbohidratos isotónicas y complejos de inclusión de ciclodextrina.

50 La presente invención también abarca un método para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas hechas mezclando un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

60 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tal se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención. Adicionalmente, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en la presente, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de solventes. Esta asociación física implicar grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertas situaciones el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas del solvente se incorporan en la red cristalina o el sólido cristalino. El término "solvato" se

pretende que abarque tanto la fase de solución como solvatos aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de alcance polimorfismos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará los significados de tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en la presente con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato del mismo, que obviamente estaría incluido dentro del alcance de la presente invención aunque no se divulga específicamente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en la Fórmula I para su uso como un medicamento.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en la Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad de ROR γ t elevada o aberrante.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los varios trastornos descritos con el compuesto específicamente divulgado o con un compuesto que puede no divulgarse específicamente, pero que se convierte al compuesto especificado in vivo tras la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto de Fórmula I, comprenda todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho elemento, ya sean de origen natural o producidas sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). De manera similar, referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radioetiquetados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir como atropisómeros. Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de la rotación impedida alrededor de enlaces individuales donde la barrera de la cadena estérica a la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros. Debe entenderse que todos dichos conformeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Quando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un estereocentro, pueden existir por consiguiente como enantiómeros o diastereómeros. Debe entenderse que todos dichos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Quando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales como cromatografía preparatoria. Los compuestos pueden prepararse de forma racémica, o enantiómeros individuales pueden prepararse por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, como la formación de pares diastereoméricos por la formación de sales con un ácido ópticamente activo, como ácido (-)-dip-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-dip-toluoil-D-tartárico seguido por la cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden resolverse también por la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

ABREVIACIONES

En la presente y a lo largo de la solicitud, pueden usarse las siguientes abreviaciones.

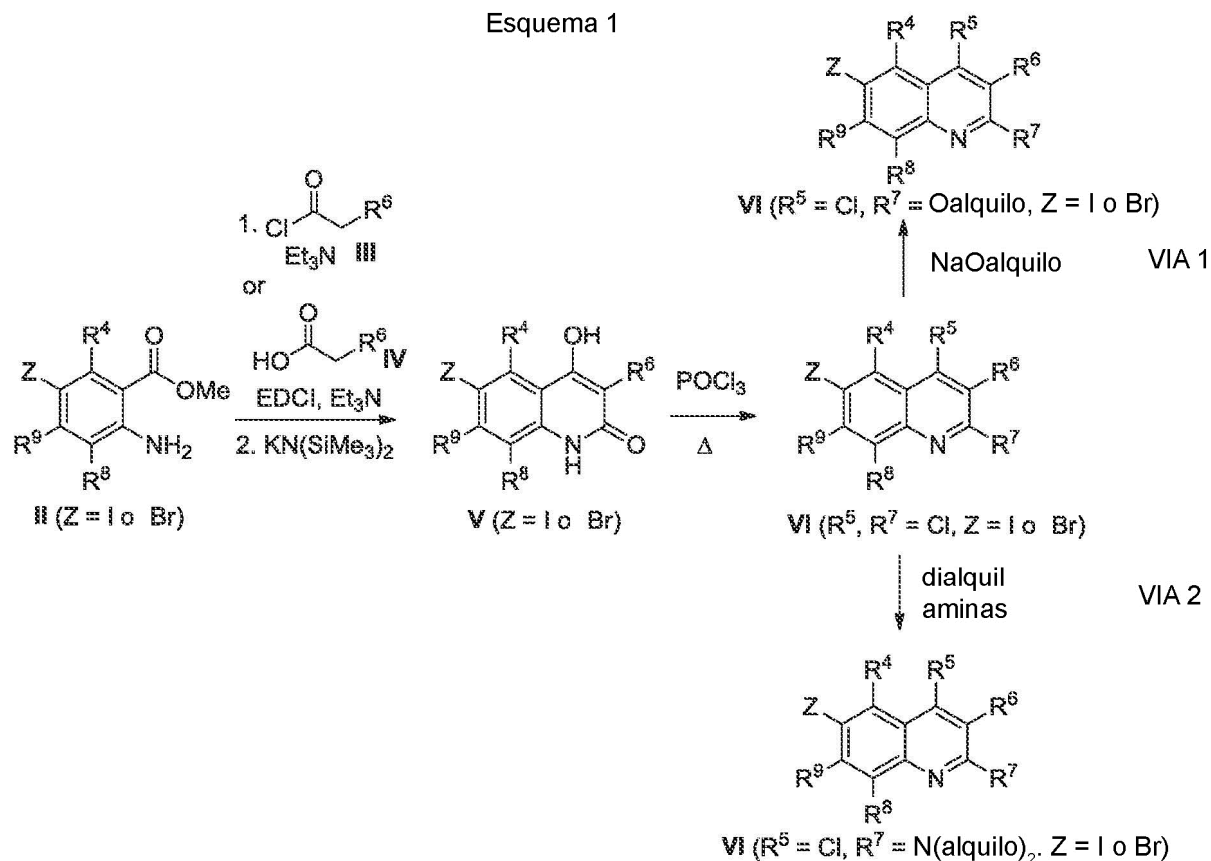
$\text{\AA}$ angstrom

	Ac	acetilo
	Boc	terc-butiloxycarbonilo
	br	amplio
	Bu	butilo
5	n-BuLi	n-butil litio
	d	doblete
	dba	dibencilidenacetona
	DCM	diclorometano
10	Dess-Martin periodinano	1,1,1-tris(acetilo)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
	DMAP	dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfoxido
	dppf	(difenilfosfino)ferroceno
15	Reactivo de Eaton	7.7 p% solución de pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico
	EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	ESI	ionización por electrospray
	Et	etilo
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
20	EtOH	alcohol etílico
	Et ₃ SiCl	clorotrietilsilano
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il- N, N, N' N'- tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	Hz	hercio
25	i-PrOH	alcohol isopropílico
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	m	multiplete
	M	molar (moles/litro)
30	Ácido de Meldrum	2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona
	MeOH	metanol
	MHz	megahercio
	min	minutos
	ml	mililitros
35	MTBE	metil terciario butil éter
	nm	nanómetros
	NaOiPr	isopropóxido de sodio
	NMR	resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
40	ppm	partes por millón
	Pr	propilo
	q	cuarteto
	s	singlete
	TFA	ácido trifluoroacético
45	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	UV	ultra-violeta
	X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

ESQUEMAS GENERALES

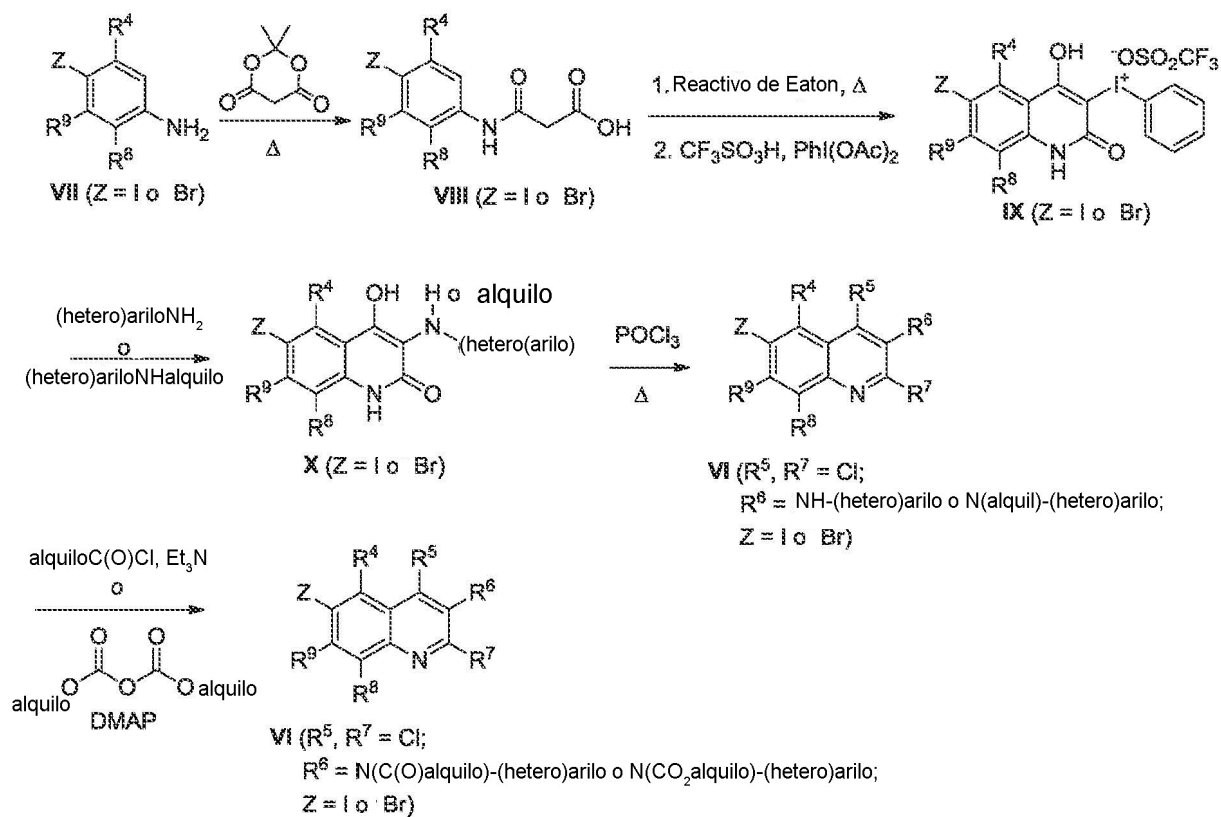
Los compuestos de Fórmula I en la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción se pretende que sean sólo ejemplos de la invención y no se pretende de manera alguna que sean un límite de la invención.

Esquema 1



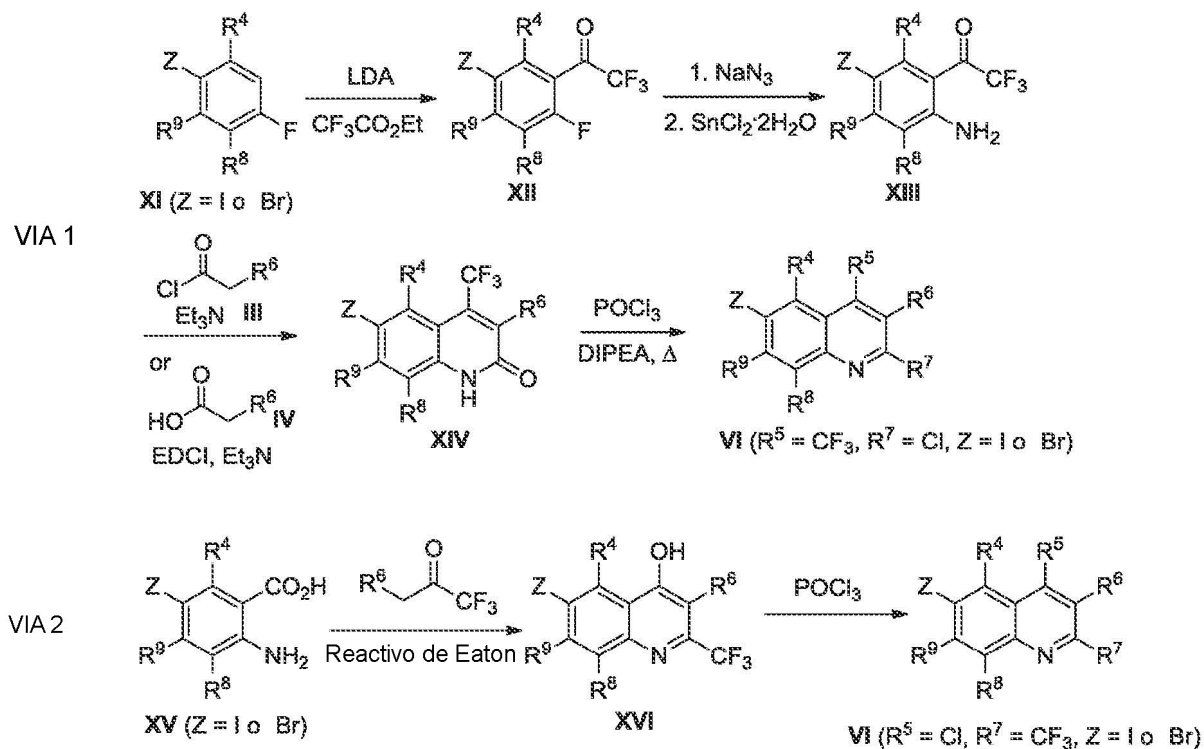
El esquema 1 describe la preparación de intermediarios de 6-haloquinolina de Fórmula VI. Los metil 2-amino-5-halobenzoatos II pueden someterse a acilación con cloruros de ácido sustituidos III (R⁶ es sustituido con arilamino, heteroarilamino, ariloxi o heteroariloxi como se describe anteriormente), o pueden condensarse con ácidos carboxílicos sustituidos IV usando EDCI y una base, para formar intermediarios de amina. Los intermediarios de amina pueden ciclarse por tratamiento con una base, como potasio bis(trimetilsilil)amida, para proporcionar 6-halo-4-hidroxiquinolin-2(1H)-onas V. Calentar hidroxiquinolin-2(1H)-onas V con oxicloruro de fósforo, puro o en un solvente como acetonitrilo, proporciona 2,4-dicloroquinolinas VI. El desplazamiento del 2-Cl de las 2,4-dicloroquinolinas VI con alcóxidos de sodio puede lograrse en un solvente alcohólico como metanol, etanol o isopropanol o a temperaturas elevadas en un solvente no polar como tolueno para proporcionar quinolinas sustituidas VI donde R⁵ es Cl y R⁷ es Oalquilo (vía 1). Intermediarios adicionales de fórmula VI donde R⁷ es N(alkilo)₂ pueden obtenerse por el desplazamiento del grupo 2-Cl de las 2,4-dicloroquinolinas VI con aminas disustituidas, como NHMe₂, NHEt₂, NH-MeEt, o azetidina en un solvente polar caliente, como MeOH, EtOH, o DMF (vía 2).

Esquema 2



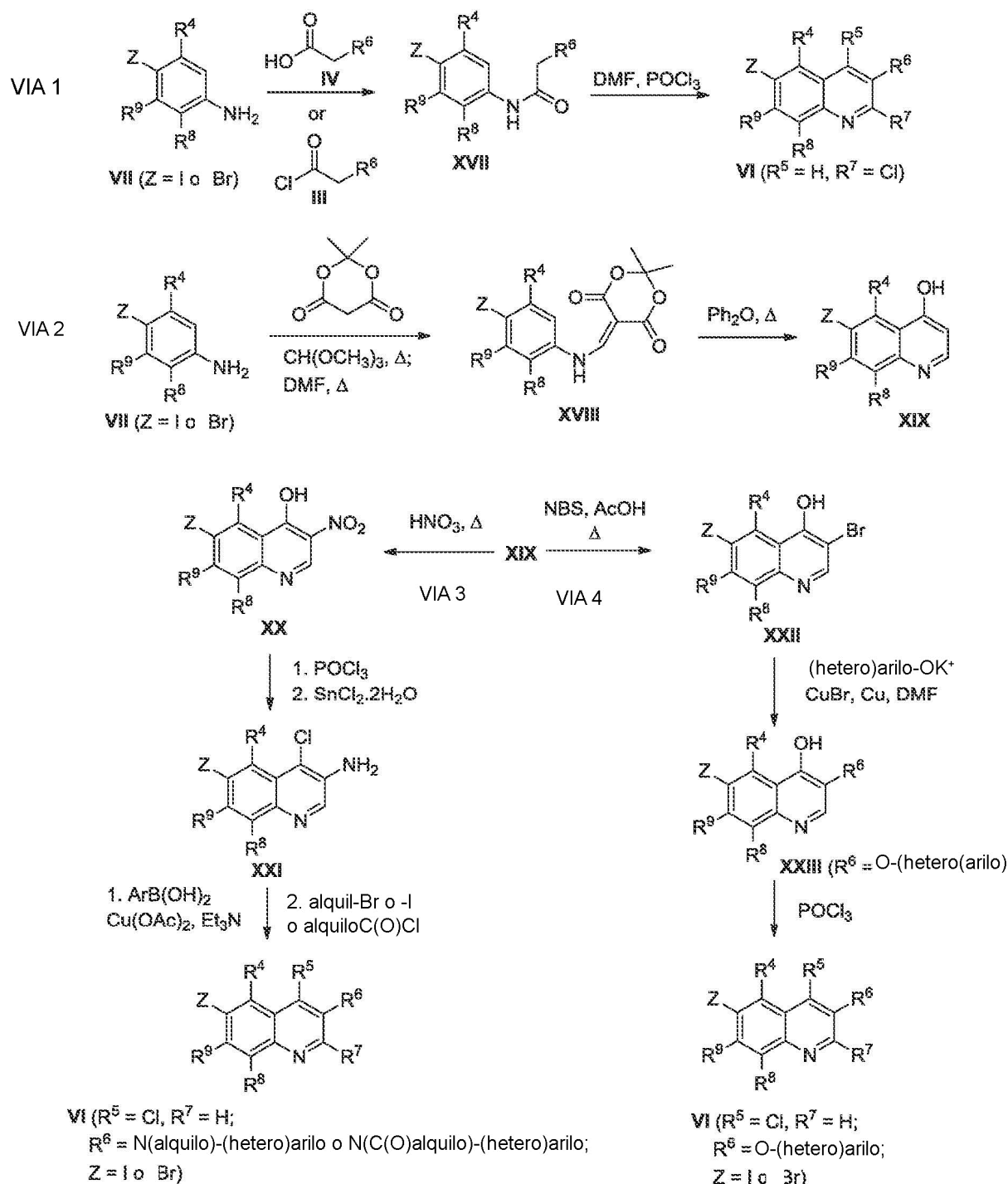
Una vía alternativa a las 6-haloquinolinas VI donde R⁶ es arilamino o heteroarilamino sustituido se muestra en el esquema 2. Las 4-Haloanilinas VII pueden calentarse con 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (ácido de Meldrum) para formar ácidos 3-((4-halo-1,3-dioxan-4,6-dione)-3-oxopropanoicos VIII. La ciclación de VIII en reactivo de Eaton a temperatura elevada proporciona entonces intermediarios de 4-hidroxiquinolinona (Synth. Commun. 2010, 40, 732), que puede tratarse con (diacetoxiiodo)benceno y ácido trifluorometanosulfónico para producir sulfonatos de 4-hidroxiquinolinona fenilyodoniotrifluorometano IX (Org. React. 2001, 57, 327). La reacción de estos intermediarios con arilaminas o heteroarilaminas proporciona 3-amino-4-hidroxiquinolinonas sustituidas X (Monatsh. Chem. 1984, 115 (2), 231), que pueden calentarse en oxicloruro de fósforo para proporcionar 2,4-dicloroquinolinas VI. En casos donde R⁶ es una amina secundaria, estos intermediarios pueden funcionalizarse adicionalmente para formar amidas por la reacción con un cloruro de ácido y una base de amina terciaria, o para formar carbamatos por la reacción con un dicarbonato de dialquilo, como di-terc-butil dicarbonato, y DMAP en un solvente polar como THF o DMF.

Esquema 3



El esquema 3 describe la síntesis de 2- y 4-trifluorometilquinolinas VI. El tratamiento de 1-halo-4-fluorobencenos XI con diisopropilamida de litio a -78°C seguido por la adición de trifluoroacetato de etilo da 2-fluorofenil-2,2,2-trifluoroetanonss XII. El desplazamiento del sustituyente de 2-fluoro en XII con azida sódica seguido por la reducción de los intermediarios de azida, por ejemplo con dihidrato de cloruro de estaño (II), produce anilinas XIII. La acilación de anilinas XIII con cloruros de ácido III o ácidos carboxílicos IV y un agente de acoplamiento con EDCI, en presencia de una base como trietilamina o terc-butoxido de potasio, lleva directamente a quinolin-2(1H)-onas cicladas XIV. Calentar 4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-onas XIV con oxiclورو de fósforo en presencia de diisopropiletilamina proporciona 6-haloquinolinas VI donde R^5 es CF_3 y R^7 es Cl (vía 1). Las 4-cloro-2-(trifluorometil)quinolinas pueden prepararse partiendo de ácidos 2-aminobenzoicos XV (vía 2). La ciclación de XV con 1,1,1-trifluoropropan-2-onas sustituidas en reactivo de Eaton a temperaturas elevadas proporciona 4-hidroxi-2-(trifluorometil)quinolinas XVI, que tras calentamiento en oxiclورو de fósforo proporciona 6-haloquinolinas VI en las que R^5 es Cl y R^7 es CF_3 .

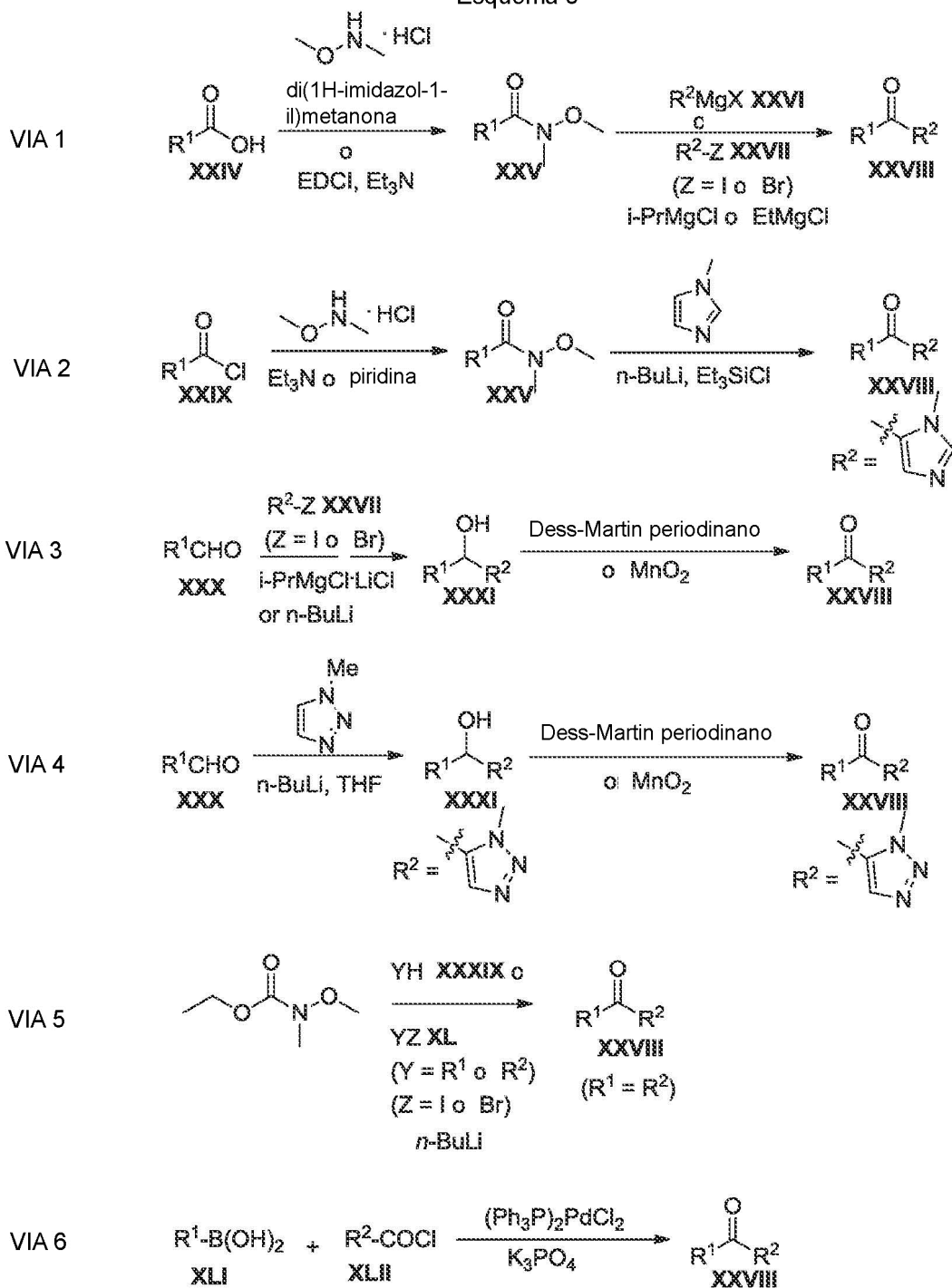
Esquema 4



El esquema 4 ilustra métodos para la preparación de intermediarios de 6-haloquinolina VI en los que o R⁵ o R⁷ es hidrógeno. Las amidas XVII, formadas por la acilación de anilinas CII como se ha descrito previamente arriba, pueden ciclarse a quinolinas VI en las que R⁵ es H y R⁷ es Cl por formilación usando condiciones de Vilsmeier-Haack (POCl₃/DMF) seguido por calentamiento para promover la ciclación del anillo (vía 1). Las 6-haloquinolinas VI en las que R⁵ es Cl y R⁷ es H pueden prepararse por los métodos mostrados en las vías 2, 3 y 4. Las 4-haloanilinas VII pueden hacerse reaccionar con ácido de Meldrum de metoximetileno generado in situ para formar examinas XVIII que pueden ciclarse calentando en el intervalo de 250-300° C en un solvente de alto punto de ebullición no polar como difenil éter, para proporcionar 4-hidroxiquinolinas XIX (Madrid, P. B. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 1015). Las 4-hidroxiquinolinas XIX pueden ser nitradas en la posición 3 calentando con ácido nítrico en un solvente

ácido, como ácido propiónico, para proporcionar 3-nitro-4-hidroxiquinolinas XX (vía 3). Calentar estos intermediarios con POCl_3 y la reducción del grupo nitro, por ejemplo usando con dihidrato de cloruro de estaño (II), proporciona 3-amino-4-cloroquinolinas XXI. LA N-arilación o N-heteroarilación puede lograrse usando ácidos borónicos de arilo o heteroarilo y una sal de cobre, como $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, en presencia de una base de amina terciaria. Las aminas secundarias resultantes pueden elaborarse adicionalmente a 6-haloquinolinas de Fórmula VI en las que R^5 es Cl, R^6 es arilamino o heteroarilamino sustituido, y R^7 es H por N-alquilación o acilación con un haluro de alquilo o cloruro de ácido de alquilo y una base. Alternativamente, las 4-hidroxiquinolinas XIX pueden ser bromadas en la posición 3 calentando con N-bromosuccinimida en ácido acético para suministrar 3-bromo-4-hidroxiquinolinas XXII (vía 4). El desplazamiento del sustituyente de 3-bromo puede lograrse calentando con una sal de fenóxido de potasio de arilo o heteroarilo en presencia de polvo de cobre y bromuro de cobre (I) en un solvente polar, como DMF, como se describe en Collini, M.D. et al., US 20050131014. Las 4-hidroxiquinolinas XXIII resultantes pueden calentarse en POCl_3 para proporcionar 6-haloquinolinas VI en las que R^5 es Cl, R^6 es ariloxi o heteroarilo, y R^7 es H.

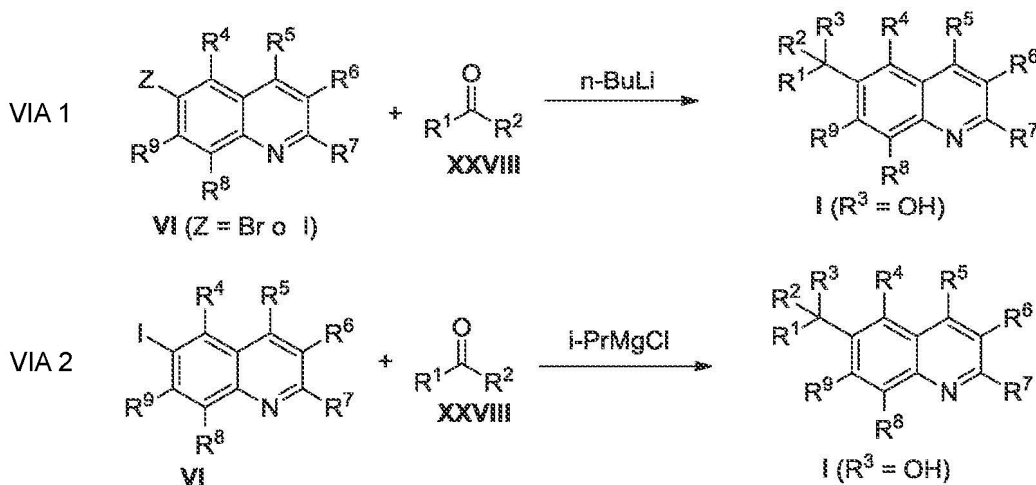
Esquema 5



El esquema 5 ilustra vías sintéticas (vía 1 a 6) para cetonas de Fórmula XXVIII. En la vía 1, puede prepararse amida de Weinreb XXV a partir de ácidos XXIV haciendo reaccionar con hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina y 1,1-carbonildiimidazol o con hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de una base como trietilamina o base de Hung y un reactivo de acoplamiento como EDCI. Las amidas XXV pueden tratarse adicionalmente con reactivos de Grignard como R^2MgX (X es Br o Cl) que pueden obtenerse comercialmente o preformarse por tratamiento de R^2Z con reactivos organometálicos como $i\text{-PrMgCl}$ o EtMgCl en THF. Alternativamente, las amidas de Weinreb XXV pueden obtenerse a partir de cloruros de acilo XXIX e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina usando trietilamina o piridina como una base. El 1-metil-1H-imidazol puede tratarse con un equivalente de $n\text{-BuLi}$ y un equivalente de clortrietilsilano a -78°C seguido por un equivalente adicional de $n\text{-BuLi}$, al que se le pueden añadir amidas de Weinreb XXV para producir cetonas XXVIII en las que R^2 es imidazolilo (vía 2).

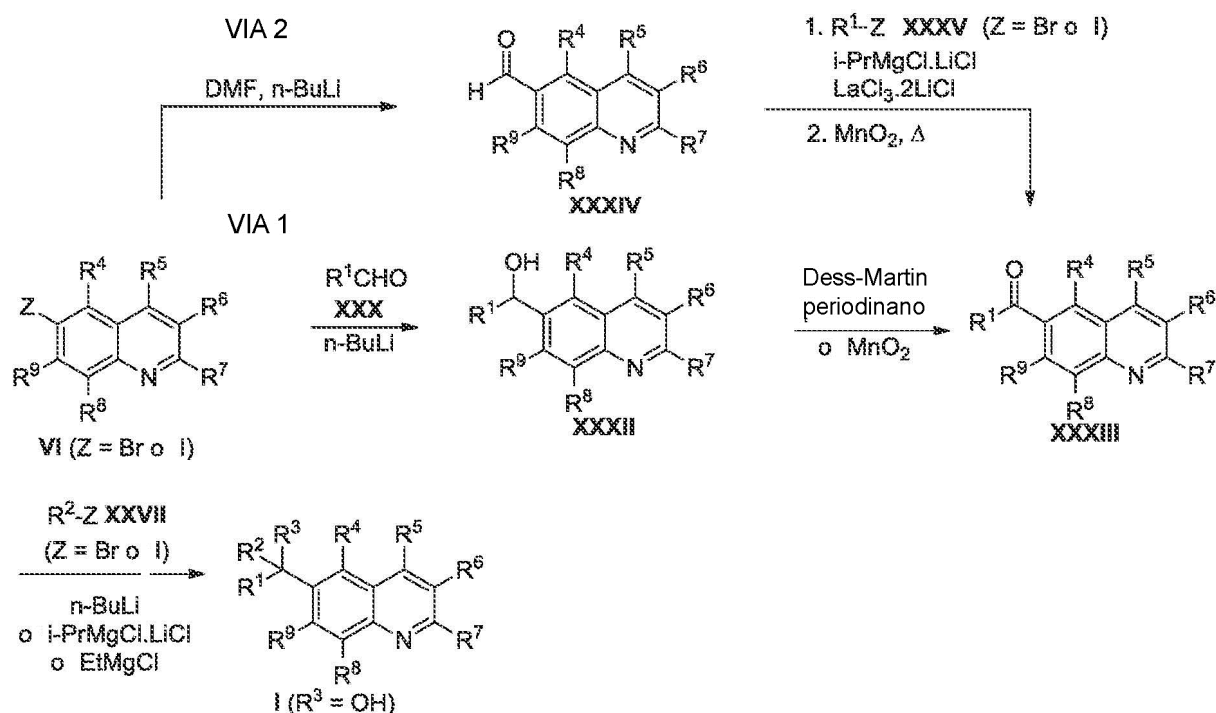
En la vía 3, el intercambio de halógenos y metales de bromuros o yoduros XXVII con $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ o $n\text{-BuLi}$, seguido por la adición de aldehídos XXX proporciona alcoholes XXXI. La oxidación de XXXI con periodinano de Dess-Martin o MnO_2 puede proporcionar cetonas XXVIII. En la vía 4, las cetonas XXVIII, en las que R^2 es triazolilo, pueden prepararse por tratamiento de 1-metil-1H-1,2,3-triazol con $n\text{-BuLi}$ seguido por la reacción con aldehídos XXX para producir alcoholes XXXI, que pueden someterse a oxidación con periodinano de Dess-Martin o MnO_2 . La vía 5 ejemplifica la preparación de cetonas simétricas XXVIII, en las que R^1 y R^2 son lo mismo. Como se ilustra, un grupo arilo o heteroarilo que contiene un protón ácido XXXIX ($Y = R^1$ o R^2) puede desprotonarse en presencia de una base fuerte como $n\text{-butillitio}$ una vez solubilizado en un solvente preferido como tetrahidrofurano a temperaturas de entre 0 y -78°C después añadirse en exceso a metoxi(metil)carbamato de etilo para proporcionar cetonas de arilo XXVIII en las que R^1 y R^2 son lo mismo. También puede ser litiado bromuro o yoduro de arilo o heteroarilo XL a través de un intercambio de litio/halógeno con $n\text{-butillitio}$ antes de añadirse en exceso a metoxi(metil)carbamato de etilo como se ha descrito anteriormente para proporcionar cetonas simétricas XXVIII. La vía 6, que emplea acoplamiento cruzado catalizado de paladio o ácidos arilborónicos XLI con cloruros de ácido XLII usando K_3PO_4 como una base y $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ como un catalizador en un solvente no polar con alto punto de ebullición como tolueno, puede usarse también para generar cetonas XXVIII.

Esquema 6



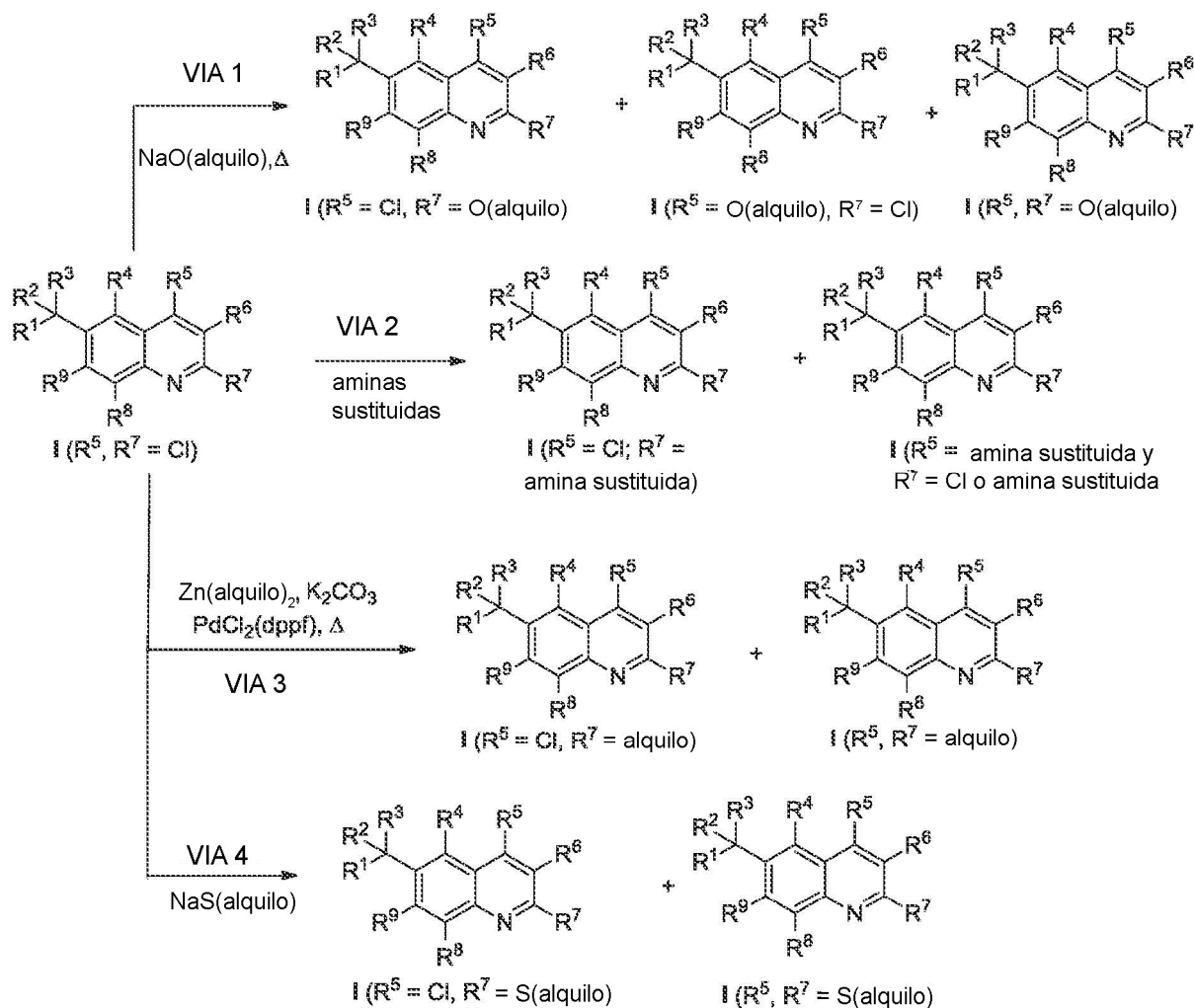
El esquema 6 ilustra vías sintéticas que llevan a compuestos de Fórmula I (vías 1 y 2). Como se ilustra en la vía 1, una mezcla de las 6-haloquinolinas VI en un solvente apropiado como THF puede ser o premezclada con las cetonas de arilo XXVIII a -78°C seguido por la adición de $n\text{-BuLi}$ o puede pretatarse con $n\text{-BuLi}$ a -78°C antes de la adición de las cetonas de arilo XXVIII para proporcionar los alcoholes terciarios de Fórmula I, en los que R^3 es OH. En la vía 2, las 6-yodoquinolinas VI pueden pretatarse con $i\text{-PrMgCl}$ seguido por la adición de cetonas XXVIII para proporcionar compuestos de Fórmula I en los que R^3 es OH.

Esquema 7



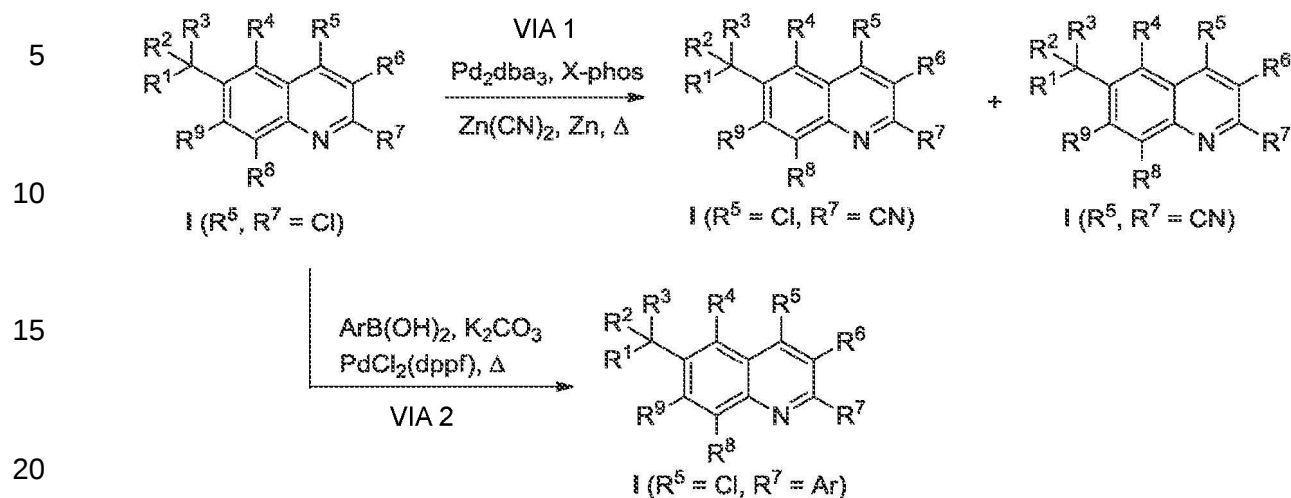
Una vía alternativa a los compuestos de Fórmula I se muestra en el Esquema 7. En la vía 1, el tratamiento de 6-bromoquinolinas VI con n-BuLi a -78° C seguido por la adición de aldehídos XXX proporciona quinolinas de alcoholes secundarias XXXII, que pueden oxidarse a cetona XXXIII con periodinano de Dess-Martin o MnO₂. Alternativamente, las cetonas XXXIII pueden prepararse por tratamiento de las 6-bromoquinolinas VI con n-BuLi a -78° C seguido por extinción con DMF proporcionando carboxaldehídos XXXIV. Las cetonas XXXIII pueden obtenerse en un proceso de dos pasos por la adición de aldehídos XXXIV a una mezcla de reacción de yoduros de arilo XXXV e i-PrMgCl·LiCl seguido por oxidación con MnO₂ (vía 2). El intercambio de halógeno-metal de haluros de arilo (yoduro o bromuro) XXVII con un reactivo organometálico, como n-BuLi, i-PrMgCl·LiCl, o EtMgCl, a una temperatura apropiada, como -78° C o 0° C, seguido por la reacción con cetonas XXXIII puede proporcionar quinolinas de alcohol terciarias de Fórmula I.

Esquema8



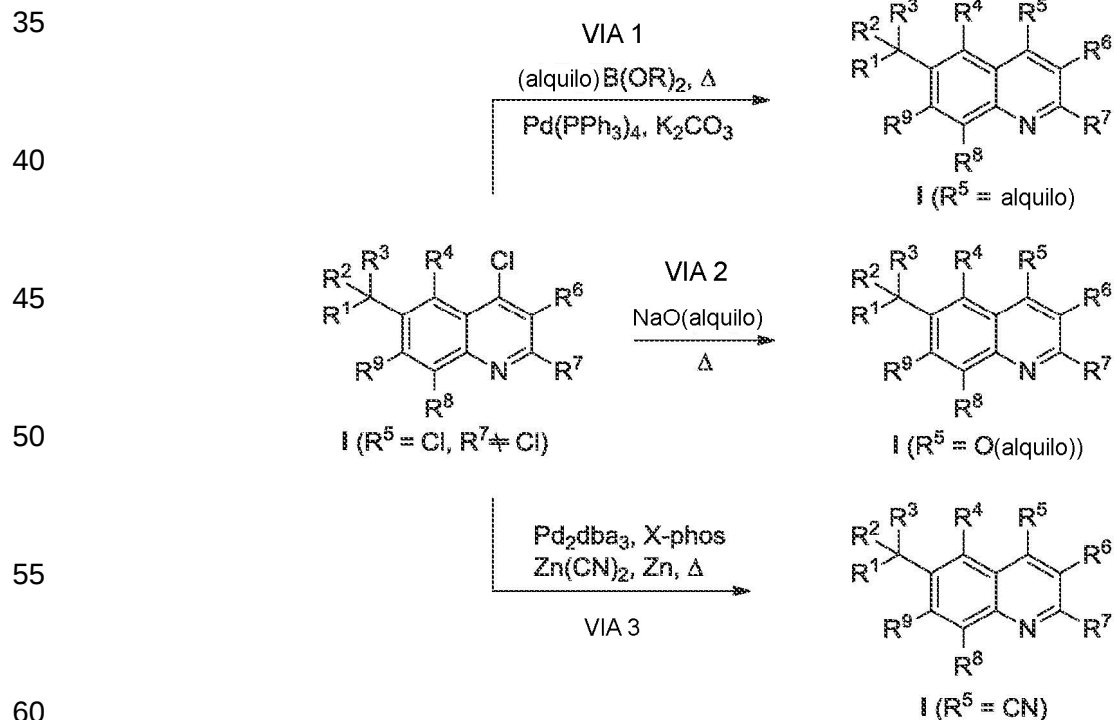
El esquema 8 ilustra métodos usados para sintetizar compuestos de Fórmula I en los que o el cloro en R⁷ o en tanto las posiciones R⁵ como R⁷ está reemplazado con grupos nitrógeno, oxígeno, sulfuro o alquilo. En las vías 1 y 4, el desplazamiento nucleófilo de 2,4-dicloroquinolinas I (R⁵ y R⁷ son Cl) con NaO(alquilo) o NaS(alquilo), como NaOMe, NaOMe, NaOEt, o NaOPr, en un solvente apropiado, como MeOH, EtOH, i-PrOH o DMF a temperaturas elevadas o con reactivos de hidroxilo sustituidos como 2-metoxietanol en presencia de una base como hidruro de sodio en un solvente no polar como tolueno proporciona compuestos de Fórmula I en los que R⁵ es Cl y R⁷ es O(alquilo), O(CH₂)₂OCH₃ o S(alquilo) y compuestos de Fórmula I en los que R⁵ y R⁷ son O(alquilo) o S(alquilo). De igual manera, el desplazamiento nucleófilo de 2,4-dicloroquinolinas I (R⁵ y R⁷ son Cl) con aminas de alquilo primarias o secundarias, aminas heterocíclicas, o N,O-dimetil-hidroxiilamina en solventes polares como MeOH, EtOH, Et₂NCHO, o DMF proporciona quinolinas de Fórmula I (vía 2) en las que R⁵ es NH(alquilo), N(alquilo)₂, N(CH₃)OCH₃, o Cl, y R⁷ es NH(alquilo), N(alquilo)₂, N(CH₃)OCH₃, NA¹A², NHC₍₂₋₃₎alquiloNA¹A² o N(CH₃)C₍₂₋₄₎alquiloNA¹A², en los que A¹ y A² son como se ha definido anteriormente. La introducción de amidas cíclicas puede lograrse usando condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio de Buchwald para proporcionar compuestos de Fórmula I, en los que R⁷ son anillos como azetidín-2-onas o pirrolidín-2-onas. El reemplazo de cloro en las posiciones 2- y 4- de las quinolinas I (R⁵ y R⁷ son Cl) con grupos alquilo podría llevarse a cabo usando Zn(alquilo)₂ en presencia de K₂CO₃ y un catalizador de paladio, como PdCl₂(dppf), para proporcionar 2-alquilo y 2,4-dialquilquinolinas I (vía 3).

Esquema 9



Las vías sintéticas a los compuestos de Fórmula I, en los que R^5 es Cl o CN y R^7 es CN o arilo, se ilustran en el Esquema 9. En la vía 1, la cianación de 2,4-dicloroquinolinas I con $\text{Zn}(\text{CN})_2$ en presencia de Zn, un catalizador de paladio, como Pd_2dba_3 , y un ligando, como dppe o X-phos, a temperaturas altas puede proporcionar 2-CN y 2,4-diCN quinolinas I. Las 2,4-dicloroquinolinas I también pueden someterse a reacciones de Suzuki con $\text{ArB}(\text{OH})_2$ o $\text{ArB}(\text{OR})_2$ y un catalizador de paladio, como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, produciendo compuestos de Fórmula I en los que R^7 es fenilo, fenilo sustituido y heteroarilos de anillo de cinco o seis miembros como furano, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, pirrol, pirazol o imidazol (vía 2).

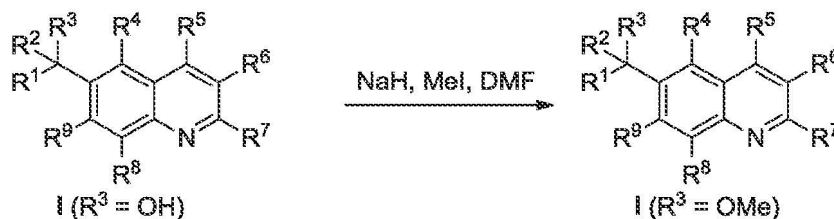
Esquema 10



Como se ilustra en el Esquema 10, los compuestos de Fórmula I preparados en los Esquemas 8 y 9 en los que R^5 es un cloro y R^7 no es un cloro pueden ser sustituidos adicionalmente por tratamiento con ácidos o ésteres alquilborónicos bajo condiciones de reacción de Suzuki (vía 1) con alcóxidos de sodio (vía 2) o con cianuro de zinc

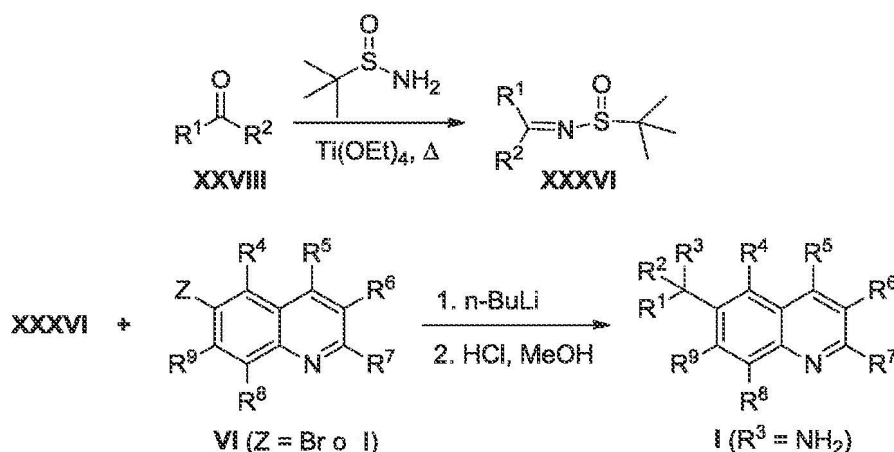
(vía 3) usando condiciones descritas previamente para proporcionar compuestos de Fórmula I en los que R^5 es alquilo, O(alquilo) o CN y R^7 es como se describe anteriormente.

Esquema 11



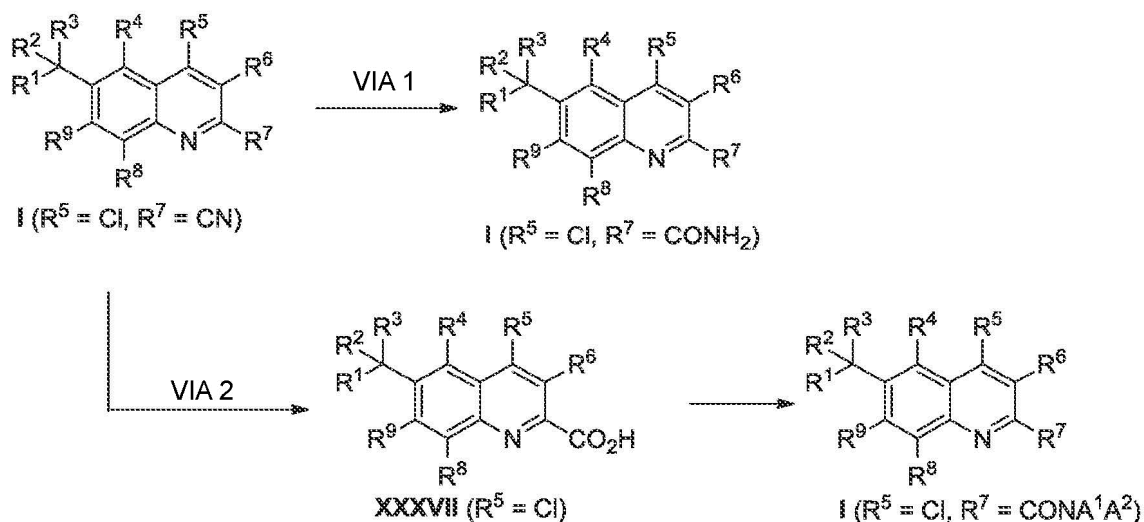
En el Esquema 11, los alcoholes terciarios I pueden tratarse con una base, como NaH, y alquilarse con MeI en DMF para proporcionar compuestos de Fórmula I en los que R^3 es OMe.

Esquema 12



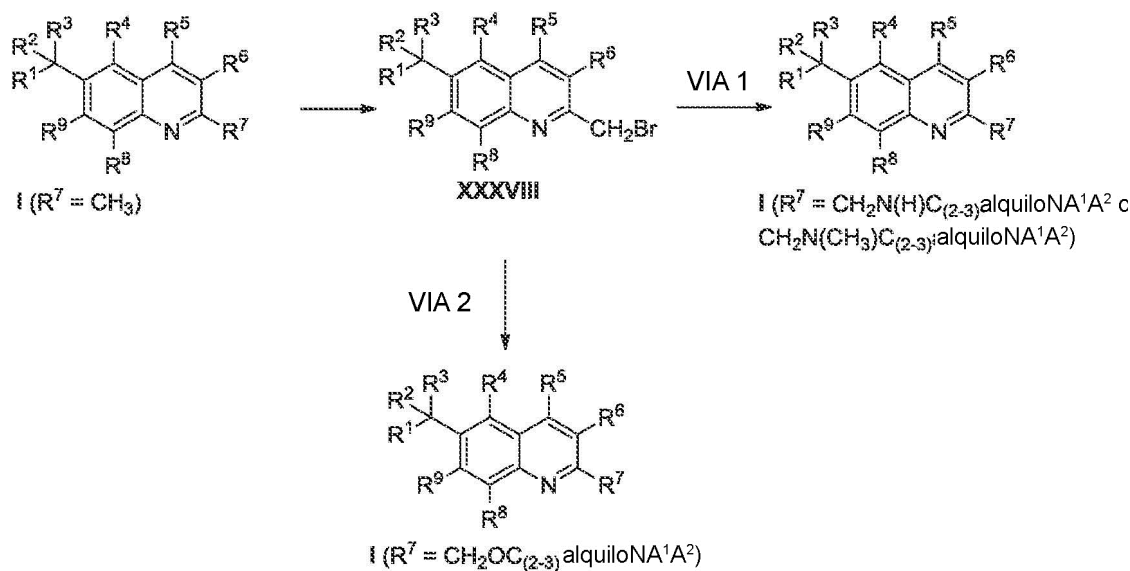
Las rutas sintéticas a los compuestos de Fórmula I, en los que R^3 es NH_2 , se ilustran en el Esquema 12. Las cetiminas XXXVI pueden prepararse por condensación mediada por Ti(OEt)_4 de cetonas XXVIII con 2-metilpropano-2-sulfamida en CH_2Cl_2 a reflujo. La adición de $n\text{-BuLi}$ a la mezcla de la reacción de cetiminas XXXVI y 6-bromo quinolinas VI a -78°C seguido por la escisión del grupo terc-bitanosulfinilo con HCl en MeOH libera las aminas I.

Esquema 13



Como se muestra en el Esquema 13, las quinolinas de Fórmula I en las que R^7 es $-\text{CN}$, pueden hidrolizarse como se describe en la US20080188521 por tratamiento con carbonato sódico y peróxido de hidrógeno para proporcionar los compuestos de Fórmula I en los que R^7 es CONH_2 (vía 1) o pueden tratarse con un ácido fuerte como HCL para convertir $-\text{CN}$ en un ácido carboxílico (vía 2). Una vez formado el ácido XXXVII puede acoplarse adicionalmente a aminas sustituidas usando reactivos de acoplamiento apropiados como EDCI o HATU en presencia de una base como trietilamina o base de Hunig para proporcionar compuestos de Fórmula I en los que R^7 es CONA^1A^2 .

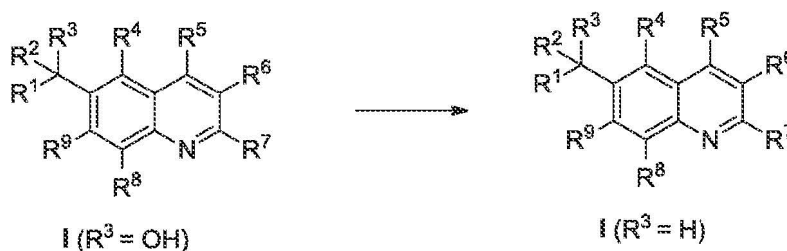
Esquema 14



La síntesis de los compuestos de los compuestos de Fórmula I, en los que R^7 es un aminoalquilaminometileno o un aminoalcoximetileno pueden prepararse a partir de 2-metilquinolinas como se muestra en el Esquema 14. La brominación de 2-metilquinolinas de la Fórmula I puede lograrse con N-bromosuccinamida en ácido acético a temperaturas elevadas como se describe en la WO2010151740, para proporcionar los intermediarios de metilbromuro XXXVIII. El desplazamiento nucleófilo del bromuro bajo condiciones básicas usando procedimientos conocidos en la técnica podría proporcionar compuestos de Fórmula I en los que R^7 es $-\text{CH}_2\text{N(H)C}_{(2-3)}\text{alquiloNA}^1\text{A}^2$ o $-\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)C}_{(2-3)}\text{alquiloNA}^1\text{A}^2$ (vía 1) o $\text{CH}_2\text{OC}_{(2-3)}\text{alquiloNA}^1\text{A}^2$ y A^1 y A^2 son como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de Fórmula I en los que R^1 , R^2 , o R^6 son piridilo pueden tratarse con ácido m-cloroperbenzoico en un solvente clorado a de temperatura ambiente a 40°C para formar piridil-N-óxidos de Fórmula I.

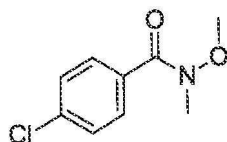
Esquema 15



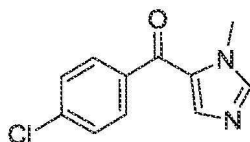
Como se muestra en el Esquema 15, los compuestos de la Fórmula I en los que R^3 es H pueden prepararse tratando compuestos de Fórmula I en los que R^3 es H con un ácido como ácido trifluoroacético en un solvente como diclorometano a temperatura ambiente o con calentamiento (WO2009091735).

EJEMPLOS

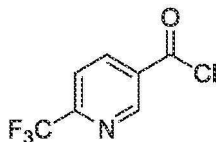
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Se pretende que los siguientes ejemplos representen ejemplos de la invención y no se pretende de ninguna manera que sean un límite de la invención.

Intermediario 1: paso a**4-Cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida**

Se añadió piridina (27,6 ml, 343 mmol) a clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (16,7 g, 172 mmol) en DCM (400 ml). Se añadió después cloruro de 4-clorobenzilo (20 ml, 156 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiraron los sólidos por filtración al vacío, se lavo con DCM. El filtrado se lavó con 1 N de HCl acuoso seguido por agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró u se concentró, proporcionando el compuesto del título bruto como un líquido incoloro que se uso sin purificación en el paso siguiente.

Intermediario 1. paso b**(4-Clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona**

Se añadió bromuro de etil magnesio (3,0 M en dietil éter, 21,5 ml, 64,4 mmol) por una jeringuilla durante unos pocos minutos a una solución incolora clara de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (10,4 g, 64,4 mmol) en THF (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se formó un precipitado blanco durante la adición. La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó durante 20 minutos, después se enfrió de nuevo en un baño de hielo antes de la adición de 4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (10,7 g, 53,6 mmol, Intermediario 1, paso a). La suspensión blanca resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguió por la adición de NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se concentró parcialmente para retirar el THF y se diluyó con DCM. La mezcla se acidificó a pH 1 con 1N de HCl acuoso, después se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando un sólido blanco. El producto bruto se trituró con una mezcla de EtOAc:heptanos (1:1, 150 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración al vacío, lavando con heptanos, para proporcionar el compuesto del título.

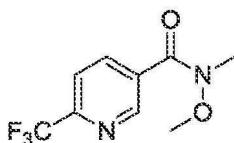
Intermediario 2: paso a**Cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo**

A un matraz de 3 bocas de 1l equipado con un agitador superior, adaptador de Claisen, burbujeador de nitrógeno, embudo de adición de 60 ml y termopar se le añadió ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (45,0 g, 236 mmol), diclorometano (540 ml) y DMF (0,910 ml, 11,8 mmol) a través de una jeringuilla. A esta solución se le añadió cloruro de oxalilo (24,5 ml, 283 mmol) y se permitió que la reacción se agitate a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró después y el filtrado claro se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un semisólido parduzco.

Intermediario 2: paso b

N-metoxi-N-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida

5



10

15

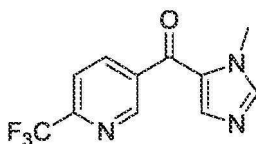
A un matraz de 3 bocas de 1l equipado con un agitador superior, adaptador de Claisen, burbujeador de nitrógeno, embudo de adición de 125 ml y termopar se le añadió cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo (49,3 g, 235 mmol, Intermediario 2, paso a), diclorometano (493 ml) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (25,63 g, 258,8 mmol). Después de que la mezcla se hubo enfriado a 7° C, se añadió diisopropiletilamina (90,26 ml, 517, mmol) de tal forma que la temperatura de adición no excediese de 16° C. Después de la adición, se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente. La reacción se transfirió entonces a un embudo separador y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2x100 ml) seguido por agua (100 ml) y después se seco sobre sulfato de sodio y se filtró. La retirada del solvente proporcionó un aceite parduzco como el compuesto del título.

Intermediario 2: paso c

20

(1-Metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona

25



30

35

40

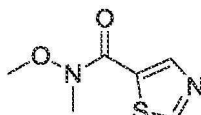
A un matraz de 4 bocas de 3l equipado con un agitador superior, burbujeador de nitrógeno, y termopar se le añadió 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (47,96 g, 297,9 mmol) , seguido por THF (537 ml). a esta solución a temperatura ambiente se le añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio (264,8 ml, 320,8 mmol, 1,3 M en THF) (la temperatura de adición se mantuvo entre 16,6 y 25° C) para proporcionar una suspensión lechosa y la reacción se agitó durante 60 minutos y después se enfrió a 5,3° C en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió una solución de N-metoxi-N-metil-6(trifluorometil)nicotinamida (53,66 g, 229,14 mmol, Intermediario 2, paso b) en THF (268,3 ml) (temperatura de adición entre 5,3 y 5,6° C) para proporcionar una mezcla naranja. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió THF (200 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió después a 4° C con una baño de hielo y se extinguió cuidadosamente con 2N de HCl acuoso a pH = 7, la temperatura de extinción alcanzó 12° C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml), la fase se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se retiró el solvente. Se añadió éter caliente y después se filtró para dar el compuesto del título como un sólido.

Intermediario 3: paso a

45

N-MetoxN,-N-metiltiazol-5-carboxamida

50



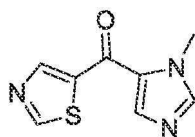
55

60

Se añadió lentamente trietilamina (2,77 ml, 19,9 mmol) a una mezcla de ácido tiazol-5-carboxílico comercialmente disponible (1,03 g, 7,98 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,778 g, 7,98 mmol) y EDCI (1,83 g, 9,57 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas después se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado. Se añadió agua (50 ml) seguido por CH₂Cl₂ adicional. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se separaron las capas. La capa de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el aceite residual se cromatografió (CH₂Cl₂/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Intermediario 3: paso b**(1-Metil-1H-imidazol-5-il)(tiazol-5-il)metanona**

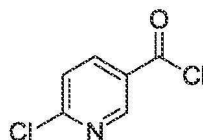
65



A una solución de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (1,14 g, 7,11 mmol) en DCM se le añadió bromuro de etil magnesio (2,34 ml, 7,11 mmol; 3 M en éter dietílico) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. La solución amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfrió en un baño de hielo a 0° C y se añadió N-metoxi-N-metiltiazol-5-carboxamida (Intermediario 3, paso a) (1,02 g, 5,92 mmol) disuelto en DCM (3 ml) gota a gota. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A la suspensión amarilla resultante se le añadió agua seguido por 6 M de HCl acuoso a un pH neutro (pH = 6-7). La mezcla acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió Et₂O y se sonicó la mezcla. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

Intermediario 4: paso a

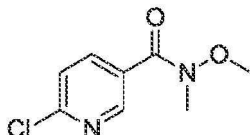
Cloruro de 6-Cloropiridina-3-carbonilo



En un matraz de fondo redondeo de 250 ml se colocó una solución de ácido 6-cloropiridina-3-carboxílico (15,8 g, 100 mmol) en cloruro de tionilo (100 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 5 horas y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Intermediario 4: paso b

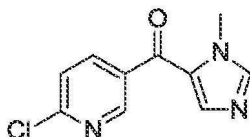
6-Cloro-N-metoxi-N-metilpiridina-3-carboxamida



A un matraz de fondo redondo de 1000 ml que contenía clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12,0 g, 123 mmol) y trietilamina (40,0 g, 395 mmol) se le añadió una solución de cloruro de 6-cloropiridina-3-carbonilo (17,6 g, 100 mmol, Intermediario 4, paso a) en diclorometano (100 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

Intermediario 4: paso c

2-Cloro-5-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil]piridina

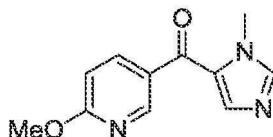


A un matraz de fondo redondeo de 3 bocas de 250 ml que contenía una solución de 1-metil-1H-imidazol (5,00 g, 60,9 mmol) y tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió n-BuLi (29,3 ml, 73,3 mmol, 2,5 M en hexanos) a -78° C, y se agitó durante 45 minutos. A esta mezcla se le añadió Et₃SiCl (9,15 g, 61,0 mmol), y la agitación se continuó durante 1 hora a -78° C. A la mezcla se le añadió n-BuLi (26,0 ml, 65,0 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de agitarse durante otros 45 minutos, se añadió una solución de 6-cloro-N-metoxi-N-metilpiridina-3-carboxamida (8,13 g, 40,5 mmol, Intermediario 4, paso b) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78° C. Se permitió que la mezcla resultante

calentase a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió 1,0M de HCl acuoso hasta un pH 3-4. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se basificó con 1,5M de hidróxido de sodio acuoso hasta un pH 9-10. La mezcla resultante se diluyó con 100 ml de H₂O y se extrajo con 3 x 100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol (100:0 a 15:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Intermediario 4: paso d

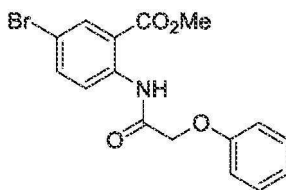
(6-Metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó una solución de Na (260 mg, 11,3 mmol) en metanol (15 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió 2-cloro-5-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil]piridina (250 mg, 1,13 mmol), Intermediario 4, paso c). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 75° C y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 100:0-20:1 CH₂Cl₂:MeOH) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro

Intermediario 5: paso a

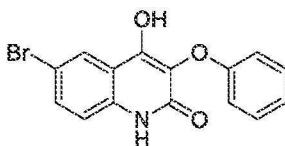
Metil 5-bromo-2-(2-fenoxiacetamido)benzoato



A una solución de metil 2-amino-5-bromo benzoato comercialmente disponible (10,0 g, 43,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloruro de 2-fenoxiacetilo (6,60 ml, 47,8 mmol). La suspensión blanca formada se enfrió a 0° C y después se trató con trietilamina (13,3 ml, 95,6 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y solución de NH₄Cl acuoso saturado. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 7% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 5: paso b

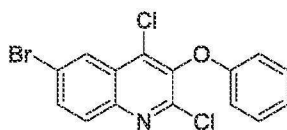
6-Bromo-4-hidroxi-3-fenoxiquinolin-2(1H)-ona



A una solución de metil 5-bromo-2-(2-fenoxiacetamido)benzoato (7,28 g, 20,0 mmol, Intermediario 5, paso a) en tetrahidrofurano (215 ml) a -78° C se le añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5 M de solución en tolueno, 118,7 ml, 59,37 mmol) durante 7 minutos. La mezcla se agitó a -78° C durante 5 minutos y 0° C durante 1,5 horas. La solución fría resultante se extinguió con agua. El sólido blanco formado se disolvió completamente por la adición de agua en exceso. La fase acuosa se lavó una vez con EtOAc y después se acidificó a pH>2 por adición lenta de 2 N de solución de HCl acuoso. El precipitado blanquecino formado se filtró y secó al aire durante la noche y a 40° C durante 1 hora para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario 5: paso c

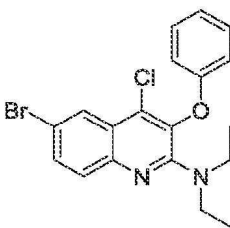
6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolina



A una suspensión de 6-bromo-4-hidroxi-3-fenoxiquinolina-2(1H)-ona (4,30 g, 13,0 mmol, Intermediario 5, paso b) en CH₃CN (30 ml) se le añadió tricloruro de fosforilo (3,60 ml, 38,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100° C durante 16 horas. La suspensión oscura se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo sólido se lavó con NeOH frío para proporcionar un sólido blanquecino. El filtrado se concentró a un tercio de su volumen, se añadió una pequeña cantidad de MeOH y se enfrió a 0° C para proporcionar un segundo lote de suspensión sólida. Esta se filtró y el residuo se lavó con MeOH frío. Los dos lotes de sólido se combinaron y secaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario 5: paso d

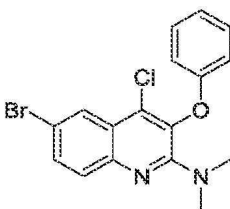
6-Bromo-4-cloro-N,N-dietil-3-fenoxiquinolin-2-amina



Se calentó una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolina (2,92 g, 7,91 mmol, Intermediario 5, paso c), dietilamina (8,2 ml, 79,1 mmol) y DMF (2 ml) en un tubo sellado a 80° C durante 15 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó concienzudamente con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 5% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 5: paso e

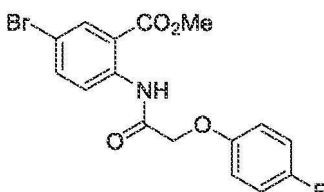
6-Bromo-4-cloro-N,N-dimetil-3-fenoxiquinolin-2-amina



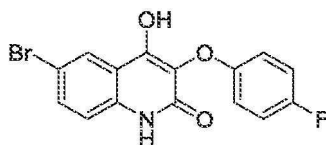
El compuesto del título se preparó usando dimetilamina en lugar de dietilamina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso d.

Intermediario 6: paso a

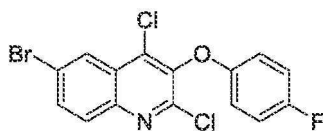
Metil 5-bromo-2-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)benzoato



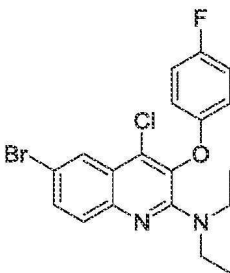
El compuesto del título se preparó usando cloruro de 2-(4-fluorofenoxi)acetilo comercialmente disponible en lugar de cloruro de 2-fenoxiacetilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso a.

Intermediario 6: paso b**6-Bromo-3-(4-fluorofenoxi)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

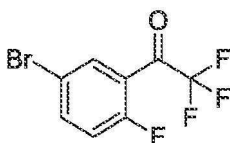
El compuesto del título se preparó usando 5-bromo-2-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)benzoato (Intermediario 6, paso a) en lugar de 5-bromo-2-(2-fenoxiacetamido)benzoato (Intermediario 5, paso a) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso b.

Intermediario 6: paso c**6-Bromo-2,4-dicloro-3-(4-fluorofenoxi)quinolina**

El compuesto del título se preparó usando 6-Bromo-3-(4-fluorofenoxi)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Intermediario 6, paso b) en lugar de 6-bromo-4-hidroxi-3-fenoxiquinolin-2(1H)-ona (Intermediario 5, paso b) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso c excepto que el sólido final se purificó adicionalmente por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 2% EtOAc:Heptano) proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 6: paso d**6-Bromo-4-cloro-N,N-dietil-3-(4-fluorofenoxi)quinolin-2-amina**

El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-fluorofenoxi)quinolina (Intermediario 6, paso c) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolina (Intermediario 5, paso c) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso d.

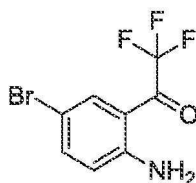
Intermediario 7: paso a**1-(5-Bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona**

Se agitó una solución de diisopropilamina (22,1 ml, 157 mmol) en 140 ml de THD bajo argón a -68° C mientras se añadía n-BuLi (57,9 ml, 2,59 M en hexano, 150 mmol) en una corriente fina en 2 porciones durante 6 minutos. La solución homogénea amarillo pálido resultante se retiró del baño de hielo de acetona/seco y se agitó a

condiciones ambientales durante 9 minutos, y se enfrió después de nuevo a -68°C y se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-4-fluorobenceno (15,6 ml, 143 mmol) en THF (30 ml) durante 5 minutos. La reacción se agitó después en el baño de hielo durante otros 6 minutos, y la reacción amarillo pálido se trató después gota a gota con una solución de trifluoroacetato de etilo (18,7 ml, 157 mmol) en THF (30 ml) durante ~8 minutos /la temperatura interna subió a -47°C). La reacción amarillo pálido se agitó después durante la noche a medida que el baño de hielo de acetona/seco espiraba (15 horas). La solución homogénea amarilla resultante se lavó con 5 M de NH_4Cl acuoso (2x50 ml), y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite amarillo oscuro claro.

Intermediario 7: paso b

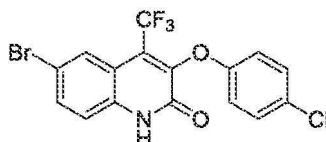
1-(2-Amino-5-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanona



Se trató una solución de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (6,67 g, 24,6 mmol, Intermediario 7, paso a) en DMSO (6,2 ml) con NaN_3 (1,76 g, 27,0 mmol) y se agitó bajo aire (ligeramente tapado) a 95°C durante 1 hora. La reacción opaca roja parduzca se enfrió después a temperatura ambiente en un baño de hielo, se diluyó con EtOAc (49 ml), se trató con SnCl_4 dihidrato (6,66 g, 29,5 mmol) en varias porciones durante ~30 segundos seguido por agua (1,33 ml, 73,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución rojiza con partículas blanquecinas fuertes se trató después con Na_2SO_4 anhidro (~6 g) y se agitó vigorosamente durante unos pocos minutos. La mezcla se filtró después sobre un lecho de Celite®, y el filtrado naranja nublado se cromatografió en flash de carga seca (~60 g de gel de sílice) con un heptano a 50% de gradiente de DC/heptano para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja que cristalizó mientras reposaba.

Intermediario 7: paso c

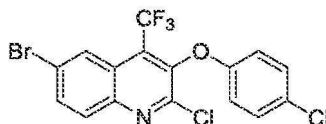
6-Bromo-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona



A una solución de 1-(2-Amino-5-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (2,76 g, 10,3 mmol, Intermediario 7, paso b) en diclorometano (20 ml) se le añadió cloruro de 2-(4-clorofenoxi)acetilo comercialmente disponible (2,11 g, 10,3 mmol). La solución blanca resultante se enfrió con un baño de hielo a 0°C y se trató con trietilamina (4,29 ml, 30,9 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y a 60°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano a temperatura ambiente y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 25% EtOAc-Heptano) proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 7: paso d

6-Bromo-2-cloro-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolina

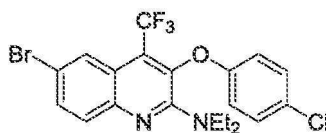


A una suspensión de 6-Bromo-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (1,08 g, 2,58 mmol), Intermediario 7, paso c) en tricloruro de fosforilo (7,2 ml, 77,3 mmol) se le añadió diisopropiletilamina (1,33 ml, 7,74 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 8 horas. La solución se concentró al vacío a temperatura ambiente y el residuo resultante se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Al residuo frío se le añadió hielo en porciones pequeñas para extinguir el tricloruro de fosforilo en exceso. Después del cese del burbujeo, la suspensión sólida se diluyó con diclorometano. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para producir el

compuesto del título.

Intermediario 7: paso e

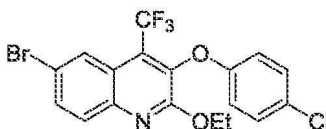
5 6-Bromo-3-(4-clorofenoxi)-N,N-dietil-4-(trifluorometil)quinolin-2-amina



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2-cloro-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolina (Intermediario 7, paso d) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona (Intermediario 5, paso c) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso d excepto que la mezcla de la reacción se calentó a 60° C bajo condensador de reflujo durante 12 horas.

Intermediario 7: paso f

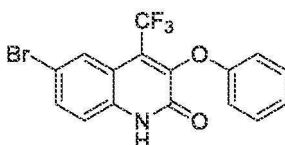
6-Bromo-3-(4-clorofenoxi)-2-etoxi-4-(trifluorometil)quinolina



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2-cloro-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolina (Intermediario 7, paso d) en lugar de (4-clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinol-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 excepto que sólo se usó un equivalente de etóxido de sodio.

Intermediario 8: paso a

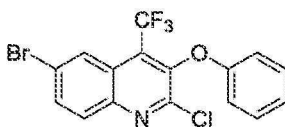
6-Bromo-3-fenoxi-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando cloruro de 2-fenoxiacetilo comercialmente disponible en lugar de cloruro de 2-(4-clorofenoxi)acetilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 7, paso c.

Intermediario 8: paso b

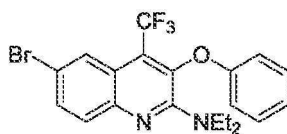
6-Bromo-2-cloro-3-fenoxi-4-(trifluorometil)quinolina



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-3-fenoxi-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (intermediario 8, paso a) en lugar de 6-bromo-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-ona (intermediario 7, paso c) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 7, paso d.

Intermediario 8: paso c

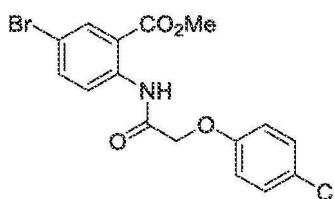
6-Bromo-N,N-dietil-3-fenoxi-4-(trifluorometil)quinolin-2-amina



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2-cloro-3-fenoxi-4-(trifluorometil)quinolina (intermediario 8, paso b) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona (Intermediario 5, paso c) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso d excepto que la mezcla de la reacción se calentó a 100° C bajo condensador de reflujo durante 2,5 horas.

Intermediario 9: paso a

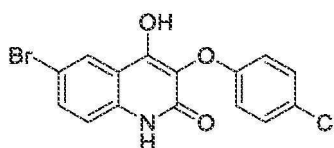
Metil 5-bromo-2-(2-(4-clorofenoxi)acetamido)benzoato



El compuesto del título se preparó usando cloruro de 2-(4clorofenoxi)acetilo comercialmente disponible en lugar de cloruro de 2-fenoxiacetilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso a.

Intermediario 9: paso b

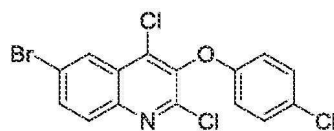
6-Bromo-3-(4-clorofenoxi)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando metil 5-bromo-2-(2-(4-clorofenoxi)acetamido)benzoato (Intermediario 9, paso a) en lugar de metil 5-bromo-2-(2-fenoxiacetamido)benzoato (intermediario 5, paso a) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso b.

Intermediario 9: paso c

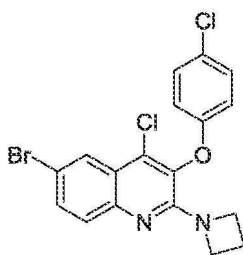
6-Bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorofenoxi)quinolina



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-3-(4-clorofenoxi)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Intermediario 9, paso b) en lugar de 6-bromo-4-hidroxi-3-fenoxiquinolona-2(1H)-ona (Intermediario 5, paso b) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso c.

Intermediario 9: paso d

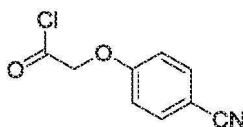
2-(Azetidin-1-il)-6-bromo-4-cloro-3-(4-clorofenoxi)quinolina



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorofenoxi)quinolina (intermediario 9, paso c) y azetidina (1.1 equivalente) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona (Intermediario 5, paso c) y dietilamina, respectivamente, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso d.

Intermediario 10: paso a

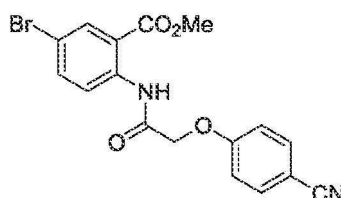
Cloruro de 2-(4-cianofenoxi)acetilo



A una suspensión de ácido 2-(4-cianofenoxi)acético comercialmente disponible (4,0 g, 22,6 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió dicloruro de oxalilo (2,17 ml, 24,8 mmol). A esta mezcla se le añadió N,N-dimetildormamida (30 µl) gota a gota y se agitó durante 2 horas durante las cuales se observó el cese de evolución del gas. La solución resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y el solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite que se volvió un sólido tras almacenarlo en el refrigerador.

Intermediario 10: paso b

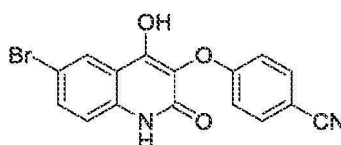
Metil 5-bromo-2-(2-(4-cianofenoxi)acetamido)benzoato



El compuesto del título se preparó usando cloruro de 2-(4-cianofenoxi)acetilo (Intermediario 10, paso a) en lugar de cloruro de 2-fenoxiacetilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso a.

Intermediario 10: paso c

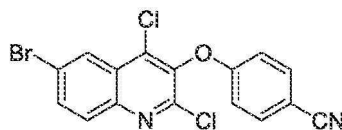
4-((6-Bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó usando metil 5-bromo-2-(2-(4-cianofenoxi)acetamido)benzoato (Intermediario 10, paso b) en lugar de metil 5-bromo-2-(2-fenoxiacetamido)benzoato (Intermediario 5, paso a) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso b.

Intermediario 10: paso d

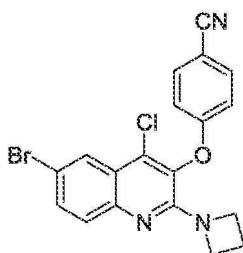
4-((6-Bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó usando 4-((6-bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (Intermediario 10, paso c) en lugar de 6-bromo-4-hidroxi-3-fenoxiquinolin-2(1H)-ona (Intermediario 5, paso b) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso c.

Intermediario 10: paso e

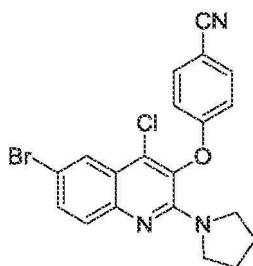
4-((2-(Azetidin-1-il)-6-bromo-4-cloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó usando 4-((2-(Azetidin-1-il)-6-bromo-4-cloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (Intermediario 10, paso d) y azetidina (1.1 equivalente) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona (Intermediario 5, paso c) y dietil amina, respectivamente, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso d.

Intermediario 10: paso f

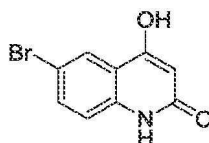
4-((6-Bromo-4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó usando 4-((6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (Intermediario 10, paso d, y pirrolidina (3 equivalentes) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona (Intermediario 5, paso c) y dietilamina, respectivamente, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso d.

Intermediario 11: paso a

6-Bromo-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

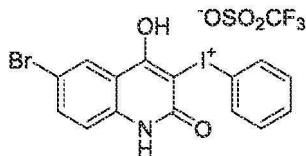


De acuerdo con el método general descrito en Synth. Commun. 2010, 40, 732, se calentó una mezcla de 4-bromoanilina (10,0 g, 58,1 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (8,40 g, 58,1 mmol) a 80° C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar ácido 3-((4-bromofenil)amino)-3-oxopropanoico como un sólido. Un flujo de gas de nitrógeno se pasó sobre el producto sólido para retirar la acetona líquida formada como un subproducto. A este sólido se le añadió reactivo de Eaton (40 ml) y se calentó a 70° C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió agua y se agitó vigorosamente para proporcionar una

suspensión que se filtró. El residuo sólido se lavó con agua y se secó en aire para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario 11: paso b

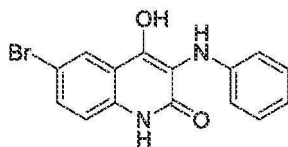
(6-Bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)(fenil)yodonuimtrifluorometano sulfonato



A una suspensión de 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (11,0 g, 45,8 mmol, Intermediario 11, paso a), y (diacetoxiyodo)benceno (13,4 g, 41,7 mmol) en diclorometano (180 ml) a 0° C se añadió ácido trifluorometanosulfónico (4,06 ml, 45,8 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar una suspensión que se filtró. El producto sólido se lavó con diclorometano y se secó bajo vacío a 50° C durante 12 horas para producir el compuesto del título.

Intermediario 11: paso c

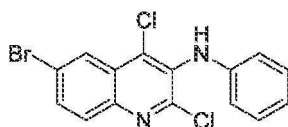
6-Bromo-4-hidroxi-3-(fenilamino)quinolin-2(1H)-ona



Una mezcla de (6-bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)(fenil)yodonuimtrifluorometano sulfonato (1,40 g, 2,36 mmol), Intermediario 11, paso b) y anilina (1 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A esto se añadió DCM y se filtró la suspensión resultante. El sólido se lavó primero con DCM seguido por agua y se secó al aire y bajo vacío a 50° C para producir el compuesto del título.

Intermediario 11: paso d

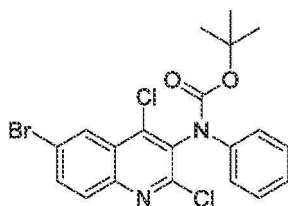
6-Bromo-2,4-dicloro-N-fenilquinolin-3-amina



A 6-bromo-4-hidroxi-3-(fenilamino)quinolin-2(1H)-ona (648 mg, 1,96 mmol), Intermediario 11, paso c) se le añadió tricloruro de fosforilo (5 ml) y se calentó a 100° C durante 24 horas. La solución resultante se concentró al vacío para eliminar el exceso de tricloruro de fosforilo y el líquido espeso restante se enfrió a 4° C y se trató con hidróxido de amonio acuoso (28-30%) gota a gota para llevar el pH a 9-10. A esto se le añadió agua, se calentó a 40° C durante 0,5 horas y la suspensión formada se filtró. El sólido, el compuesto del título como un aducto de fosforil amida, se suspendió en agua, se acidificó con HCl concentrado a pH=2 y se calentó a 50° C durante la noche y 90° C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con 3 N de solución de NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 10% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 11: paso e

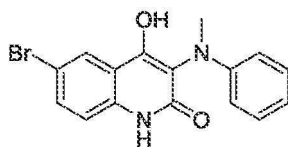
terc-Butil (6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)(fenil)carbamato



A una solución de 6-bromo-2,4-dicloro-N-fenilquinolin-3-amina (226 mg, 0,610 mmol, Intermediario 11, paso d) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (214 mg, 0,980 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (120 mg, 0,980 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico saturada seguido por salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 11: paso f

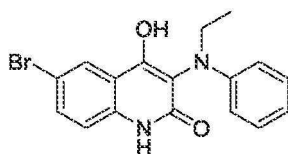
6-Bromo-4-hidroxi-3-(metil(fenil)amino)quinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando N-metilanilina en lugar de anilina de acuerdo con el procedimiento del Intermediario 11, paso c excepto que el sólido bruto se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 11: paso g

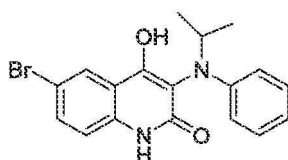
6-Bromo-3-(etil(fenil)amino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando N-etilanilina en lugar de anilina de acuerdo con el procedimiento del Intermediario 11, paso c excepto que el sólido bruto se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 11: paso h

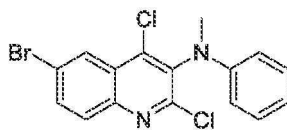
6-Bromo-4-hidroxi-3-(isopropil(fenil)amino)quinolin-2(1H)-ona



El compuesto del título se preparó usando N-isopropilanilina a 50° C en lugar de anilina a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento del Intermediario 11, paso c excepto que el sólido bruto se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 11: paso i

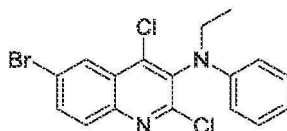
6-Bromo-2,4-dicloro-N-metil-N-fenilquinolin-3-amina



A 6-bromo-4-hidroxi-3-(metil(fenil)amino)quinolin-2(1H)-ona (180 mg, 0,520 mmol, Intermediario 11, paso f) se le añadió tricloruro de fosforilo (1 ml) y se calentó a 100° C durante 12 horas. La solución resultante se concentró al vacío para eliminar el exceso de tricloruro de fosforilo y el líquido espeso restante se enfrió a 4° C y se trató con hidróxido de amonio acuoso (28-30%) gota a gota para llevar el pH a 9-10. A esto se le añadió DCM y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 3% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermediario 11: paso j

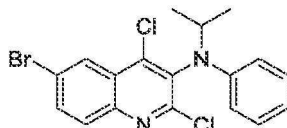
6-bromo-2,4-dicloro-N-etil-N-fenilquinolin-3-amina



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-3-(etil(fenil)amino)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Intermediario 11, paso g) en lugar de 6-bromo-4-hidroxi-3-(metil(fenil)amino)quinolin-2(1H)-ona de acuerdo con el procedimiento del Intermediario 11, paso i para proporcionar el compuesto del título.

Intermediario 11: paso k

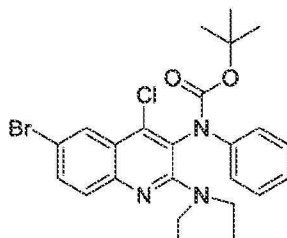
6-Bromo-2,4-dicloro-N-isopropil-N-fenilquinolin-3-amina



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-4-hidroxi-3-(isopropil(fenil)amino)quinolin-2(1H)-ona (Intermediario 11, paso h) en lugar de 6-bromo-4-hidroxi-3-(metil(fenil)amino)quinolin-2(1H)-ona de acuerdo con el procedimiento del Intermediario 11, paso i para proporcionar el compuesto del título.

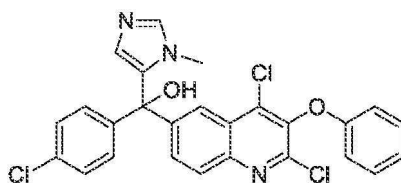
Intermediario 11: paso 1

terc-Butil (6-bromo-4-cloro-2-(dietilamino)quinolin-3-il)(fenil)carbamato



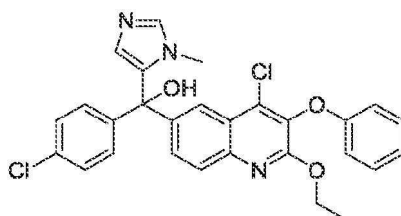
Se calentó una mezcla de terc-butil (6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)(fenil)carbamato (120 mg, 0,256 mmol, Intermediario 11, paso e), dietilamina (4,0 ml, 38,5 mmol) y DMF (1 ml) en un tubo sellado a 120° C durante 12 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó concienzudamente con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 5% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título.

Ejemplo 1: (4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol



A una solución de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona (500 mg, 1,36 mmol, Intermediario 5, paso c) en tetrahidrofurano (14 ml) a -78°C se le añadió n-butililitio (1,6 M de solución en hexanos, 1,3 ml, 2,03 mmol) gota a gota y se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. A la solución rojo oscuro resultante se le añadió (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (448 mg, 2,0 mmol), Intermediario 1, paso b) y se agitó en un baño de hielo (0°C) durante 0,5 horas. La solución amarillo-naranja se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 5% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.13 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.51 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.70$ Hz, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 1H), 7.02 (br. s., 1H), 6.97 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H); MS m/e 511.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2a: (4-Cloro-2-etoxi-3-fenoxiquinolín-6-il)(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol•TFA



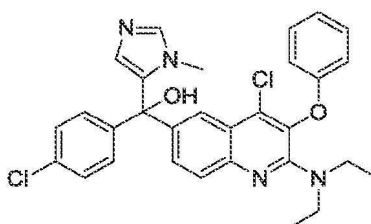
A una solución de (4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinolín-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (15 mg, 0,024 mmol, Ejemplo 1) en etanol (0,25 ml) se le añadió etóxido de sodio (0,016 ml, 0,048 mmol, 21 p% de solución en etanol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 horas y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 4.45 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H); MS m/e 521.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El Ejemplo 2a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 10% EtOH-Heptano) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 2b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 2c.

Ejemplo 2b: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.09$ Hz, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 4H), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 6.17 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 4.44 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H); MS m/e 521.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2e: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 4H), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.44 (q, $J = 6.74$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H); MS m/e 521.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3a: 4-Cloro-2-(dietilamino)-3-fenoxiquinolín-6-il)(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazo-1-5-il)metanol



A una solución de 6-bromo-4-cloro-N,N-dietil-3-fenoxiquinolín-2-amina (525 mg, 1,29 mmol), Intermediario 5, paso d) en tetrahidrofurano (12 ml) a -78°C se le añadió n-butililitio (1,6 M de solución en hexanos, 1,2 ml, 1,94

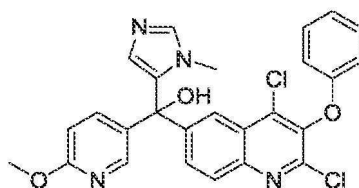
mmol) gota a gota durante 1 minuto y se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. A la solución rojo oscuro resultante se le añadió (4-clorofenil)(1-1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (428 mg, 1,94 mmol, Intermediario 1, paso b) y se agitó en un baño de hielo (0° C) durante 0,5 horas. La solución amarillo-naranja se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 5% MeOH-DCM), proporcionando el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 2.02, 9.09 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 4H), 7.06 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 3.51 (q, J = 7.07 Hz, 4H), 3.34 (br. s., 3H), 1.05 (t, J = 7.07 Hz, 6H); MS m/e 548.8 [M+H]⁺.

El ejemplo 3a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 10% EtOH-MeOH) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 3b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 3c.

Ejemplo 3b: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.68 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.02, 8.62 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 7.07 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.54 (q, J = 6.97 Hz, 4H), 3.36 (s, 3H), 1.07 (t, J = 6.97 Hz, 6H); MS m/e 548.8 [M-1-H]⁺.

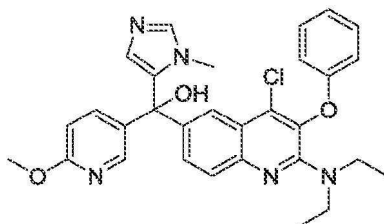
Ejemplo 3c: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J = 1.10 Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.68 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.83, 8.80 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 7.07 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.54 (q, J = 6.97 Hz, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.07 (t, J = 6.97 Hz, 6H); MS m/e 548.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: (2,4-Dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol



El compuesto del título se preparó usando (6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 4, paso d) en lugar de (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.58, 8.59 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (s, 3H); MS m/e 507.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 5a: (4-(Cloro-2-(dietilamino)-3-fenoxiquinolin-6-il)(6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol



El compuesto del título se preparó usando (6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 4, paso d) en lugar de (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.07 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 - 6.85 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (q, J = 6.91 Hz, 4H), 3.35 (s, 3H), 1.06 (t, J = 6.82 Hz, 6H); MS m/e 545.0 [M+H]⁺.

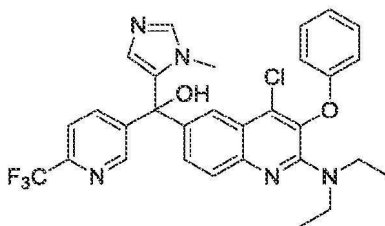
El ejemplo 5a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 10% EtOH) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 5b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 5c.

Ejemplo 5b: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆, 45 °C) δ 7.99 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 2.75, 8.62 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.83, 8.80 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.89 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.78 - 6.84 (m, 3H), 6.23 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (q, J = 6.97

Hz, 4H), 3.39 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H); MS m/e 545.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5c: 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6 , 45 °C) δ 7.99 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.65 - 7.72 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 2.57, 8.80$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 2.02, 8.99$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.07$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 7.34$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 - 6.84 (m, 3H), 6.21 (br. s., 1H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (q, $J = 6.97$ Hz, 4H), 3.38 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H); MS m/e 545.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6a: (4-Cloro-2-(dietilamino)-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol



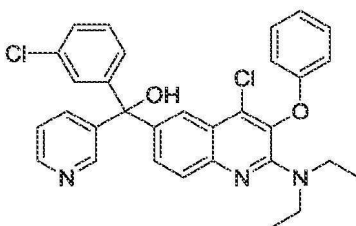
El compuesto del título se preparó usando (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (Intermediario 2, paso c) en lugar de (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 7.58$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.52 (q, $J = 7.07$ Hz, 4H), 3.35 (br. s., 3H), 1.06 (t, $J = 7.07$ Hz, 6H); MS m/e 582.9 $[M+H]^+$.

El ejemplo 6a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 10% EtOH-Heptano) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 6b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 6c.

Ejemplo 6b: 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.77 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.55 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.58, 8.59$ Hz, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H), 6.34 (br. s., 1H), 3.60 (q, $J = 7.07$ Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.07$ Hz, 6H); MS m/e 583.2 $[M+H]^+$.

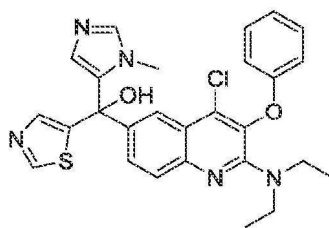
Ejemplo 6c: 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.77 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.02, 8.08$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.71 - 7.77 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 6.34 (br. s., 1H), 3.60 (q, $J = 7.07$ Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 6.82$ Hz, 6H); MS m/e 583.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: (4-Cloro-2-(dietilamino)-3-fenoxiquinolin-6-il)(3-clorofenil)(piridin-3-il)metanol



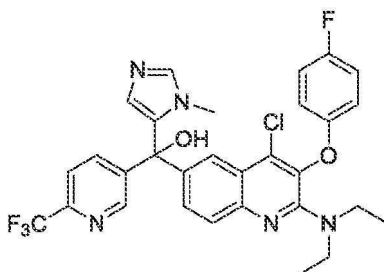
El compuesto del título se preparó usando (3-clorofenil)(piridin-3-il)metanona en lugar de (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a, excepto que el residuo bruto se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice en 30% EtOAc-Heptano). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 - 8.53 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.63 - 7.66 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 4H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.18 (td, $J = 2.02, 4.29$ Hz, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 3.52 (q, $J = 7.07$ Hz, 4H), 1.05 (t, $J = 6.82$ Hz, 6H); MS m/e 545.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8: (4-Cloro-2-(dietilamino)-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(tiazol-5-il)metanol•TFA



El compuesto del título se preparó usando (1-metil-1H-imidazol-5-il)(tiazol-5-il)metanona (Intermediario 3, paso b) en lugar de (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.19 (br. s., 1H), 8.98 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.64 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.58$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (q, $J = 7.07$ Hz, 4H), 1.15 (t, $J = 7.07$ Hz, 6H); MS m/e 521.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9a: (4-Cloro-2-(dietilamino)-3-(4-fluorofenoxy)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol



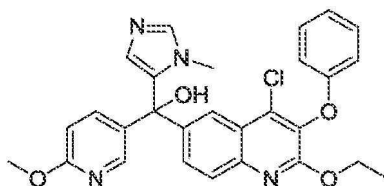
El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-4-cloro-N,N-dietil-3-(4-fluorofenoxy)quinolin-2-amina (Intermediario 6, paso d) y (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (Intermediario 2, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO_3 saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.20, 8.07$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 0.49$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.96, 8.80$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 8.80$ Hz, 2H), 6.85 (dd, $J = 4.40, 9.29$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 3.52 (q, $J = 7.09$ Hz, 4H), 3.35 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 6.97$ Hz, 6H); MS m/e 600.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El ejemplo 9a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 10% EtOH-Heptano) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 9b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 9c.

Ejemplo 9b: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.76 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.02, 8.08$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 2.27, 8.84$ Hz, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 2H), 6.76 (dd, $J = 4.29, 9.35$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 3.59 (q, $J = 6.74$ Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.07$ Hz, 6H); MS m/e 601.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9c: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.76 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.02, 8.08$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 2.27, 8.84$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.59$ Hz, 2H), 6.76 (dd, $J = 4.04, 9.09$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 3.59 (q, $J = 7.07$ Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.07$ Hz, 6H); MS m/e 601.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10a: (4-Cloro-2-etoxi-3-fenoxiquinolin-6-il)(6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol·TFA



El compuesto del título se preparó usando (2,4-Dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (Ejemplo 4) en lugar de (4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (Ejemplo 1 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2a excepto que sólo se usó un equivalente de etóxido de sodio. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 2.27, 17.94 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.53, 9.09 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 7.04 (br. s., 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 - 6.91 (m, 2H), 4.45 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (br. s., 3H), 1.18 (t, J = 7.07 Hz, 3H); MS m/e 518.2 [M+H]⁺.

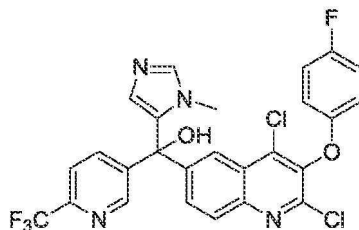
El ejemplo 10a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 50% EtOH-MeOH) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 10b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 10c.

Ejemplo 10b: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.09 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 2.20, 8.80 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.34, 8.80 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 6.79 - 6.87 (m, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 4.46 (q, J = 7.09 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.09 Hz, 3H); MS m/e 518.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 10c: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.09 (d, J = 1.71 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 2.08, 8.68 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.58, 8.56 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 6.77 - 6.88 (m, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 4.46 (q, J = 7.09 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.09 Hz, 3H); MS m/e 518.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

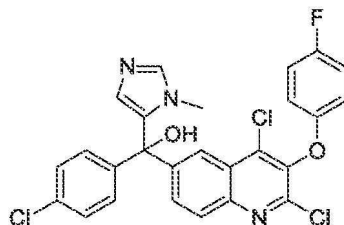
(2,4-Dicloro-3-(4-fluorofenoxi)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-fluorofenoxi)quinolina (Intermediario 6, paso c) y (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (Intermediario 2, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.80 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.01 - 8.10 (m, 2H), 7.81 - 7.88 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 4.29, 9.35 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.48 (s, 3H); MS m/e 564.9 [M+H]⁺.

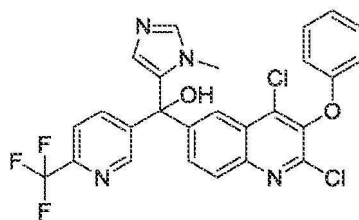
Ejemplo 12

(4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-(4-fluorofenoxi)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol

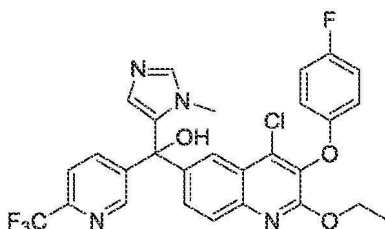


El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-fluorofenoxi)quinolina (Intermediario 6, paso c) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolina (Intermediario 5, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.32 - 7.38 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 2H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 6.19 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H); MS m/e 529.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

(2,4-Dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se preparó usando (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (Intermediario 2, paso c) en lugar de (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.12 (t, J = 8.59 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.35 (s, 3H); MS m/e 547.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

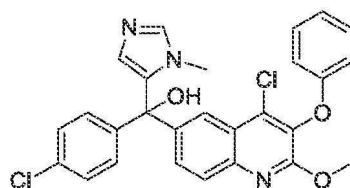
Ejemplo 14a: (4-Cloro-2-etoxi-3-(4-fluorofenoxi)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol

El compuesto del título se preparó usando (2,4-Dicloro-3-(4-fluorofenoxi)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (Ejemplo 11) en lugar de (4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2a excepto que sólo se usó un equivalente de etóxido de sodio. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.78 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.20, 8.31 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.20, 8.80 Hz, 1H), 6.97 - 7.07 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 4.28, 9.17 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.09 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.09 Hz, 3H); MS m/e 574.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El ejemplo 14a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 100% EtOH) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 14b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 14c.

Ejemplo 14b: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.78 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 4.29, 9.35 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.07 Hz, 3H); MS m/e 574.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14c: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.78 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.77, 8.34 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.59 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 4.55, 9.09 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.07 Hz, 3H); MS m/e 574.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15a: (4-Cloro-2-metoxi-3-fenoxiquinolin-6-il)(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol

El compuesto del título se preparó usando metanol y un equivalente de metóxido de sodio en lugar de etanol y etóxido de sodio, respectivamente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2a. Las sal de TFA

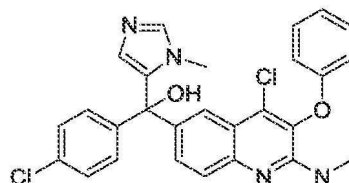
obtenida se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 2.15, 8.72 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 0.88, 8.72 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.34 (br. s., 3H); MS m/e 507.1 [M+H]⁺.

El ejemplo 15a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 100% EtOH) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 15b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 15c.

Ejemplo 15b: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (br. s., 1H), 8.07 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 5H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 0.86, 8.68 Hz, 2H), 6.46 (br. s., 1H), 3.96 (s, 3H), 3.42 (s, 3H); MS m/e 507.0 [M+H]⁺.

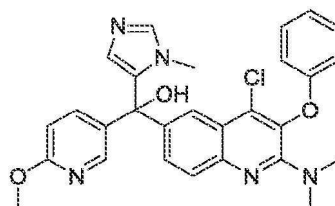
Ejemplo 15c: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (br. s., 1H), 8.08 (d, J = 1.71 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 7.58, 8.56 Hz, 2H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.82 Hz, 2H), 6.65 (br. s., 1H), 3.96 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); MS m/e 506.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: (4-Cloro-2-(dimetilamino)-3-fenoxiquinolin-6-il)(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol



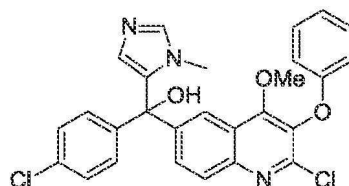
El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-4-cloro-N,N-dimetil-3-fenoxiquinolin-2-amina (Intermediario 5, paso e) en lugar de 6-bromo-4-cloro-N,N-dietil-3-fenoxiquinolin-2-amina (Intermediario 5, paso d) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5a. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.91 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.57 (dd, J = 2.02, 9.09 Hz, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 7.58, 8.59 Hz, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 6.28 (br. s., 1H), 3.46 (s, 3H), 3.10 (s, 6H); MS m/e 520.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: (4-Cloro-2-(dimetilamino)-3-fenoxiquinolin-6-il)(6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol



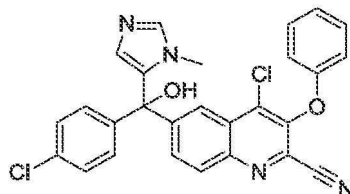
El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-4-cloro-N,N-dimetil-3-fenoxiquinolin-2-amina (Intermediario 5, paso e) y (6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 4, paso d) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.01 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.72 - 7.86 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.02, 9.09 Hz, 1H), 7.25 - 7.32 (m, J = 7.07, 8.59 Hz, 2H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.72 - 6.78 (m, 2H), 6.37 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.11 (s, 6H); MS m/e 516.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: (2-Cloro-4-metoxi-3-fenoxiquinolin-6-il)(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol



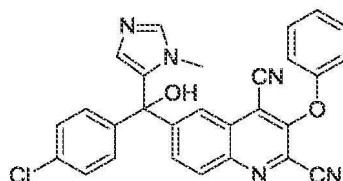
El compuesto del título se aisló como un subproducto de la reacción del Ejemplo 15a. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 4H), 7.12 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); MS m/e 507.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19: 4-Cloro-6-((4-clorofenil)(hidroxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-3-fenoxiquinolona-2-carbonitrilo•TFA



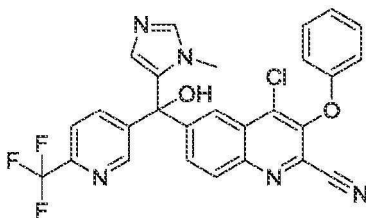
A un tubo sellado secado en horno se le añadió (4-clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (25 mg, 0.049 mmol, Ejemplo 1), Pd_2dba_3 (1.8 mg, 0.002 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2.2 mg, 0.004 mmol), cianuro de zinc (7.0 mg, 0.059 mmol) y nanopulvo de zinc (0.77 mg, 0.012 mmol) y se burbujó gas de nitrógeno a través de él durante 2 minutos. A esta mezcla sólida se le añadió N,N-dimetilacetamida (0.5 ml) y se calentó a 120°C durante 7.5 horas. La suspensión oscura resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0.1% de TFA para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 3.28, 5.31$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 1.77, 8.84$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.58, 8.59$ Hz, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.55 (s, 3H); MS m/e 502.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20: 6-((4-clorofenil)(hidroxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-3-fenoxiquinolona-2,4-dicarbonitrilo•TFA



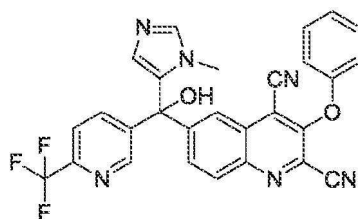
El compuesto del título se aisló como un segundo producto de la reacción del Ejemplo 19. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (br. s., 1H), 8.35 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 1.52, 9.09$ Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.40 - 7.54 (m, 6H), 7.23 - 7.35 (m, 3H), 7.05 (br. s., 1H), 3.55 (s, 3H); MS m/e 494.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21: 4-Cloro-6-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-fenoxiquinolona-2-carbonitrilo•TFA



El compuesto del título se preparó usando (2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (Ejemplo 13) en lugar de (4-clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.82 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 2.02, 8.59$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.48 (s, 3H); MS m/e 536.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22a: 6-(Hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-3-fenoxiquinolona-2,4-dicarbonitrilo



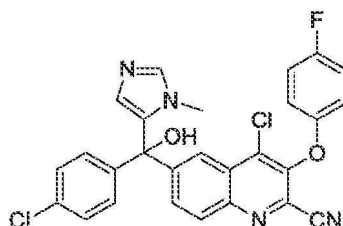
La sal de TFA del compuesto del título se aisló como un producto de la reacción del Ejemplo 21. Esta sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.81 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 3.54, 5.56 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.02, 9.09 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.58, 8.59 Hz, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.48 (s, 3H); MS m/e 527.0 [M+H]⁺.

El ejemplo 22a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 100% MeOH) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 22b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 22c.

Ejemplo 22b: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.81 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.25 - 8.31 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.52, 9.09 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 6.45 (br. s., 1H), 3.48 (s, 3H); MS m/e 527.0 [M+H]⁺.

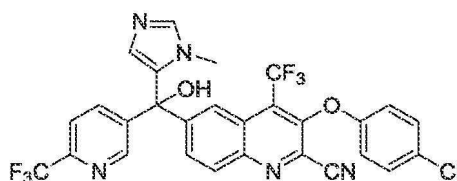
Ejemplo 22c: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.81 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.23 - 8.33 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 1.77, 8.34 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.52, 9.09 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 6.47 (br. s., 1H), 3.48 (s, 3H); MS m/e 527.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: 4-Cloro-6-((4-clorofenil)(hidroxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-3-(4-fluorofenoxi)quinolina-2-carbonitrilo•TFA



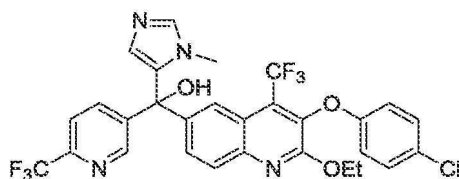
El compuesto del título se preparó usando (4-clorofenil)(2,4-dicloro-3-(4-fluorofenoxi)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (Ejemplo 12) en lugar de (4-clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (Ejemplo 1) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (br. s., 1H), 8.29 (dd, J = 3.54, 5.56 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 1.77, 8.84 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.20 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H); MS m/e 519.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: 3-(4-Clorofenoxi)-6-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)quinolina-2-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó usando (2-cloro-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (Ejemplo 46) en lugar de (4-clorofenil)(2,4-dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (Ejemplo 1) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil en lugar de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (br. s., 1H), 8.82 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 - 8.14 (m, 2H), 7.97 - 8.05 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.06 (br. s., 1H), 3.52 (s, 3H); MS m/e 605.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 25a: (3-(4-Clorofenoxi)-2-etoxi-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol



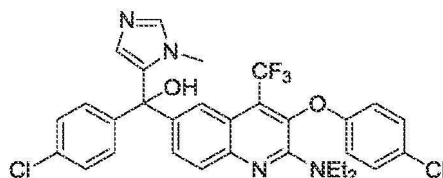
El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-3-(4-clorofenoxi)-2-etoxi-4-(trifluorometil)quinolina (Intermediario 7, paso f) y (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (Intermediario 2, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.76 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.06 - 8.10 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.73 (dd, J = 1.77, 8.84 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.36 (br. s., 1H), 4.44 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.07 Hz, 3H); MS m/e 624.2 [M+H]⁺.

El ejemplo 25a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 15% EtOH-Heptano) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 25b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 25c.

Ejemplo 25b: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.76 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.05 - 8.11 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 1.77, 8.34 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.73 (dd, J = 1.77, 8.84 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.37 (br. s., 1H), 4.44 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.07 Hz, 3H); MS m/e 624.2 [M+H]⁺.

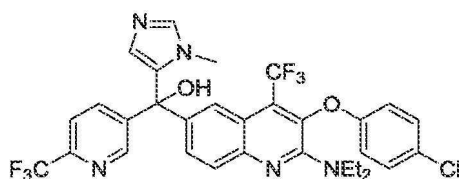
Ejemplo 25c: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.76 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 8.01 (dd, J = 1.52, 8.08 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.73 (dd, J = 1.77, 8.84 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.37 (br. s., 1H), 4.44 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.07 Hz, 3H); MS m/e 624.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: (3-(4-Clorofenoxi)-2-(dietilamino)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol•TFA



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-3-(4-clorofenoxi)-N,N-dietil-4-(trifluorometil)quinolin-2-amina (Intermediario 7, paso e) en lugar de 6-bromo-4-cloro-N,N-dietil-3-fenoxiquinolin-2-amina (Intermediario 5, paso d) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3a excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.98 (br.s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.86 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.91 (br. s., 1H), 6.67 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (q, J = 6.91 Hz, 4H), 1.04 (t, J = 7.07 Hz, 6H); MS m/e 616.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 27a: (3-(4-Clorofenoxi)-2-(dietilamino)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-3-(4-clorofenoxi)-N,N-dietil-4-(trifluorometil)quinolin-2-

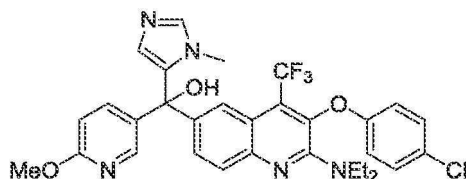
amina (Intermediario 7, paso e) y (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (Intermediario 2, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.75 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.93 - 7.95 (m, 1H), 7.85 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.66 (dd, J = 1.77, 8.84 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.35 (br. s., 1H), 3.54 (q, J = 6.74 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.04 (t, J = 6.82 Hz, 6H); MS m/e 651.1 [M+H]⁺.

El ejemplo 27a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 15% EtOH-Heptano) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 27b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 27c.

Ejemplo 27b: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.75 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 2.02 Hz, 1H), 7.81 - 7.87 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.02, 9.09 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 3.54 (q, J = 6.91 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.07 Hz, 6H); MS m/e 651.1 [M+H]⁺.

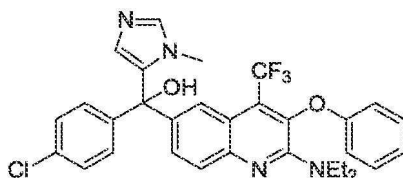
Ejemplo 27c: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.75 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.27, 8.34 Hz, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 1H), 7.81 - 7.88 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.02, 9.09 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 3.54 (q, J = 6.91 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.07 Hz, 6H); MS m/e 651.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: (3-(4-Clorofenoxi)-2-(dietilamino)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)(6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol•TFA



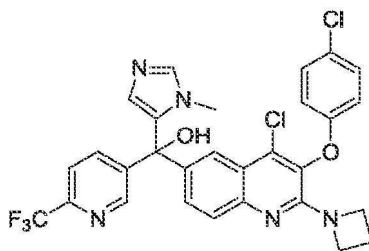
El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-3-(4-clorofenoxi)-N,N-dietil-4-(trifluorometil)quinolin-2-amina (Intermediario 7, paso e) y (6-metoxipiridin-3-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 4, paso d) excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.02, 9.09 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (q, J = 6.91 Hz, 4H), 1.05 (t, J = 7.07 Hz, 6H); MS m/e 612.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: (4-Clorofenil)(2-(dietilamino)-3-fenoxi-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol•TFA



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-N,N-dietil-3-fenoxi-4-(trifluorometil)quinolin-2-amina (Intermediario 8, paso c) en lugar de 6-bromo-4-cloro-N,N-dietil-3-fenoxiquinolin-2-amina (Intermediario 5, paso d) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 7.90 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.05 (t, J = 6.82 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.58 - 6.71 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (q, J = 7.07 Hz, 4H), 1.04 (t, J = 7.07 Hz, 6H); MS m/e 581.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 30a: (2-(Azetidin-1-il)-4-cloro-3-(4-clorofenoxi)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol



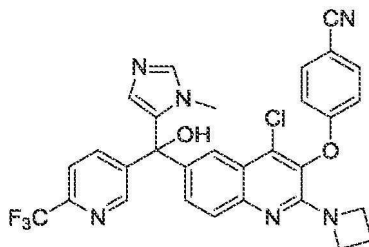
El compuesto del título se preparó usando 2-(azetidin-1-il)-6-bromo-4-cloro-3-(4-clorofenoxi)quinolina (Intermediario 9, paso d) y (1-metil-1-*H*-imidazo1-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (intermediario 2, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 3H), 6.91 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.11 (t, J = 7.58 Hz, 4H), 3.34 (br. s., 3H), 2.14 - 2.29 (m, 2H); MS m/e 601.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El ejemplo 30a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD-H, 2-propanol 20% *i*-propilamina) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 30b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 30c.

Ejemplo 30b: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.75 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.02, 8.08 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 2.02, 9.09 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.35 (br. s., 1H), 4.23 (t, J = 7.58 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.31 (quin, J = 7.45 Hz, 2H); MS m/e 601.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30c: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.75 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.77, 8.34 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 2.02, 8.59 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.34 (br. s., 1H), 4.23 (t, J = 7.58 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.31 (quin, J = 7.71 Hz, 2H); MS m/e 601.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31a: 4-((2-(Azetidin-1-il)-4-cloro-6-(hidroxi(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)quinolin-3-il)oxi)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó usando 4-((2-(azetidin-1-il)-6-bromo-4-cloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (Intermediario 10, paso e) y (1-metil-1-*H*-imidazo1-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (intermediario 2, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a excepto que el material de la cromatografía flash en columna se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO_3 acuosa saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.27, 8.84 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.58 Hz, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.23 (quin, J = 7.58 Hz, 2H); MS m/e 592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

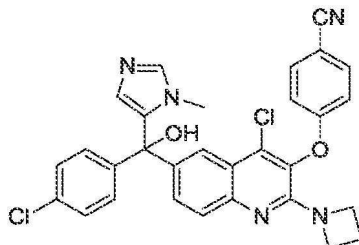
El ejemplo 31a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak AD, 2% *i*-propilamina en 20% Propanol-Heptano) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 31b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 31c.

Ejemplo 31b: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.75 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.77, 8.34 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.58 (dd, J = 2.27, 8.84 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.35 (br. s., 1H), 4.22 (t, J = 7.58 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.31 (quin, J = 7.71 Hz, 2H); MS m/e 592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31c: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.75 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.27, 8.34 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.58 (dd, J = 2.27, 8.84 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 6.34 (br. s., 1H), 4.22 (t, J = 7.58 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.31 (quin, J = 7.58 Hz, 2H); MS m/e

592.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 32a: 4-((2-(Azetidin-1-il)-4-cloro-6-((4-clorofenil)(hidroxil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)quinolin-3-il)oxi)benzonitrilo



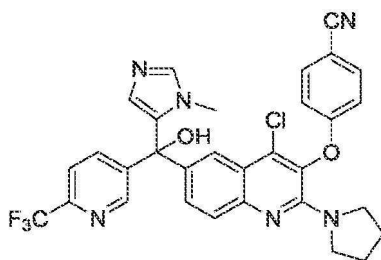
El compuesto del título se preparó usando 4-((2-(azetidin-1-il)-6-bromo-4-cloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (Intermediario 10, paso e) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a excepto que el material de la cromatografía flash en columna se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.90 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 2.27, 8.84 Hz, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.21 (t, *J* = 7.58 Hz, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.31 (quin, *J* = 7.58 Hz, 2H); MS *m/e* 557.1 [M+H]⁺.

El ejemplo 32a se purificó por HPLC quiral ((Daicel Chiralpak OD, 0,2% i-propilamina en 100% Acetonitrilo) para dar dos enantiómeros. El primer enantiómero de elución fue el Ejemplo 32b y el segundo enantiómero de elución fue el Ejemplo 32c.

Ejemplo 32b: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.63 (t, *J* = 7.83 Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.54 (quin, *J* = 7.71 Hz, 2H); MS *m/e* 557.3 [M+H]⁺.

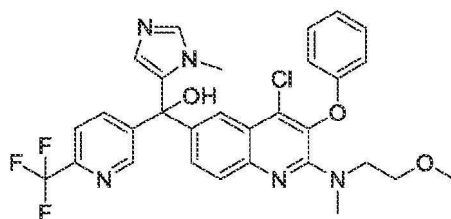
Ejemplo 32c: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.01 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.09 Hz, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.08 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.63 (t, *J* = 7.58 Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.54 (quin, *J* = 7.71 Hz, 2H); MS *m/e* 557.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: 4-((4-Cloro-6-(hidroxil(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il)oxi)benzonitrilo



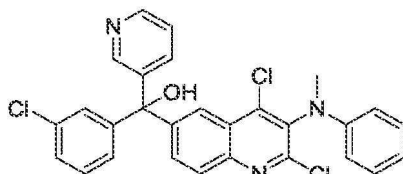
El compuesto del título se preparó usando 4-((6-bromo-4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (Intermediario 10, paso f) y y (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (intermediario 2, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3a excepto que el material de la cromatografía flash en columna se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 3.71 (br. s., 7H), 1.92 (br. s., 4H); MS *m/e* 606.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 34: (4-Cloro-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol•TFA



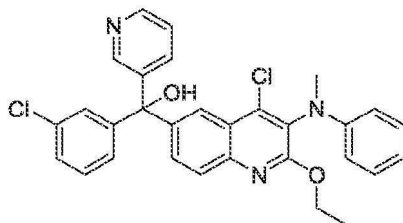
El compuesto del título se preparó usando (2,4-dicloro-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (Ejemplo 13) y 2-metoxi-N-metiletanamina (5 equivalentes) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona (Intermediario 5, paso c) y dietilamina, respectivamente, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, paso d. El material de la cromatografía flash en columna se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.03 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 2.27, 8.34$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.59, 12.63$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.04 - 7.12 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.24 (s, 3H); MS m/e 599.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35: (3-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-(metil(fenil)amino)quinolin-6-il)(piridin-3-il)metanol



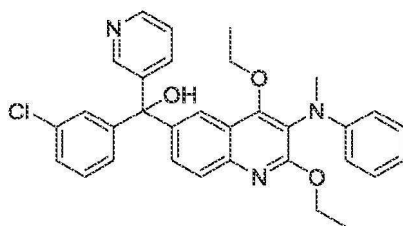
A una solución de 6-bromo-2,4-dicloro-N-metil-N-fenilquinolin-3-amina (85 mg, 0,22 mmol, Intermediario 11, paso i) y (3-clorofenil)(piridin-3-il)metanona (53 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78°C se añadió n-butilitio (1,6 M de solución en hexanos, 0,181 ml, 0,289 mmol) gota a gota y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución resultante se enfrió de nuevo a -78°C y se trató con (3-clorofenil)(piridin-3-il)metanona (53 mg, 0,25 mmol) y n-butilitio (1,6 M de solución en hexanos, 0,181 ml, 0,289 mmol) gota a gota y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución resultante se extinguió con agua y se diluyó con EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 30% EtOAc-Heptano), proporcionando el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, $J = 4.55$ Hz, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.13 (dd, $J = 2.02, 4.55$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.74 - 7.86 (m, 1H), 7.61 - 7.74 (m, 1H), 7.35 - 7.52 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.11 - 7.25 (m, 3H), 6.75 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H); MS m/e 521.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 36: (4-Cloro-2-etoxi-3-(metil(fenil)amino)quinolin-6-il)(3-clorofenil) (piridin-3-il)metanol•TFA



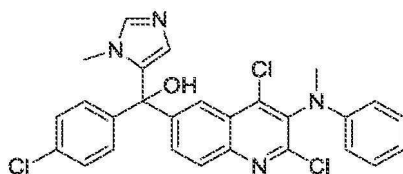
Se calentó una mezcla de (3-clorofenil)(2,4-dicloro-3-(metil(fenil)amino)quinolin-6-il)(piridin-3-il)metanol (15 mg, 0,029 mmol, Ejemplo 35) y etóxido de sodio (0,5 ml, 21 p% de solución en etanol) a 100°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.36 - 7.50 (m, 3H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 7.70$ Hz, 2H), 6.72 (t, $J = 7.21$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.07$ Hz, 2H), 4.35 - 4.49 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 6.97$ Hz, 3H); MS m/e 531.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 37: (3-Clorofenil)(2,4-dietoxi-3-(metil(fenil)amino)quinolin-6-il)(piridin-3-il)metanol



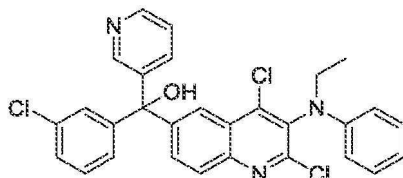
El compuesto se aisló como un producto adicional de la reacción del Ejemplo 36. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.31, 7.83 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.27, 8.84 Hz, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (td, J = 2.02, 4.29 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.07, 8.59 Hz, 3H), 6.68 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 6.91 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.07 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.07 Hz, 3H); MS m/e 540.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38: (4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-(metil(fenil)amino)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol



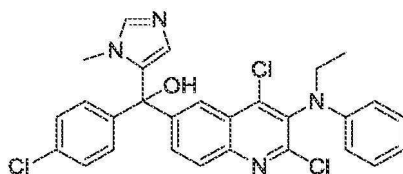
El compuesto del título se preparó usando 4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) en lugar de (3-clorofenil)(piridin-3-il)metanona de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 1.52, 13.64 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 1.77, 8.84 Hz, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 3.03, 8.59 Hz, 2H), 7.19 (td, J = 3.03, 7.83 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.77 (t, J = 7.07 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); MS m/e 524.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39: (3-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-(etil(fenil)amino)quinolin-6-il)(piridin-3-il)metanol



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2,4-dicloro-N-etil-N-fenilquinolin-3-amina (Intermediario 11, paso j) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-N-metil-N-fenilquinolin-3-amina (intermediario 11, paso i) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, J = 4.04 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 2.27 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 2.34, 8.97 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.26, 8.34 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 6.74 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 3.62 - 3.84 (m, 2H), 0.83 - 0.88 (m, 3H); MS m/e 535.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

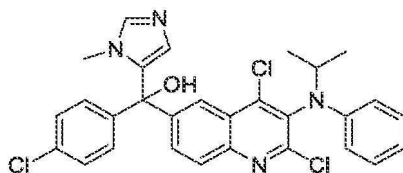
Ejemplo 40: (4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-(etil(fenil)amino)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol•TFA



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2,4-dicloro-N-etil-N-fenilquinolin-3-amina (Intermediario 11, paso j) y (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.24 (d, J = 10.61 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 1H), 7.73 (br. s., 1H),

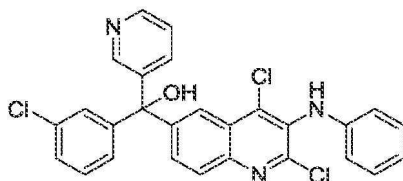
7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H); MS m/e 538.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: (4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-(isopropil(fenil)amino)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol•TFA



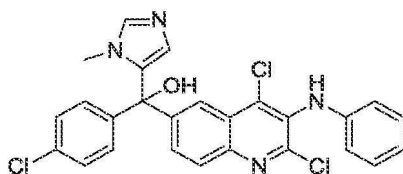
El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2,4-dicloro-N-isopropil-N-fenilquinolin-3-amina (Intermediario 11, paso k) y (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 1.96, 12.23$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 2.45, 9.05$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 2.08, 8.93, 14.18$ Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.51 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.17 (ddd, $J = 3.55, 7.34, 8.68$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 1.22, 5.62$ Hz, 1H), 6.70 - 6.79 (m, 1H), 6.52 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 4.34 (dt, $J = 6.30, 12.84$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.31 (dd, $J = 1.22, 6.11$ Hz, 3H), 1.15-1.19 (m, 3H); MS m/e 552.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: (3-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-(fenilamino)quinolin-6-il)(piridin-3-il)metanol•TFA



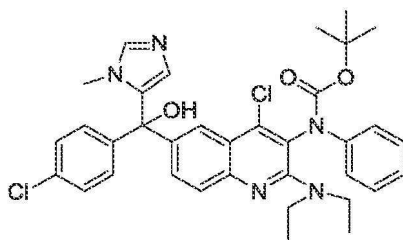
El compuesto del título se preparó usando terc-butil (6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)(fenil)carbamato (Intermediario 11, paso e) en lugar de 6-bromo-2,4-dicloro-N-metil-N-fenilquinolin-3-amina (Intermediario 11, paso i) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 excepto que el producto de la reacción se trató con ácido trifluoroacético (2,5 ml, 10% de solución en DCM) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y a 60° C durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, $J = 4.89$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.65 - 7.75 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 3H), 7.25 (dd, $J = 3.06, 6.48$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.82$ Hz, 2H), 6.78 (t, $J = 7.21$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.82$ Hz, 2H); MS m/e 506.8.

Ejemplo 43: (4-Clorofenil)(2,4-dicloro-3-(fenilamino)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol•TFA



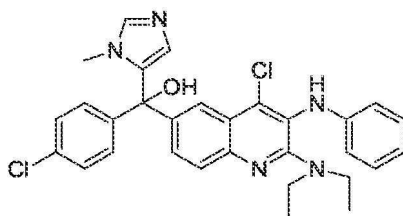
El compuesto del título se preparó usando terc-butil (6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)(fenil)carbamato (Intermediario 11, paso e) y (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 excepto que el producto de la reacción se disolvió en DCM (1 ml), tratado con ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó a 50° C durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 - 9.14 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.63 - 7.75 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 6.99 (br. s., 1H), 6.79 (t, $J = 7.33$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.08$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H); MS m/e 510.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: terc-Butil (4-cloro-6-((4-clorofenil)(hidroxil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-(dietilamino)quinolin-3-il)(fenil)carbamato•TFA



El compuesto del título se preparó usando terc-butil (6-bromo-4-cloro-2-(dietilamino)quinolin-3-il)(fenil)carbamato (Intermediario 11, paso 1) y (4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (Intermediario 1, paso b) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35 excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.73 (dd, $J = 1.71, 8.80$ Hz, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 4H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 2H), 7.09 - 7.19 (m, 3H), 6.99 - 7.09 (m, 1H), 3.65 (td, $J = 7.34, 13.82$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.12 - 3.21 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.83 - 0.92 (m, 6H); MS m/e 647.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

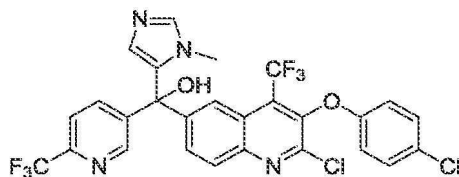
Ejemplo 45: (4-Cloro-2-(dietilamino)-3-(fenilamino)quinolin-6-il)(4-clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol•TFA



A una solución de terc-Butil (4-cloro-6-((4-clorofenil)(hidroxil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-(dietilamino)quinolin-3-il)(fenil)carbamato•TFA (25 mg, 0,039 mmol, Ejemplo 44) en DCM (1,2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó a 50° C durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.41 - 7.55 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.58$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (t, $J = 7.21$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.07$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 1.02 (t, $J = 6.85$ Hz, 6H); MS m/e 548.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 46

(2-Cloro-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol



El compuesto del título se preparó usando 6-bromo-2-cloro-3-(4-clorofenoxi)-4-(trifluorometil)quinolina (Intermediario 7, paso d) y (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (Intermediario 2, paso c) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa con agua/acetonitrilo/0,1% de TFA para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de NaHCO_3 saturada. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.78 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J = 1.83$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 2.20, 8.31$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.83, 8.93$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 9.05$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 9.05$ Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.49 (s, 3H); MS m/e 614.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

DATOS BIOLOGICOS IN VITRO

Ensayo ThermoFluor®

El ThermoFluor® es un ensayo basado en fluorescencia que estima las afinidades de enlace de ligandos midiendo el efecto de un ligando en la estabilidad térmica de la proteína (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., y Salemme, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40, y Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., y Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258-66). Este enfoque es aplicable a una amplia variedad de sistemas, y riguroso en la interpretación teórica a través de la cuantificación de las constantes de enlace de equilibrio (K_D).

En un experimento ThermoFluor® en el que la estabilidad de las proteínas se estabiliza a medida que la temperatura se aumenta constantemente, un ligando de enlace de equilibrio provoca que el punto medio, de una transición de despliegue (T_m) tenga lugar a una temperatura más alta. El cambio en el punto de fusión descrito como ΔT_m es proporcional a la concentración y afinidad del ligando. La potencia del compuesto puede compararse como un orden de clasificación de o valores de ΔT_m a una concentración de compuesto individual o en términos de valores de K_D , estimados a partir de las curvas de respuesta de concentración.

Construido del Ensayo de ThermoFluor® de RORyt

Para el constructo de RORyt usado en el ensayo de ThermoFluor®, la numeración para las secuencias de nucleótidos se basó en la secuencia de referencia para RORyt humano, variante de transcripción 2, NCBI Entrada: M_001001523.1 (SEQ ID NO:1). Nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO:2) codificando para el dominio de enlace de ligandos de RORyt humano de tipo salvaje (RORyt LBD) se clonaron en el vector pHIS1, un vector de expresión de *e.coli* de pET modificado (Accelagen, San Diego), que contenía un His-tag N-terminal en marco y un sitio de escisión de proteasa Turbo TEV (ENLYFQG, SEQ ID NO:3) secuencia arriba de la secuencia del inserto clonado. La secuencia de aminoácidos para el constructo de RORyt usada en el ensayo ThermoFluor® se muestra como SEQ ID NO:4.

Los experimentos ThermoFluor® se llevaron a cabo usando instrumentos propiedad de Janssen Research and Discovery, L.L.C. a través de su adquisición de 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. Se usó 1,8-ANS (Invitrogen) como un tinte fluorescente. Las soluciones proteína y compuesto se dispensan en microplacas de PCR de polietileno de 384 pocillos negras (Abgene) y superpuestas con aceite de silicona (1 μ l, Fluka, tipo DC 200) para evitar la evaporación.

Las placas de ensayo con código de barras se cargan robóticamente en un bloque térmico tipo PCT termostáticamente controlado y se calientan después a una tasa de incremento típica de 1°C/min para todos los experimentos. La fluorescencia se midió por iluminación continua con luz UV (Hamamatsu LC6) suministrada a través de fibra óptica y filtrada a través de un filtro de paso de banda (380-400 nm; >6 OD corte). La emisión de fluorescencia de la placa de 384 completa se detectó midiendo la intensidad de luz usando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific) filtrada para detectar 500 ± 25 nm, resultando en lecturas simultáneas e independientes de los 384 pocillos. Las imágenes se recolectaron a cada temperatura, y la suma de intensidad de píxeles en un área dada de la placa de ensayo se registro frente a la temperatura. Los pocillos de referencia contenían RORyt sin compuestos, y las condiciones de ensayo fueron como sigue:

0.065 mg/ml RORyt
60 mM 1,8-y
100 mM Hepes, pH 7.0
10 mM NaCl
2.5 mM GSH
0.002% Tween-20

Los compuestos del proyecto se dispusieron en una placa madre pre-dosificada (Greiner Bio-one) en la que los compuestos se diluyen en serie en 100% de DMSO por 1:2 desde una concentración alta de 10 mM sobre 12 columnas dentro de una serie (columna 12 es un pocillo de referencia que contiene, DMSO, sin compuesto). Los compuestos se dispensan robóticamente directamente en las placas de ensayo (1x = 46 nl) usando un instrumento de manejo de líquidos capilar Hummingbird (Digilab). Tras la dispensación del compuesto, se añadió proteína y tinte en tampón para lograr el volumen de ensayo final de 3 μ l, seguido por 1 μ l de aceite de silicona.

La afinidad de enlace se estimó como se describe anteriormente (Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., y Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. *Biochemistry* 44, 5258-66) usando los siguientes parámetros termodinámicos de despliegue de proteínas:

T_m de RORyt de referencia: 47,8° C.

$$\Delta H_{(T_m)} = 115 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta C_{p(T_m)} = 3 \text{ kcal/mol}$$

5

DATOS BIOLOGICOS BASADOS EN CELULAS

Ensayo de Informador de RORYt

10

Se uso un ensayo de informador para probar la actividad funcional de los compuestos moduladores de RORYt en la activación transcripcional conducida por el RORYt LBD. Las células usadas en el ensayo se co-transfectaron con dos constructos. El primer constructo, pBIND-RORYt LBD, contenía el RORYt LBD humano de tipo salvaje fusionado con el dominio de enlace a ADN de la proteína GAL4. El segundo constructo, pGL4.31 (Promega Cat N° C935A), contenía múltiples elementos de ADN sensibles a GAL4 secuencia arriba de la luciferasa de luciérnaga. Para generar un control de fondo, las células se co-transfectaron de manera similar con dos constructos, pero en el primer constructo el motivo de aminoácidos AF2 en el RORYt LBD se cambió de LYKELF (SEQ ID NO:5) a LFKELF (SEQ ID NO:6). La mutación AF2 ha demostrado evitar el enlace del co-activador para el RORYt LBD, evitando así la transcripción de la luciferasa de luciérnaga. El constructo mutante se denominó pBIND-RORYt-AF2.

15

20

Para los constructos de RORYt usados en el ensayo de informador, la numeración para las secuencias de polinucleótidos también se basó en la secuencia de referencia para RORYt humano, variante de transcripción 2, Entrada NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1). Para el constructo RORYt LBD humano de tipo salvaje, pBIND-RORYt LBD, nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO:2) que codifican para RORYt LBD humano de tipo salvaje se clonaron en sitios EcoRI y NotI en el vector pBIND (Promega cat. No E245A). El vector pBIND contiene el Dominio de Enlace de ADN GAL4 (GAL4 DBD) y el gen de luciferasa de renilla bajo control de promotor SV40. La expresión de la luciferasa de renilla sirve como un control para la eficiencia de la transfección y la viabilidad celular. Para el constructo de control de fondo, pBIND-RORYt-AF2, se mutó el dominio AF2 de RORYt LBD usando el Sistema de Mutagénesis Dirigida al sitio Quik Change II (Stratagene Cat. N° 200519). La secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de RORYt LBD con el dominio de AF2 mutado se muestra en la SEQ ID NO:7. Las secuencias de aminoácidos para RORYt LBD y RORYt LBD de tipo salvaje con el dominio AF2 mutado se muestran como las SEQ ID NO:8 y SEQ ID NO:9, respectivamente.

25

30

35

40

45

El ensayo de informador se realizó transfectando transitoriamente células HEK293T con 5 µg de pBIND-RORYt LBD o pBIND-RORYt LBD-AF2 y 5 µg de pGL4.31 (Promega Cat N° C935A) usando Eugene 6 (Invitrogen Cat N° E2691) a una proporción 1:6 de ADN: Eugene 6 en un matraz T-75 en el que las células eran al menos un 80% confluentes. Veinticuatro horas tras la transfección en masa, las células se colocaron en placas en placas de 96 pocillos a 50.000 células/pocillo en DMEM libre de rojo fenol que contenía 5% de FCS Reducido en Lípidos y Pen/Strep. Seis horas después de la colocación en placas, las células se trataron con compuestos durante 24 horas. Se retiró el medio y las células se lisaron con 50 µl de Tampón de Lisis 1xGlo (Promega). Se añadió entonces Reactivo de Luciferasa Glo Doble (50 µl/pocillo) y se leyó la luminiscencia de luciferasa de de luciérnaga en un Envision después de una incubación de diez minutos. Finalmente, se añadió reactivo Stop and Glo (50 µl/pocillo) y la luminiscencia de luciferasa de renilla se leyó en un Envision después de una incubación de diez minutos. Para calcular el efecto de los compuestos de la actividad de RORYt, se determinó la proporción de luciferasa de luciérnaga a renilla y se trazó frente a la concentración de compuesto. Los compuestos agonistas aumentan la expresión de luciferasa conducida por RORYt, y los compuestos antagonistas o agonistas inversos disminuyen la expresión de luciferasa.

Ensayo Th17 Humano

50

El ensayo Th17 humanos prueba el efecto de los compuestos moduladores de RORYt en la producción de IL-17 por células CD4 T bajo condiciones que favorecen la diferenciación de Th17.

55

60

65

Se aislaron células CD4⁺ T totales de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos usando un kit de aislamiento de células CD4⁺ T II, siguiendo las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Las células se resuspendieron en un medio de RPMI-1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal, penicilina, estreptomycin, glutamato y β-mercaptoetanol y se añadieron a placas de 96 pocillos a 1,5x10⁵ por 100 µl por pocillo. Se añadieron 50 µl de compuesto a concentraciones tituladas en DMSO- en cada pocillo a una concentración de DMSO final de 0,22%. Las células se incubaron durante 1 hora, después de añadieron 50 µl de medio de diferenciación de células Th17 a cada pocillo. Las concentraciones finales de anticuerpos y citoquinas (R&D Systems) en medio de diferenciación fueron 3x10⁶/ml de microesferas anti-CD3/CD28 (preparadas usando kit de activación/expansión de células T humanas Miltenyi Biotec), 10 mg/ml de anti-IL4, 10 mg/ml de anti-IFNγ, 10 ng/ml de IL1β, 10 ng/ml de IL23, 50 ng/ml de IL6, 3 ng/ml de TGFβ y 20 U/ml de IL2. Las células se cultivaron a 37° C y 5% de CO₂ durante 3 días. Se recolectaron los sobrenadantes y la IL-17 acumulada en el cultivo se midió usando Placa de Citoquinas MULTI-SPOT® siguiendo las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). La placa se leyó usando Sector Imager 6000, y la concentración de IL-17 se extrapoló a partir de la curva estándar. Los IC50 se

ES 2 619 610 T3

determinaron por GraphPad.

Tabla 1

Ejemplo	Ensayo ThermoFluor®, Kd μ M	Ensayo de Informador de RORyt, IC ₅₀ μ M	Ensayo de Informador de RORyt, % de inhibición @ 6 μ M	Ensayo Th17 Humano, IC ₅₀ μ M
1	0.11	0.67	86	ND
2a	0.084	0.41	88	0.61
2b	0.48	0.37	92	0.66
2c	0.041	0.26, ~ 0.4	92	0.21
3a	0.059	0.12	96	0.2
3b	0.32	1.4	77	ND
3c	0.017	0.16	104	0.12
4	0.014	0.67, ~0.5	92	ND
5a	0.012	~ 0.1	104	0.13
5b	0.012	0.039	98	0.085
5c	0.026	0.028	104	0.11
6a	0.051	0.085	102	0.096
6b	0.0083	0.081	93	0.05
6c	0.17	0.27	88	0.21
7	0.034	0.072	91	0.11
8	0.0072	0.016	95	0.048
9a	0.033	~ 0.3	97	ND
9b	0.081	0.22	81	0.32
9c	0.008	0.066	84	0.092
10a	0.0085	0.087	95	0.093, ~1
10b	0.0034	0.092	97	0.078
10c	0.039	0.27	103	0.095
11	ND	ND	ND	ND
12	ND	ND	ND	ND
13	ND	ND	ND	ND
14a	0.022	~6	55	ND
14b	0.034	1.1, ~ 0.7, ~2, ~ 1	69	ND
14c	0.01	>6	18	ND
15a	0.15	0.75	83	ND
15b	0.3	~2	86	ND
15c	0.033	~ 0.7	82	ND
16	0.031	0.36	94	0.1
17	0.0041	0.15	99	0.11
18	1.7	2.1	88	ND

ES 2 619 610 T3

(continuación)

	Ejemplo	Ensayo ThermoFluor®, Kd μ M	Ensayo de Informador de ROR γ t, IC ₅₀ μ M	Ensayo de Informador de ROR γ t, % de inhibición @ 6 μ M	Ensayo Th17 Humano, IC ₅₀ μ M
5	19	0.032	0.41	85	0.17
	20	0.0057	0.11	97	0.04
10	21	ND	~ 2, ~ 4	80	ND
	22a	ND	~6	55	ND
	22b	0.0029	~6, >6	48	ND
	22c	0.097	0.68	88	ND
15	23	0.026	1.2, ~0.7, ~ 2	80	ND
	24	0.0042	~ 6, >6, ~ 5	55	ND
	25a	0.061	0.56	75	ND
20	25b	0.08	0.25	92	0.44
	25c	0.02	~ 2, ~ 1	67	ND
	26	0.1	0.36	89	0.51
	27a	0.075	0.21	89	0.18
25	27b	0.014	0.01	92	0.051
	27c	1.4	0.095	89	0.49
	28	0.072	0.11	99	0.12
	29	0.17	0.47	93	ND
30	30a	0.0018	0.14	93	ND
	30b	0.0089	0.031	103	0.064
	30c	0.00053	0.058	97	0.02
35	31a	0.0036	0.088	90	ND
	31b	0.014	0.018	99	~ 0.1
	31c	0.00072	0.19	96	0.017
	32a	0.0069	0.072	102	ND
40	32b	0.032	0.12	101	0.11
	32c	0.0033	0.066	101	0.056
	33	0.066	0.28	99	0.088
	34	0.018	0.25	95	ND
45	35	0.023	~ 0.1	92	~1
	36	0.032	0.089	89	0.16
	37	5.7	ND	ND	ND
50	38	0.035	0.52, ~ 1	85	ND
	39	0.82	0.17	58	>6
	40	0.79	0.49	74	ND
	41	0.43	~1	91	ND
55	42	0.037	0.92	110	ND
	43	0.11	0.88	97	ND
	44	0.71	~2	62	ND
	45	0.27	0.81	91	ND
60	46	ND	>6	39	ND

Todos los datos mostrados en la Tabla 1 es o el valor de un punto de datos o la media de más de un punto de datos. En casos en los que se muestra más de un valor en la celda de la tabla, los valores con índices como ~, > o < mostrados en el lado derecho de la celda de la tabla no podrían incluirse en el cálculo medio para el valor

mostrado en el lado izquierdo de la celda de la tabla.

5 Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la puesta en práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como entran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes y sus equivalentes.

Todos los documentos citados en la presente se incorporan por referencia.

10 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> JANSSEN PHARMACEUTICA NV

15 <120> MODULADORES DE QUINOLINO ENLAZADOS POR HETEROARILO DE RORyt

<130> Referencia del Expediente de Solicitud

<140> PRD3275

20 <141> 2013-10-15

<160> 9

<170> PatentIn versión 3.5

25 <210> 1

<211> 3054

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <400> 1

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 619 610 T3

	agagagctag	gtgcagagct	tcaggctgag	gcgctgctga	gagggcctcg	ccccgcctct	60
	gccgccagct	gcaccccact	cctggaccac	cccctgctga	gaaggacagg	gagccaaggc	120
5	cggcagagcc	aaggctcagt	catgagaaca	caaattgaag	tgatcccttg	caaaatctgt	180
	ggggacaagt	cgtctgggat	ccactacggg	gttatcacct	gtgaggggtg	caagggcttc	240
10	ttccgccgga	gccagcgctg	taacgcggcc	tactcctgca	cccgtcagca	gaactgcccc	300
	atcgaccgca	ccagccgaaa	ccgatgccag	cactgccgcc	tgcagaaatg	cctggcgctg	360
15	ggcatgtccc	gagatgctgt	caagttcggc	cgcatgtcca	agaagcagag	ggacagcctg	420
	catgcagaag	tgcagaaaca	gctgcagcag	cggcaacagc	agcaacagga	accagtggtc	480
	aagaccctc	cagcaggggc	ccaaggagca	gataccctca	cctacacctt	ggggctccca	540
20	gacgggcagc	tgcccctggg	ctcctcgct	gacctgcctg	aggcttctgc	ctgtccccct	600
	ggcctcctga	aagcctcagg	ctctggggcc	tcatattcca	acaacttggc	caaggcaggg	660
25	ctcaatgggg	cctcatgcca	ccttgaatac	agccctgagc	ggggcaaggc	tgagggcaga	720
	gagagcttct	atagcacagg	cagccagctg	accctgacc	gatgtggact	tcgttttgag	780
	gaacacaggc	atcctgggct	tggggaactg	ggacagggcc	cagacagcta	cggcagcccc	840
30	agtttccgca	gcacaccgga	ggcacctat	gcctccctga	cagagataga	gcacctgggtg	900
	cagagcgtct	gcaagtccta	cagggagaca	tgccagctgc	ggctggagga	cctgctgcgg	960
35	cagcgctcca	acatcttctc	ccgggaggaa	gtgactggct	accagaggaa	gtccatgtgg	1020
	gagatgtggg	aacggtgtgc	ccaccacctc	accgaggcca	ttcagtacgt	ggtggagttc	1080
40	gccaagaggc	tctcaggctt	tatggagctc	tgccagaatg	accagattgt	gcttctcaaa	1140
	gcaggagcaa	tggaagtgg	gctggttagg	atgtgccggg	cctacaatgc	tgacaaccgc	1200
45	acggtctttt	ttgaaggcaa	atacggtggc	atggagctgt	tccgagcctt	gggctgcagc	1260
50							
55							
60							
65							

ES 2 619 610 T3

	gagctcatca gctccatctt tgactttctcc cactccctaa gtgccttgca cttttccgag	1320
	gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcatcaatg cccatcggcc agggctccaa	1380
5	gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc	1440
	tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc	1500
10	ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttcacagc acctccaccc catcgtggtc	1560
	caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg	1620
	gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgccctc ccctatggcc tgctggccca	1680
15	cctccctgga ccccggtcca ccctcacct tttcctttcc catgaaccct ggagggtggt	1740
	ccccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgcggctgg ctttctgtca gcaggccggc	1800
20	ctggcagtg gacaatcgcc agagggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct	1860
	ttgacctgtc tcatttccca tattccttca caccagctt ctggaaggca tggggtggct	1920
	gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aaacaggggc atccagggtc	1980
25	ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa	2040
	atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctccagagact	2100
30	ggcagtgaga gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct	2160
	ctgccttcct cccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctacccttta cctggggtct	2220
35	aacccaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggg	2280
	tgtgggacta ggggtacaatg aaggccaaga gcatctcaga catagagtta aaactcaaac	2340
40	ctcttatgtg cactttaaag atagacttta ggggctggca caaatctgat cagagacaca	2400
	tatccataca caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac	2460
	atgaacctga cacaatctct ctatccttg aggccacagc ttggaggagc cttagaggcct	2520
45	caggggaaag tcccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatggtgc tccagtccac	2580
	tgatcttggg tctggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag	2640
50	aagaccaag agaagcagaa gtgcctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct	2700
	ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttggt gtggagaag aagcagatgt	2760
55	gatcacatca ccccgtcatt gggcacccgt gactccagca tggaggacac caggagcag	2820
	ggcctgggccc tggtttcccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca	2880
	gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg	2940
60	ttgggggtgg gatttgtgtc tctaagggga cgggttcac tgagtaaaca taaaccccaa	3000
	cttgtgcat tctttataaa atgattttta aggcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	3054

65

ES 2 619 610 T3

	<210> 2	
	<211> 786	
	<212> ADN	
5	<213> Homo sapiens	
	<400> 2	
10	agcacaccgg aggcacccta tgccctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc	60
	tgcaagtcct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgtctc	120
	aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg	180
15	gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tgggtggagt cgccaagagg	240
	ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca	300
20	atggaagtgg tgctggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt	360
	tttgaaggca aatacggtag catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc	420
	agctccatct ttgactttct ccaactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt	480
25	gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggctcca agagaaaagg	540
	aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact	600
30	catcgccaaa gcatcctggc aaagctgcc cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc	660
	cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct	720
35	ttccctccac tctacaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc	780
	aagtga	786
40	<210> 3	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Sitio de escisión de la proteasa TurboTEV	
	<400> 3	
50	Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly	
	1 5	
55	<210> 4	
	<211> 283	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Constructo usado en el ensayo Thermofluor	
	<400> 4	
65		

ES 2 619 610 T3

Met Ala His His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr
1 5 10 15

5

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 619 610 T3

	20							25					30				
5	Thr	Glu	Ile	Glu	His	Leu	Val	Gln	Ser	Val	Cys	Lys	Ser	Tyr	Arg	Glu	
			35					40					45				
10	Thr	Cys	Gln	Leu	Arg	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Arg	Gln	Arg	Ser	Asn	Ile	
		50					55					60					
15	Phe	Ser	Arg	Glu	Glu	Val	Thr	Gly	Tyr	Gln	Arg	Lys	Ser	Met	Trp	Glu	
	65					70					75					80	
20	Met	Trp	Glu	Arg	Cys	Ala	His	His	Leu	Thr	Glu	Ala	Ile	Gln	Tyr	Val	
					85					90					95		
25	Val	Glu	Phe	Ala	Lys	Arg	Leu	Ser	Gly	Phe	Met	Glu	Leu	Cys	Gln	Asn	
				100					105					110			
30	Asp	Gln	Ile	Val	Leu	Leu	Lys	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Val	Val	Leu	Val	
			115					120					125				
35	Arg	Met	Cys	Arg	Ala	Tyr	Asn	Ala	Asp	Asn	Arg	Thr	Val	Phe	Phe	Glu	
		130					135					140					
40	Gly	Lys	Tyr	Gly	Gly	Met	Glu	Leu	Phe	Arg	Ala	Leu	Gly	Cys	Ser	Glu	
	145					150					155					160	
45	Leu	Ile	Ser	Ser	Ile	Phe	Asp	Phe	Ser	His	Ser	Leu	Ser	Ala	Leu	His	
					165					170					175		
50	Phe	Ser	Glu	Asp	Glu	Ile	Ala	Leu	Tyr	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Asn	
				180					185					190			
55	Ala	His	Arg	Pro	Gly	Leu	Gln	Glu	Lys	Arg	Lys	Val	Glu	Gln	Leu	Gln	
			195					200					205				
60	Tyr	Asn	Leu	Glu	Leu	Ala	Phe	His	His	His	Leu	Cys	Lys	Thr	His	Arg	
		210					215					220					
65	Gln	Ser	Ile	Leu	Ala	Lys	Leu	Pro	Pro	Lys	Gly	Lys	Leu	Arg	Ser	Leu	
	225					230					235					240	
70	Cys	Ser	Gln	His	Val	Glu	Arg	Leu	Gln	Ile	Phe	Gln	His	Leu	His	Pro	
					245					250					255		
75	Ile	Val	Val	Gln	Ala	Ala	Phe	Pro	Pro	Leu	Tyr	Lys	Glu	Leu	Phe	Ser	
				260				265						270			

ES 2 619 610 T3

Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys
275 280

5

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 5

Leu Tyr Lys Glu Leu Phe
1 5

15

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20

<220>
<223> dominio de AF2 mutado

25

<400> 6

Leu Phe Lys Glu Leu Phe
1 5

30

<210> 7
<211> 786
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35

<220>
<223> LBD con dominio de AF2 mutado

40

<400> 7

45

50

55

60

65

ES 2 619 610 T3

	agcacaccgg aggcacccta tgccctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc	60
	tgcaagtcct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgtccc	120
5	aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg	180
	gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tgggtggagt cccaagagg	240
10	ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca	300
	atggaagtgg tgctgggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt	360
	tttgaaggca aatacgggtg catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc	420
15	agctccatct ttgacttctc ccactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt	480
	gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggtcca agagaaaagg	540
20	aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact	600
	catcgccaaa gcacccctggc aaagctgcc cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc	660
25	cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccacgtggt ccaagccgct	720
	ttccctccac tcttcaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc	780
30	aagtga	786

<210> 8

<211> 261

<212> PRT

35 <213> Homo sapiens

<400> 8

40

45

50

55

60

65

ES 2 619 610 T3

	Ser	Thr	Pro	Glu	Ala	Pro	Tyr	Ala	Ser	Leu	Thr	Glu	Ile	Glu	His	Leu	
	1				5					10					15		
5	Val	Gln	Ser	Val	Cys	Lys	Ser	Tyr	Arg	Glu	Thr	Cys	Gln	Leu	Arg	Leu	
				20					25					30			
10	Glu	Asp	Leu	Leu	Arg	Gln	Arg	Ser	Asn	Ile	Phe	Ser	Arg	Glu	Glu	Val	
			35					40					45				
15	Thr	Gly	Tyr	Gln	Arg	Lys	Ser	Met	Trp	Glu	Met	Trp	Glu	Arg	Cys	Ala	
		50					55					60					
20	His	His	Leu	Thr	Glu	Ala	Ile	Gln	Tyr	Val	Val	Glu	Phe	Ala	Lys	Arg	
	65					70					75					80	
25	Leu	Ser	Gly	Phe	Met	Glu	Leu	Cys	Gln	Asn	Asp	Gln	Ile	Val	Leu	Leu	
					85					90					95		
30	Lys	Ala	Gly	Ala	Met	Glu	Val	Val	Leu	Val	Arg	Met	Cys	Arg	Ala	Tyr	
				100					105					110			
35	Asn	Ala	Asp	Asn	Arg	Thr	Val	Phe	Phe	Glu	Gly	Lys	Tyr	Gly	Gly	Met	
			115					120					125				
40	Glu	Leu	Phe	Arg	Ala	Leu	Gly	Cys	Ser	Glu	Leu	Ile	Ser	Ser	Ile	Phe	
		130					135					140					
45	Asp	Phe	Ser	His	Ser	Leu	Ser	Ala	Leu	His	Phe	Ser	Glu	Asp	Glu	Ile	
	145					150					155					160	
50	Ala	Leu	Tyr	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Asn	Ala	His	Arg	Pro	Gly	Leu	
					165					170					175		
55	Gln	Glu	Lys	Arg	Lys	Val	Glu	Gln	Leu	Gln	Tyr	Asn	Leu	Glu	Leu	Ala	
				180					185					190			
60	Phe	His	His	His	Leu	Cys	Lys	Thr	His	Arg	Gln	Ser	Ile	Leu	Ala	Lys	
			195					200					205				
65																	

ES 2 619 610 T3

	Leu	Pro	Pro	Lys	Gly	Lys	Leu	Arg	Ser	Leu	Cys	Ser	Gln	His	Val	Glu
	210						215					220				
5	Arg	Leu	Gln	Ile	Phe	Gln	His	Leu	His	Pro	Ile	Val	Val	Gln	Ala	Ala
	225					230					235					240
10	Phe	Pro	Pro	Leu	Tyr	Lys	Glu	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Thr	Glu	Ser	Pro
					245					250					255	
15	Val	Gly	Leu	Ser	Lys											
				260												
	<210> 9															
	<211> 261															
20	<212> PRT															
	<213> Secuencia Artificial															
	<220>															
	<223> LBD con dominio de AF2 mutado															
25	<400> 9															
30																
35																
40																
45																
50																
55																
60																
65																

ES 2 619 610 T3

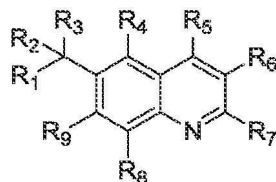
	Ser	Thr	Pro	Glu	Ala	Pro	Tyr	Ala	Ser	Leu	Thr	Glu	Ile	Glu	His	Leu	
	1				5					10					15		
5	Val	Gln	Ser	Val	Cys	Lys	Ser	Tyr	Arg	Glu	Thr	Cys	Gln	Leu	Arg	Leu	
				20					25					30			
10	Glu	Asp	Leu	Leu	Arg	Gln	Arg	Ser	Asn	Ile	Phe	Ser	Arg	Glu	Glu	Val	
			35					40					45				
15	Thr	Gly	Tyr	Gln	Arg	Lys	Ser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

ES 2 619 610 T3

	145				150					155					160	
5	Ala	Leu	Tyr	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Asn	Ala	His	Arg	Pro	Gly	Leu
					165					170					175	
10	Gln	Glu	Lys	Arg	Lys	Val	Glu	Gln	Leu	Gln	Tyr	Asn	Leu	Glu	Leu	Ala
				180					185					190		
15	Phe	His	His	His	Leu	Cys	Lys	Thr	His	Arg	Gln	Ser	Ile	Leu	Ala	Lys
			195					200					205			
20	Leu	Pro	Pro	Lys	Gly	Lys	Leu	Arg	Ser	Leu	Cys	Ser	Gln	His	Val	Glu
		210					215					220				
25	Arg	Leu	Gln	Ile	Phe	Gln	His	Leu	His	Pro	Ile	Val	Val	Gln	Ala	Ala
	225					230					235					240
30	Phe	Pro	Pro	Leu	Phe	Lys	Glu	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Thr	Glu	Ser	Pro
					245					250					255	
35	Val	Gly	Leu	Ser	Lys											
				260												
40																
45																
50																
55																
60																
65																

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I



Formula I

donde:

R^1 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, furanilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o quinolinilo; donde dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolinilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C(1-4)$, $C(O)NH_2$, alquilo $C(O)NHC(1-2)$, $C(O)N(\text{alquilo } C(1-2))_2$, alquilo $NHC(O)C(1-4)$, alquilo $NHSO_2C(1-4)$, alquilo $C(1-4)$, CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-CN$, alquilo $OC(1-4)$, $N(\text{alquilo } C(1-4))_2$, $-(CH_2)_3OCH_3$, alquilo $SC(1-4)$, OH , CO_2H , alquilo $CO_2C(1-4)$, $C(OCF_3)$, SO_2CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , alquilo $SO_2NHC(1-2)$, alquilo $SO_2N(C(1-2))_2$, $C(O)NHSO_2CH_3$, o OCH_2OCH_3 ; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de Cl , alquilo $C(1-2)$, SCH_3 , alquilo $OC(1-2)$, CF_3 , $-CN$, y F ; y donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de O_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, alquilo $OC(1-2)$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , y alquilo $C(1-2)$; y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C(1-2)$; y dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo $C(O)NHC(1-2)$, $C(O)N(\text{alquilo } C(1-2))_2$, alquilo $NHC(O)C(1-4)$, alquilo $NHSO_2C(1-4)$, $C(OCF_3)$, SO_2CF_3 , alquilo $SC_2NHC(1-2)$, $SO_2N(\text{alquilo } C(1-2))_2$, $C(O)NHSO_2CH_3$, SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, alquilo $OC(1-4)$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ (incluyendo $-(CH_2)_3OCH_3$), alquilo $SC(1-4)$, CF_3 , F , Cl , y alquilo $C(1-4)$;

R^2 es triazolilo, piridilo, piridil-N-óxido, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetilpiperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, $NC(1-3)$ alquil-piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, pirazinilo, 1-(3-metoxipropil)-imidazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o imidazolilo; donde dicho imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo $C(1-2)$, SCH_3 , alquilo $OC(1-2)$, CF_3 , $-CN$, F , y Cl ; y dichos piridilo, piridil-N-óxido, pirimidinilo, piridazilo y pirazinilo, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, alquilo $OC(1-2)$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , o alquilo $C(1-2)$; y dichos triazolilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $-CN$, alquilo $OC(1-2)$, $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , y alquilo $C(1-2)$; y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C(1-2)$; y dicho pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos CH_3 ;

R^3 es H , OH , OCH_3 , o NH_2 ;

R^4 es H , o F ;

R^5 es H , Cl , $-CN$, CF_3 , alquilo $SC(1-4)$, alquilo $OC(1-4)$, OH , alquilo $C(1-4)$, $N(CH_3)OCH_3$, $NH(\text{alquilo } C(1-4))$, $N(\text{alquilo } C(1-4))_2$, o 4-hidroxi-piperidinilo;

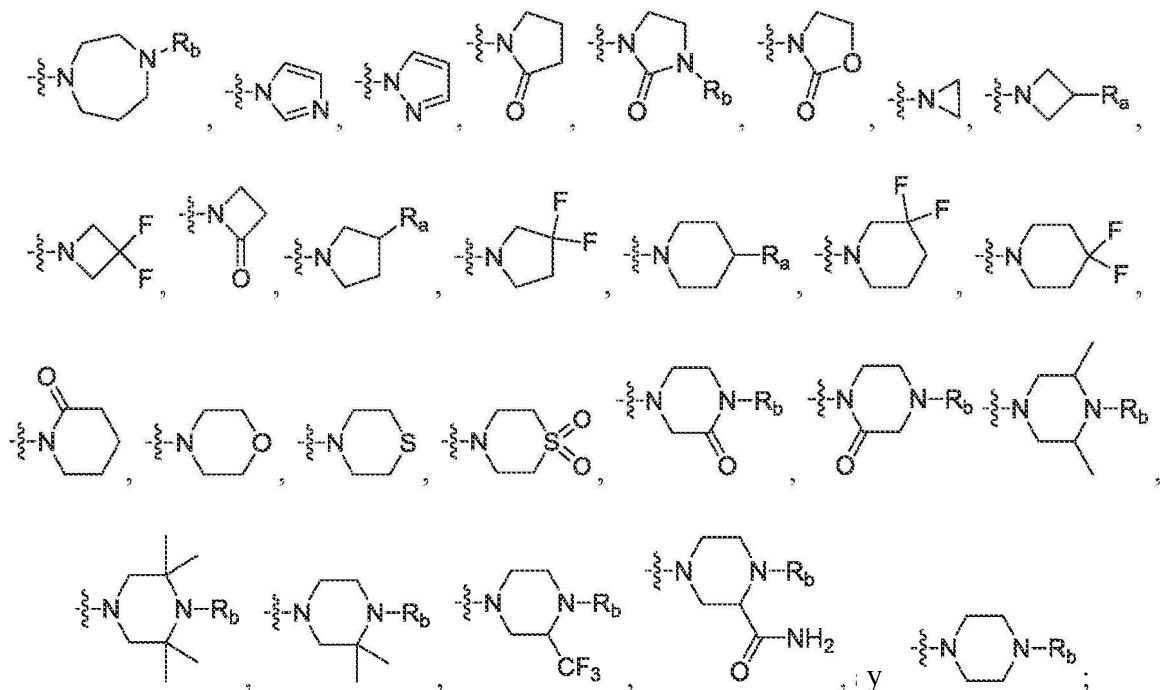
R^6 es O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquilo $C(1-3)$)fenilo, -N($CO_2C(CH_3)_3$)fenilo, $N(COCH_3)$ fenilo, -O-piridilo, -NHpiridilo, -N(alquilo $C(1-3)$)piridilo, $N(CO_2C(CH_3)_3)$ piridilo, $N(COCH_3)$ piridilo, -O-pirimidinilo, -NHpirimidinilo, -N(alquilo $C(1-3)$)pirimidinilo, $N(CO_2C(CH_3)_3)$ pirimidinilo, $N(COCH_3)$ pirimidinilo, -O-piridazilo, -NHpiridazilo, -N(alquilo $C(1-3)$)piridazilo, $N(CO_2C(CH_3)_3)$ piridazilo, $N(COCH_3)$ piridazilo, -O-pirazinilo, -NHpirazinilo, -N(alquilo $C(1-3)$)pirazinilo, $N(CO_2C(CH_3)_3)$ pirazinilo, o $N(COCH_3)$ pirazinilo; donde dichos pirimidinilo, piridazilo o pirazinilo están opcionalmente sustituidos con Cl , F , CHF_3 , SCH_3 , alquilo $OC(1-4)$, $-CN$, $CONH_2$, SO_2NH_2 , o SO_2CH_3 ; y donde dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido hasta dos veces con OCF_3 , alquilo $SO_2C(1-4)$, CF_3 , $OCHF_2$, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alquilo $C(1-4)$, cicloalquilo $C(3-4)$, alquilo $OC(1-4)$, $N(CH_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, $CONH_2$, $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, Cl , F , $-CN$, CO_2H , OH , CH_2OH , alquilo $NHCOC(1-2)$, alquilo $COC(1-2)$, SCH_3 , alquilo $CO_2C(1-4)$, NH_2 , alquilo $NHC(1-2)$, o OCH_2CF_3 ; donde la selección de cada sustituyente opcional es independiente; y donde dichos pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con CH_3 ;

R^7 es H , Cl , $-CN$, alquilo $C(1-4)$, $OC(1-4)$ alquilo CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, alquilo $OCH_2CH_2OC(1-4)$, CF_3 , SCH_3 , $C(1-4)$ alquilo NA^1A^2 (incluyendo $CH_2NA^1A^2$), $CH_2OC(2-3)$ alquilo NA^1A^2 , NA^1A^2 , $C(O)NA^1A^2$, $CH_2NHC(2-3)$ alquilo NA^1A^2 , $CH_2N(CH_3)C(2-3)$ alquilo NA^1A^2 , $NHC(2-3)$ alquilo NA^1A^2 , $N(CH_3)C(2-4)$ alquilo NA^1A^2 , $OC(2-$

4)alquiloNA¹A², alquilo OC₍₁₋₄₎, OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-il, fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; en donde dichos grupos fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de F, Cl, CH₃, CF₃, y SOCH₃;

A¹ es H, o alquilo C₍₁₋₄₎;

A² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, alquiloC₍₁₋₄₎ alquilo OC₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ OH, alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, o alquilo OC₍₁₋₄₎; o A¹ o A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:



R_a es H, alquilo OC₍₁₋₄₎, CH₂OH, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, CHF₃, SO₂CH₃, o OH;

R_b es H, CO₂C(CH₃)₃, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, alquilo SO₂C₍₁₋₄₎, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-ciclopropilo, fenol, CH₂-fenilo, o cicloalquilo C₍₃₋₆₎;

R⁸ es H, alquilo C₍₁₋₃₎ (incluyendo CH₃), alquilo OC₍₁₋₃₎ (incluyendo OCH₃), CF₃, NH₂, NHCH₃, -CN, o F;

R⁹ es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que

R¹ es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; donde dichospiperidinilo,imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, irazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo o quinolinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C(O)C₍₁₋₄₎, C(O)NH₂, alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, alquilo OC₍₁₋₄₎, N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, -(CH₂)₃OCH₃, alquilo SC₍₁₋₄₎, OH, CO₂H, alquilo CO₂C₍₁₋₄₎, OCF₃, CHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, o OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de Cl, alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃), SCH₃, alquilo OC₍₁₋₂₎ (incluyendo OCH₃), CF₃, -CN, y F; y donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₂₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃); y dichos piridilo y piridil-N-óxido, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, alquilo OC₍₁₋₄₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃ (incluyendo - (CH₂)₃OCH₃), alquilo SC₍₁₋₄₎, CF₃, F, Cl, y alquilo C₍₁₋₄₎;

R² es 1-metil triazolilo, piridilo, piridil-N-óxido, 1-metil pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetil piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, NC (1-3) alquil- piperidinilo, (incluyendo N-C₍₁₋₂₎alquil-piperidinilo) tiazolilo, piridazilo, pirazinilo , 1-(3-metoxipropil)-imidazolilo, o 1-C₍₁₋₂₎imidazolilo; donde dicho 1-C₍₁₋₂₎imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃), SCH₃, alquilo OC₍₁₋₂₎, CF₃, -CN, F, y Cl; y dichos piridilo, y piridil-N-óxido, están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes

adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{OC}_{(1-2)}$ (incluyendo OCH_3), $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , y alquilo $\text{C}_{(1-2)}$ (incluyendo CH_3); y dichos tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{OC}_{(1-2)}$, $(\text{CH}_2)_{(2-3)}\text{OCH}_3$, SCH_3 , CF_3 , F , Cl , y alquilo $\text{C}_{(1-2)}$ (incluyendo CH_3); y dicho 1-metil pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH_3 adicionales;

R^3 es H , OH , OCH_3 , o NH_2 ;

R^4 es H , o F ;

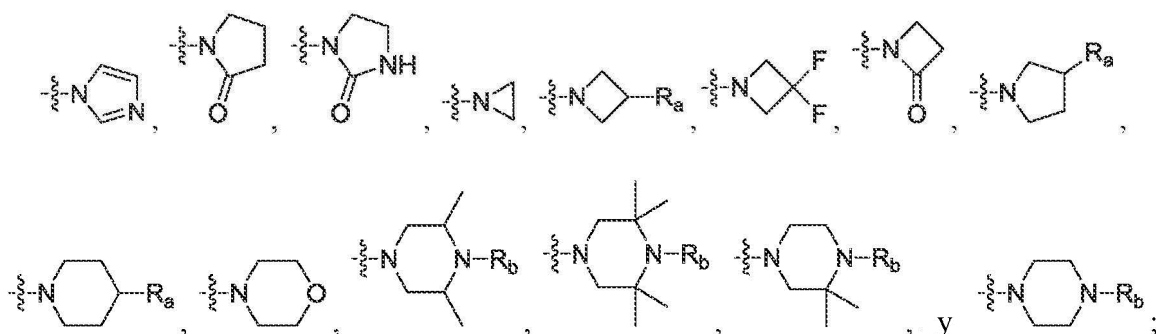
R^5 es H , Cl , $-\text{CN}$, CF_3 , alquilo $\text{SC}_{(1-4)}$, alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$, OH , alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-4)})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-4)})_2$, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R^6 es O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquilo $\text{C}_{(1-3)}$)fenilo, -N($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)fenilo, N(COCH_3)fenilo, -O-piridilo, -NHpiridilo, -N(alquilo $\text{C}_{(1-3)}$)piridilo, N($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)piridilo, N(COCH_3)piridilo, -O-pirimidinilo, -NHpirimidinilo, -N(alquilo $\text{C}_{(1-3)}$)pirimidinilo, N($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)pirimidinilo, N(COCH_3)pirimidinilo, -O-piridazilo, -NHpiridazilo, -N(alquilo $\text{C}_{(1-3)}$)piridazilo, N($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)piridazilo, N(COCH_3)piridazilo, -O-pirazinilo, -NHpirazinilo, -N(alquilo $\text{C}_{(1-3)}$)pirazinilo, N($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$)pirazinilo, o N(COCH_3)pirazinilo; donde dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCF_3 , alquilo $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ (incluyendo SO_2CH_3), CF_3 , CHF_2 , pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ (incluyendo CH_3), cicloalquilo $\text{C}_{(3-4)}$, alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$ (incluyendo OCH_3), $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CONCH_2 , CONHCH_3 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, Cl , F , $-\text{CN}$, CO_2H , OH , CH_2OH , alquilo $\text{NHCOC}_{(1-2)}$ (incluyendo $\text{NHCOC}_{(1-2)}$), alquilo $\text{COC}_{(1-2)}$ (incluyendo $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), o SCH_3 ;

R^7 es H , Cl , $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo, CF_3 , SCH_3 , $\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{CH}_2\text{OC}_{(2-3)}$ alquilo NA^1A^2 , NA^1A^2 , $\text{C}(\text{O})\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-4)}$ alquilo NA^1A^2 , $\text{OC}_{(2-4)}$ alquilo NA^1A^2 , alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$, OCH_2 -(1-metil)-imidazol-2-il, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo o pirimidinilo; en donde dicho imidazolilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido un grupo CH_3 ;

A^1 es H , o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$;

A^2 es H , alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ OH , alquilo $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$, o alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$; o A^1 o A^2 pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:



R_a es H , alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$, CH_2OH , $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , CH_3 , F , o OH ;

R_b es H , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, alquilo $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ (incluyendo $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), alquilo $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, CH_2CF_3 , CH_2 -ciclopropilo, fenilo, CH_2 -fenilo, o cicloalquilo $\text{C}_{(3-6)}$;

R^8 es H , CH_3 , OCH_3 , o F ;

R^9 es H , o F ;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que:

R^1 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo o quinolinilo; donde dichos piperidinilo, piridilo, piridil N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(0-4)}$ (incluyendo $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ (incluyendo CH_3 , y CH_2CH_3), CF_3 , CH_2CF_3 , Cl , F , $-\text{CN}$, alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$ (incluyendo OCH_3), N(alquilo $\text{C}_{(1-4)})_2$ (incluyendo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, alquilo $\text{SC}_{(1-4)}$ (incluyendo SCH_3), OH , CO_2H , alquilo $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ (incluyendo $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), OCF_3 , CHF_2 , SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , o OCH_2OCH_3 ; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de Cl , OCH_3 , y CH_3 ; y donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH_3 ;

R^2 es 1-metil-triazolilo, piridilo, piridil-N-óxido, 1-metil-pirazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, N-acetil piperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, $\text{NC}_{(1-2)}$ piperidinilo, tiazolilo, piridazilo, 1-(3-metoxi-propil)-imidazolilo, o 1- $\text{C}_{(1-2)}$ alquil imidazolilo; donde dicho 1- $\text{C}_{(1-2)}$ alquil imidazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH_3 adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo consistente de SCH_3 y Cl ; y

dicho piridilo, y piridil-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, OCH_3 , CF_3 , Cl , y CH_3 ; y dichos tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH_3 ; y dicho 1-metil pirazolilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH_3 adicionales;

R^3 es H, OH, OCH_3 , o NH_2 ;

R^4 es H, o F;

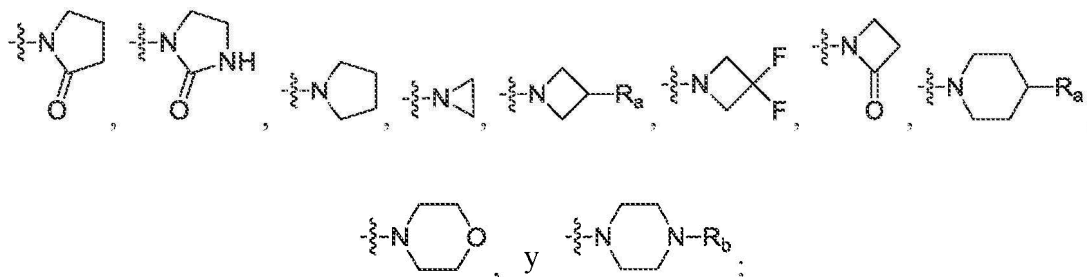
R^5 es H, Cl, $-\text{CN}$, CF_3 , alquilo $\text{SC}_{(1-4)}$ (incluyendo SCH_3), alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$ (incluyendo alquilo $\text{OC}_{(1-3)}$), OH, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-4)})$ (incluyendo $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-2)})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-4)})_2$ (incluyendo $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-2)})_2$, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R^6 es O-fenilo, $-\text{NH}$ fenilo, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-3)})$ fenilo, $-\text{N}(\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ fenilo, $\text{N}(\text{COCH}_3)$ fenilo, $-\text{O}$ -piridilo, $-\text{NH}$ piridilo, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-3)})$ piridilo, $\text{N}(\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ piridilo, $\text{N}(\text{COCH}_3)$ piridilo, $-\text{O}$ -pirimidinilo, $-\text{NH}$ pirimidinilo, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-3)})$ pirimidinilo, $\text{N}(\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ pirimidinilo, $\text{N}(\text{COCH}_3)$ pirimidinilo, $-\text{O}$ -piridazilo, $-\text{NH}$ piridazilo, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-3)})$ piridazilo, $\text{N}(\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ piridazilo, $\text{N}(\text{COCH}_3)$ piridazilo, $-\text{O}$ -pirazinilo, $-\text{NH}$ pirazinilo, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{(1-3)})$ pirazinilo, $\text{N}(\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ pirazinilo, o $\text{N}(\text{COCH}_3)$ pirazinilo; donde dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCF_3 , SO_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, CH_3 , OCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_2NH_2 , CONH_2 , Cl , F , CO_2H , OH , CH_2OH , NHCOCH_3 , o $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;

R^7 es H, Cl, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo CF_3 (incluyendo OCH_2CF_3), $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ alquilo (incluyendo $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCR}_3$), CF_3 , SCH_3 , $\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, NA^1A^2 , $\text{C}(\text{O})\text{NA}^1\text{A}^2$ (incluyendo $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$), $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-4)}$ alquilo NA^1A^2 (incluyendo $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$), $\text{OC}_{(2-4)}$ alquilo NA^1A^2 (incluyendo $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$), alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$ (incluyendo alquilo $\text{OC}_{(1-3)}$), $-\text{OCH}_2$ -(1-metil)-imidazol-2-il, imidazolilo, furilo, pirazolilo, piridilo o pirimidinilo; en donde dicho imidazolilo o pirazolilo puede estar opcionalmente sustituido un grupo CH_3 ;

A^1 es H, o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$;

A^2 es H, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ OH, alquilo $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ (incluyendo alquilo $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-2)}$), o alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$ (incluyendo OCH_3); o A^1 o A^2 pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:



R_a es H, F, alquilo $\text{OC}_{(1-4)}$ (incluyendo OCH_3) o OH;

R_b es alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ (incluyendo CH_3), $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, o fenilo;

R^8 es H, CH_3 , OCH_3 , o F;

R^9 es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 en el que:

R^1 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo o quinolinilo; donde dichos piperidinilo, piridilo, piridilo N-óxido, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con SO_2CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , Cl , F , $-\text{CN}$, OCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, SCH_3 , OH , CO_2H , $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, o OCH_2OCH_3 ; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo consistente de Cl , OCH_3 , y CH_3 ; y donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH_3 ;

R^2 es 1-metil-1,2,3-triazolilo, piridilo, piridil-N-óxido, 1-metil pirazol-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazilo, pirazin-2-ilo, isoxazolilo, N-acetilpiperidinilo, 1-H-piperidinilo, N-Boc-piperidinilo, $\text{NC}_{(1-2)}$ alquil-piperidinilo, tiazol-5-ilo, 1-(3-metoxipropil)-imidazol-5-ilo o 1- $\text{C}_{(1-2)}$ alquil-imidazol-5-ilo (incluyendo 1-etilimidazol-5-ilo y 1-metilimidazol-5-ilo); donde dicho 1- $\text{C}_{(1-2)}$ alquil-imidazol-5-ilo (incluyendo 1-metilimidazol-5-ilo) está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH_3 adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo consistente de SCH_3 y Cl ; y dicho piridilo, y piridil-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente de $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, OCH_3 , CF_3 , Cl , y CH_3 ; y dicho tiazol-5-il, y dicho isoxazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH_3 ; y dicho 1-metil pirazol-4-il está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH_3 adicionales;

R^3 es H, OH, OCH_3 , o NH_2 ;

R⁴ es H, o F;

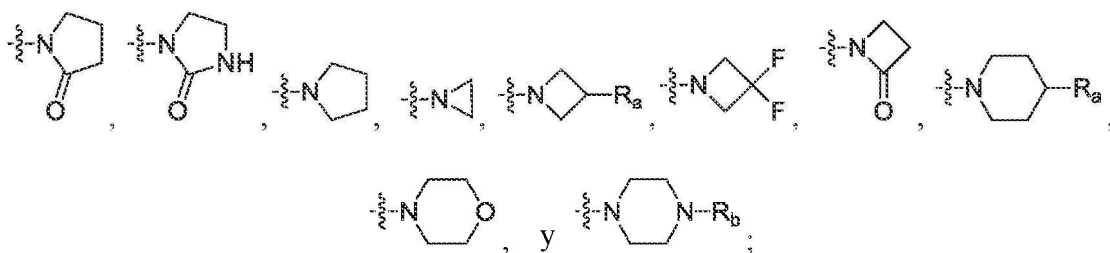
R⁵ es H, Cl, -CN, CF₃, alquilo OC₍₁₋₃₎ (incluyendo alquilo OC₍₁₋₂₎), OH, alquilo C₍₁₋₄₎, N(CH₃)OCH₃, NH(alquilo C₍₁₋₂₎), N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, o 4-hidroxi-piperidinilo;

R⁶ es O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)fenilo, -N(CO₂C(CH₃)₃)fenilo, -O-piridilo, -NHpiridilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)piridilo, o N(CO₂C(CH₃)₃)piridilo, donde dicho fenilo o dicho piridilo está opcionalmente sustituido con OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CH₃, OCH₃, Cl, F, o -CN;

R⁷ es H, Cl, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo alquilo C₍₁₋₃₎), OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, SCH₃, NA¹A², C(O)NHCH₃, N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A², OCH₂CH₂NA¹A², alquilo OC₍₁₋₃₎, OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, fur-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, o pirimidin-5-ilo; donde dicho imidazolilo o pirazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃;

A¹ es H, o alquilo C₍₁₋₄₎;

A² es H, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎ alquiloOC₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎OH, alquilo C(O)C₍₁₋₂₎, o a OCH₃; o A¹ o A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:



R_a es H, F, OCH₃, o OH;

R_b es CH₃, o fenilo;

R_c es H, CH₃, OCH₃, o F;

R_d es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Un compuesto de la reivindicación 4 en el que:

R¹ es tiazolilo, piridilo, o fenilo; donde dicho piridilo, y dicho fenilo, están opcionalmente sustituidos con CF₃, Cl o OCH₃;

R² es pirid-3-ilo, o 1-metil imidazol-5-ilo;

R³ es OH;

R⁴ es H;

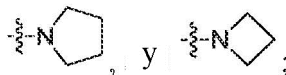
R⁵ es Cl, -CN, CF₃, o alquilo OC₍₁₋₂₎;

R⁶ es -O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎) fenilo, o -N(CO₂C(CH₃)₃)fenilo; donde dicho -O-fenilo está opcionalmente sustituido con Cl, F, o -CN;

R⁷ es Cl, -CN, NA¹A², o alquilo OC₍₁₋₂₎;

A¹ es alquilo OC₍₁₋₂₎;

A² es alquilo OC₍₁₋₂₎; o CH₂CH₂OCH₃; o A¹ o A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo consistente de:

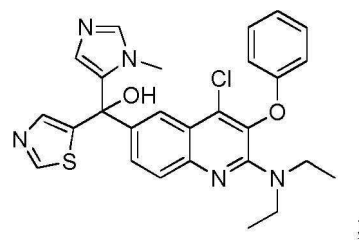
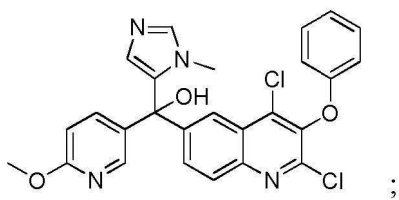
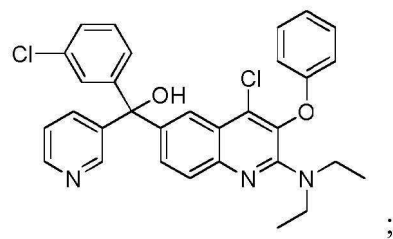
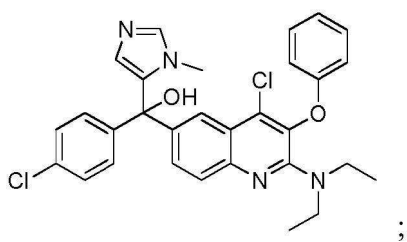
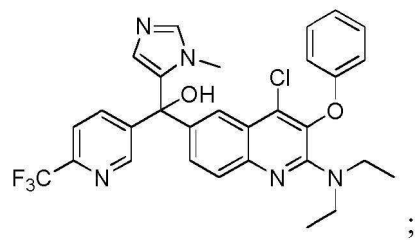
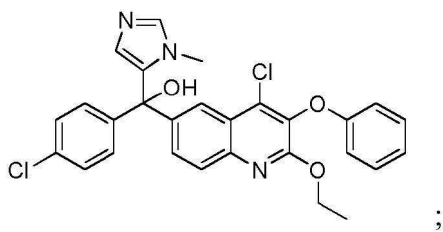
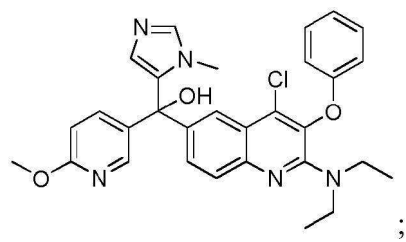
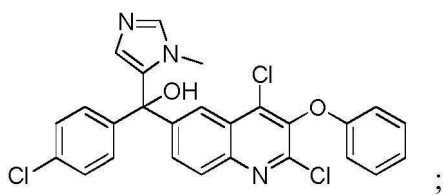


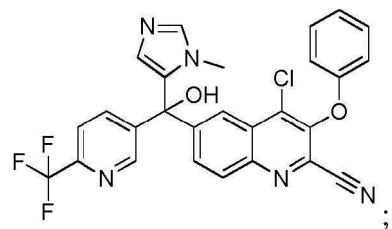
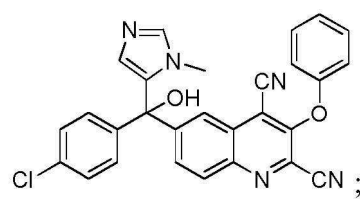
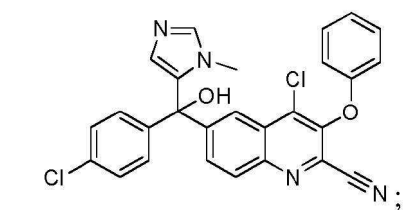
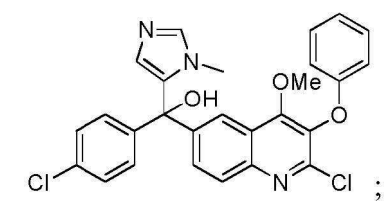
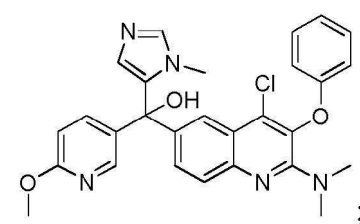
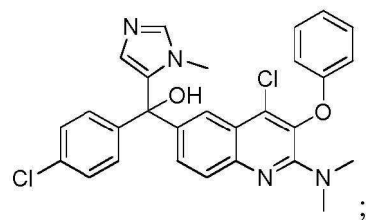
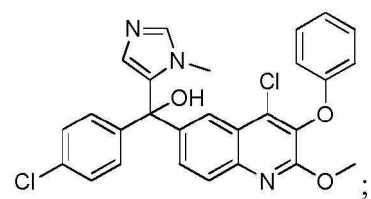
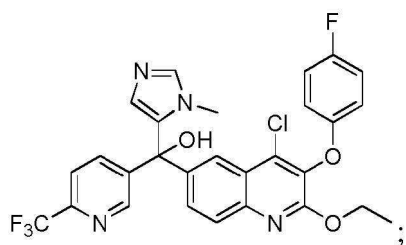
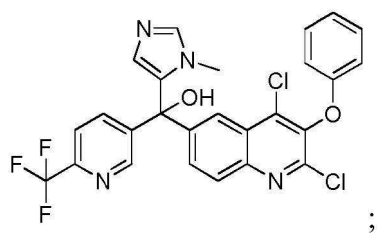
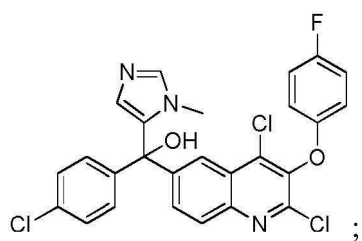
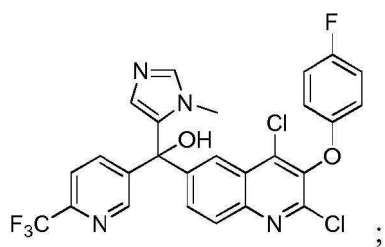
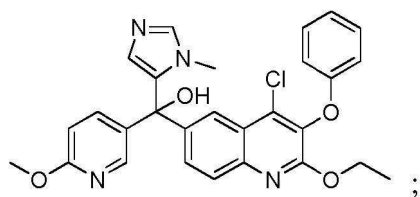
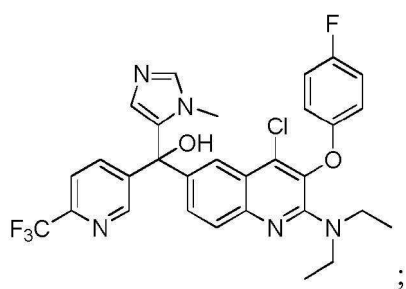
R_a es H;

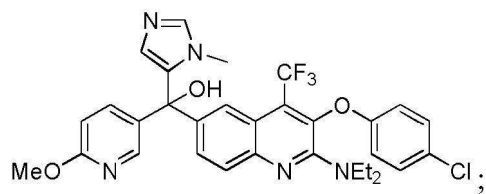
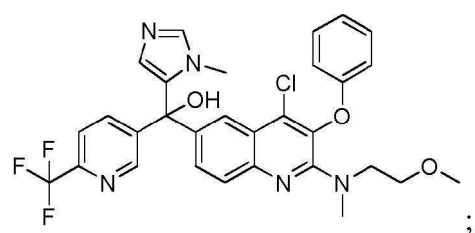
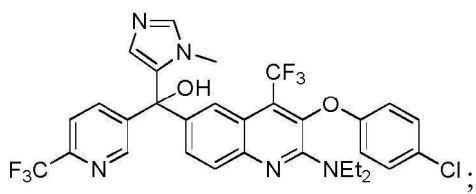
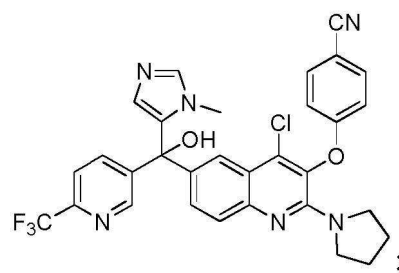
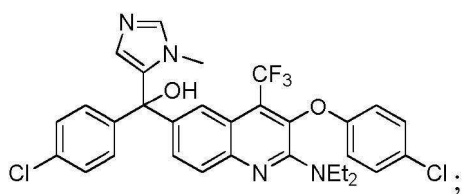
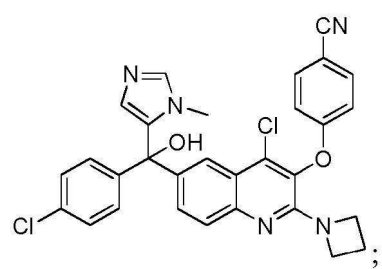
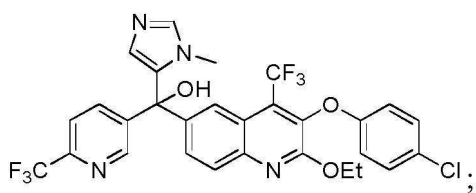
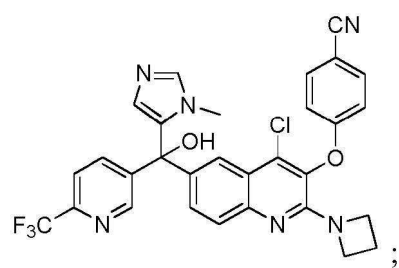
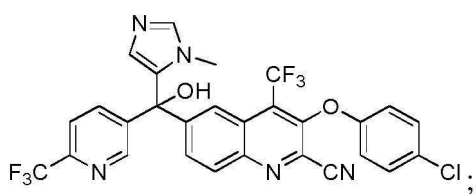
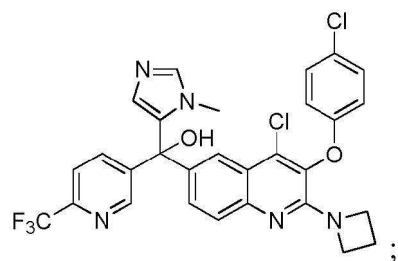
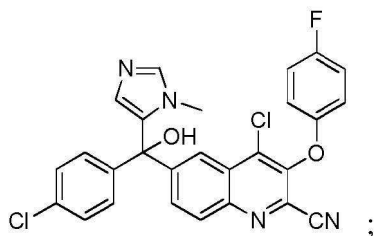
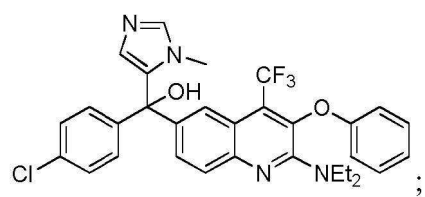
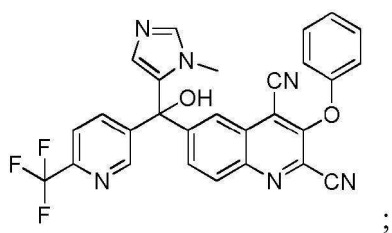
R_b es H;

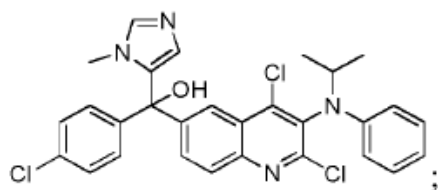
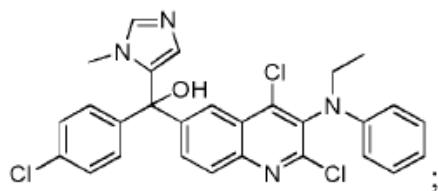
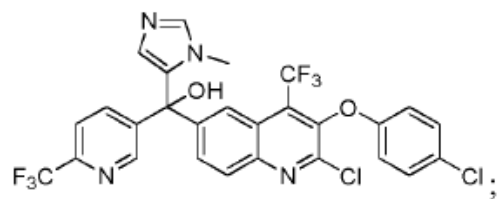
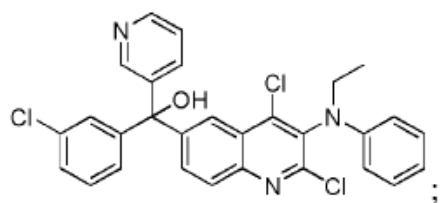
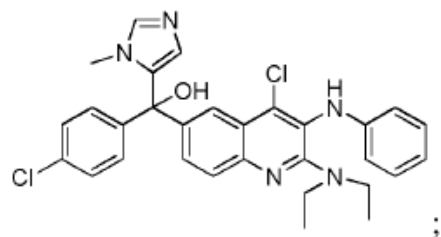
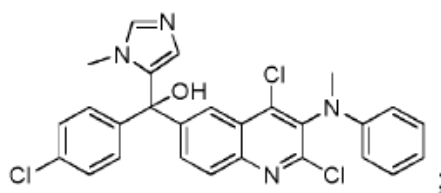
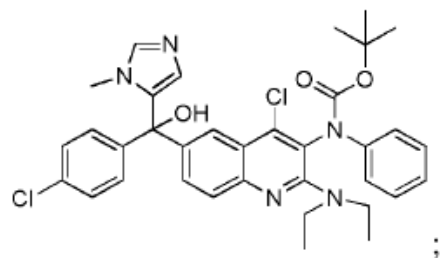
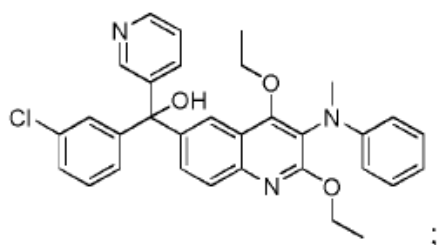
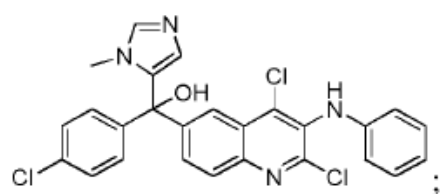
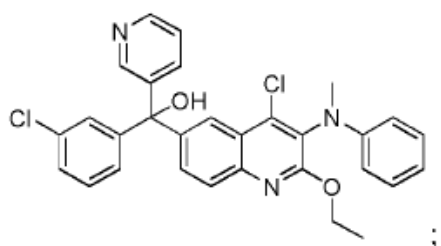
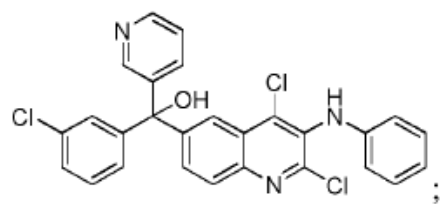
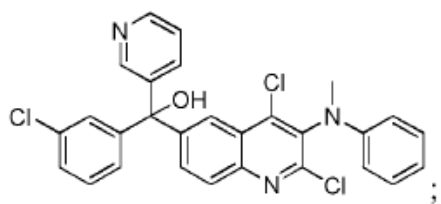
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de:









y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 o una composición de la reivindicación 7 para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorio mediado por ROR γ t, en el que el método comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición de la reivindicación 7.

11. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad se selecciona del grupo consistente de artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y colitis ulcerosa.

12. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es psoriasis.

13. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es artritis reumatoide.

14. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es colitis ulcerosa.

15. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es enfermedad de Crohn.

16. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es esclerosis múltiple.

17. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es asma neutrofílica.

18. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es asma resistente a esteroides.

19. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es artritis psoriásica.

20. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es espondilitis anquilosante.

21. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es lupus eritematoso sistémico.

22. El compuesto o composición para el uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es trastorno pulmonar obstructivo crónico.

23. Un compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo para su uso en un método de tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: artritis reumatoide y psoriasis.

24. Uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto con necesidad de ello, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo consistente de: artritis reumatoide y psoriasis.