

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 839**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	A61P 29/02	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/5355	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 407/14	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2014 PCT/IB2014/063383**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15015378**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2014 E 14767126 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3027603**

54 Título: **Inhibidores de RORC2 heterobisocicloarilo y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

02.08.2013 US 201361861709 P

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

11.10.2018

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BLINN, JAMES ROBERT;
FLICK, ANDREW CHRISTOPHER;
WENNERSTÅL, GÖRAN MATTIAS;
JONES, PETER;
KAILA, NEELU;
KIEFER, JAMES RICHARD JR.;
KURUMBAIL, RAVI G.;
MENTE, SCOT RICHARD;
MEYERS, MARVIN JAY;
SCHNUTE, MARK EDWARD;
THORARENSEN, ATLI;
XING, LI;
ZAMARATSKI, EDOUARD y
ZAPF, CHRISTOPH WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 685 839 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de RORC2 heterobisocicloarilo y procedimientos de uso de los mismos

Antecedentes de la invención

5 Se ha informado que los receptores huérfanos relacionados con el retinoide (ROR) tienen un papel importante en numerosos procesos biológicos. En la literatura se han descrito investigaciones científicas relacionadas con cada uno de los receptores huérfanos relacionados con los retinoides ROR α , ROR β y ROR γ . La investigación continua en este campo se ve estimulada por la promesa de desarrollar nuevos agentes terapéuticos para tratar trastornos médicos asociados con la actividad del receptor huérfano relacionado con los retinoides.

10 Se ha informado que ROR γ se expresa en alta concentración en diversos tejidos, tal como el timo, los riñones, el hígado, los músculos y algunos tejidos grasos. Se han identificado dos isoformas de ROR γ y se denominan γ 1 y γ 2 (también denominadas ROR γ t). Se ha informado que la expresión de la isoforma γ 2 aparece, por ejemplo, en timocitos dobles positivos. Se contempla que los compuestos capaces de modular la actividad de ROR γ t proporcionan un beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos médicos múltiples, incluidos trastornos inmunitarios e inflamatorios.

15 Numerosos desórdenes inmunitarios e inflamatorios continúan afectando a millones de pacientes en todo el mundo. Se han logrado avances significativos en el tratamiento de estos trastornos. Sin embargo, las terapias actuales no proporcionan resultados satisfactorios para todos los pacientes debido, por ejemplo, a efectos secundarios perjudiciales o a una eficacia insuficiente. Los tratamientos para los trastornos inmunitarios e inflamatorios varían según el trastorno médico en particular y con frecuencia implican el uso de medicamentos inmunosupresores. La cirugía (por ejemplo, esplenectomía), la plasmaféresis o la radiación pueden usarse en ciertos casos.

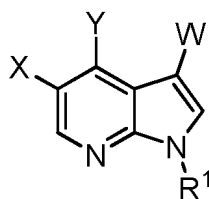
20 Un trastorno inmunitario de ejemplo que necesita una terapia mejor es la psoriasis. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos T que afecta aproximadamente al 2 % al 3 % de los adultos y tiene un impacto adverso sustancial sobre la calidad de vida de los pacientes que padecen este trastorno. Las placas que resultan de la psoriasis pueden ser dolorosas y visualmente poco atractivas. Se han desarrollado diversos productos terapéuticos en un intento de tratar la psoriasis. Sin embargo, las terapias tradicionales para la psoriasis a menudo tienen efectos tóxicos adversos.

25 El documento WO2012/139775 desvela ciertas pirrolo sulfonamidas como moduladores para el receptor nuclear huérfano ROR γ . El documento WO2012064744 desvela ciertas heterocicil sulfonamidas como inhibidores de ROR γ .

30 Por consiguiente, existe la necesidad de tratamientos mejorados para la psoriasis, así como otros trastornos inmunitarios e inflamatorios. La presente invención aborda esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

Sumario

35 La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas. También se desvelan procedimientos para inhibir la actividad de ROR γ y/o reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto, y procedimientos para tratar diversos trastornos médicos usando tales compuestos. En particular, un aspecto de la invención se refiere a compuestos representados por la Fórmula II:

**II**

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que R¹, X, Y W son como se definen en la Descripción detallada.

40 También se desvela un procedimiento para tratar a un sujeto que padece un trastorno médico. El procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la Descripción Detallada. Se puede tratar una gran cantidad de trastornos usando los compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar un trastorno inmunitario o trastorno inflamatorio, tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiacía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, esclerodermia, colitis ulcerosa, asma, hiperplasia epidérmica y otros trastornos médicos descritos en el

presente documento.

Descripción detallada

La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y usos terapéuticos de dichos compuestos y composiciones farmacéuticas. También se desvelan procedimientos para inhibir la actividad de ROR γ y/o reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto. La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique otra cosa, técnicas convencionales de química orgánica, farmacología, biología molecular (incluidas técnicas recombinantes), biología celular, bioquímica e inmunología. Dichas técnicas se explican en la literatura, tal como en "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Handbook of experimental immunology" (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds.); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel y col., eds., 1987, y actualizaciones periódicas); y "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan y col., eds., 1991).

Varios aspectos de la presente invención se indican más adelante en las secciones; sin embargo, los aspectos de la invención descritos en una sección particular no están limitados a ninguna sección particular. Además, cuando una variable no está acompañada por una definición, es prioritaria la definición previa de la variable.

Definiciones

Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solo ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de ninguna materia objeto reivindicada. En la presente solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe destacarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o", a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitante.

Debe entenderse que los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento no están limitados a la metodología, protocolos, líneas celulares, construcciones y reactivos particulares descritos en el presente documento y, como tales, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir únicamente realizaciones concretas y no se pretende que limite el ámbito de los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento, que estarán limitados únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas se pueden usar de forma intercambiable para describir la misma estructura. Si se hace referencia a un compuesto químico utilizando una estructura química y un nombre químico, y existe una ambigüedad entre la estructura y el nombre, predomina la estructura.

"ROR" significa receptor huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico. Hay tres formas de ROR, ROR- α , - β , y - γ , y cada una está codificada por un gen distinto (RORA, RORB y RORC, respectivamente). Hay dos subtipos de RORC: 1 y 2. El subtipo 2 también se denomina "t". El gen RORC humano también se denomina TOR; RORG; RZRG; NRIF3; y RZR-GAMMA. La proteína humana RORC también se denomina receptor nuclear ROR-gamma; receptor nuclear RZR-gamma; receptor gamma de unión a ácido retinoico; receptor gamma huérfano relacionado con retinoides; receptor C huérfano Relacionado con RAR, isoforma a; variante 2 del receptor nuclear huérfano relacionado con RAR; miembro 3 del grupo F de la subfamilia 1 de receptores nucleares. Como se usa en el presente documento, "ROR γ " y "RORC2" se usan indistintamente para referirse a una proteína de un gen del subtipo 2 de RORC.

Como se usa en el presente documento, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o una disminución en la magnitud de una determinada actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En determinadas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de una molécula. En determinadas realizaciones, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertas realizaciones, la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no se produce en ausencia del modulador.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Típicamente, los heteroátomos se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no se limitan a estos átomos. En realizaciones en las que están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser todos iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferente de los otros.

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la retirada de un hidrógeno) que contiene de uno a diez átomos de carbono. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares. Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen alquilo, y estructuras de alcoxi, respectivamente, en las que al menos un hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno. En ciertas realizaciones en las que dos o más átomos de

hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otras realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son todos iguales entre sí.

5 El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno está reemplazado por un átomo de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ y similares.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido retirando un átomo de hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a diez átomos de carbono. Cicloalquilo puede ser un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, el cicloalquilo pueden ser 2 o 3 anillos condensados entre sí, tal como biciclo[4.2.0]octano y decalinilo y también puede denominarse como "bicicloalquilo".

15 El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo, o dos o tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener de seis a dieciocho átomos de carbono. Como ejemplo, el sustituyente arilo puede tener de seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes, tales como fenilo, naftalenilo, antraceno y fenantrenilo.

20 En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica mediante el sufijo "A-B miembros", en el que A es el mínimo y B es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 5 a 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a OH.

El término "ciano" (también denominado "nitrilo") significa CN.

El término "tio" significa S.

25 Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor (que puede representarse como F), cloro (que puede representarse como Cl), bromo (que puede representarse como Br) o yodo (que puede representarse como I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor. En otra realización, el halógeno es bromo.

30 Los términos "heterocicloalquilo" y "heterocicliilo" se usan de un modo intercambiable y se refieren a un sustituyente obtenido retirando un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturado que contiene un total de 4 a 14 átomos en el anillo en el que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos restantes en el anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros" significa que sustituyente es un solo anillo con de 4 a 10 miembros totales. Como alternativa, un heterocicloalquilo puede comprender 2 o 3 anillos condensados entre sí, en el que al menos uno de tales anillos contiene un heteroátomo como un átomo del anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente heterocicloalquilo que está enlazado al grupo puede ser uno de los heteroátomos o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el heteroátomo o heteroátomos o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del heteroátomo o heteroátomos. De forma similar, si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar enlazado al átomo o átomos, o puede estar enlazado a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del heteroátomo o heteroátomos.

45 El término "heteroarilo" se refiere a un sustituyente obtenido retirando un hidrógeno de una estructura de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo, en que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos restantes en el anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen, pero sin limitación: sustituyentes de anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros, tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros, tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y sustituyentes de anillo condensado de 6/6 miembros, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente de heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente heteroarilo que está enlazado al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo distinto del al menos un heteroátomo. De forma similar, si el sustituyente

heteroarilo está a su vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar enlazado al heteroátomo, o puede estar enlazado a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el heteroátomo o heteroátomos o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del heteroátomo o heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina.

La presente memoria descriptiva utiliza los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" de manera intercambiable.

Si un grupo de sustituyentes se describen colectivamente como que están opcionalmente sustituidos con uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir: (1) sustituyentes insustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos con los sustituyentes opcionales y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos con uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si un sustituyente se describe de manera que este "puede estar sustituido" o como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno, ese sustituyente puede estar tanto (1) no sustituido; como (2) sustituido con hasta ese número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, el que sea inferior. Por lo tanto, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta únicamente tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Par ilustrar, tetrazolilo (que tiene únicamente una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente distinto de hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno de amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces el nitrógeno estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno de amino estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente 1 sustituyente distinto de hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno secundario.

Un sufijo unido a un sustituyente de múltiples restos solo se aplica al primer resto. Par ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, un sufijo (C₁-C₆) en alquil(C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀) significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo (C₁-C₆) no describe el resto cicloalquilo. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que únicamente el resto alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más sustituyentes de halógeno. Si la sustitución de halógeno sucede únicamente en el resto alquilo, el sustituyente se describiría como "alcoxihaloalquilo". Si la sustitución de halógeno sucede tanto en el resto alquilo como en el resto alcoxi, el sustituyente se describiría como "haloalcoxihaloalquilo".

Como se usa en el presente documento, puede hacerse referencia a compuestos de Fórmula II como un(os) "compuesto(s) de la invención". Tales términos también están definidos para que incluyan todas las formas de Fórmula II, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Cuando el disolvente o agua está fuertemente enlazado, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua está débilmente enlazado, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la norma será la no estequiometría.

Un "metabolito" de un compuesto desvelado en el presente documento es un derivado del compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metabolizado", como se usa en el presente documento, se refiere la suma de los procesos (incluyendo, pero sin limitación, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas, tales como, reacciones de oxidación) mediante las cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una diversidad de reacciones oxidativas y reductivas mientras las uridina difosfato glucuronil transferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activado para dar alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Puede obtenerse información adicional sobre metabolismo de The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9^a Edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden identificarse tanto mediante administración de compuestos a un huésped como análisis de muestras de tejido del huésped, o mediante incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes. Ambos procedimientos son bien conocidos en la técnica. Los metabolitos de un compuesto puede formarse mediante procesos oxidativos y corresponden al compuesto que contiene hidroxil correspondiente. También se desvela un compuesto que se metaboliza para dar metabolitos farmacológicamente activos.

También se desvelan compuestos descritos en el presente documento que podrían prepararse como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte *in vivo* en el fármaco precursor. Los profármacos son útiles habitualmente porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Estos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles para administración oral, mientras que el precursor no lo está. El

profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco precursor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto descrito en el presente documento, que se administra en forma de un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de la membrana celular, en la que la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad, pero que después se hidroliza metabólicamente para dar el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez en el interior de la célula, en la que la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco puede ser un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo ácido, donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. También se desvela, tras la administración *in vivo*, un profármaco que se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. También se desvela un profármaco que se metaboliza enzimáticamente por una o más etapas o procesos para dar la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo se modifica de manera que el compuesto activo se generará tras la administración *in vivo*. El profármaco puede estar diseñado para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundario o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de procesos farmacodinámicos y metabolismo de fármaco *in vivo*, los expertos en esta técnica, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto. (véase, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier y col., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, pág. 1985).

También se desvelan formas de profármaco de los compuestos descritos en el presente documento, en las que el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un derivado como se establece en el presente documento. En algunos casos, alguno de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

Los profármacos son útiles habitualmente porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Estos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles para administración oral, mientras que el precursor no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco precursor. Los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármaco reversibles, para su uso como modificadores para mejorar el transporte del fármaco a tejidos específicos de sitio. El diseño de un profármaco puede aumentar la solubilidad eficaz en agua. Véase, por ejemplo, Fedorak y col., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed y col., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus y col., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen y H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen y col., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula y col., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; y Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en el presente documento utilizando una línea sólida, una cuña sólida o una cuña discontinua. El uso de una línea sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en un átomo de carbono están incluidos. El uso de una cuña tanto sólida como discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que únicamente se pretende que esté incluido el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que pretenden incluirse todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea sólida para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña sólida o discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que una mezcla de diastereómeros está presente.

Los estereoisómeros de los compuestos de la invención incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos, tales como enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tal como racematos y pares diastereoméricos). También se incluyen sales de adición de ácidos o adición de bases, en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuando se cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato auténtico) referido anteriormente, en el que una forma homogénea de cristal se produce conteniendo ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en la que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un solo enantiómero.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados

en la Fórmula II en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . Determinados compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (II), por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}O , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente isótopos tritados, es decir, ^3H y de carbono-14, es decir, ^{14}C por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones posteriores, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad en agua o aceite deseable. En algunos casos, una sal de un compuesto también puede usarse como una ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, usarse en un contexto *in vitro*), la sal es preferentemente farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de Fórmula (II) con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa en relación al compuesto precursor. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales abarcadas por la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan, de forma general, mediante reacción entre la base libre y un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención, cuando son posibles, incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, pero sin limitación, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β -hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

Pueden prepararse sales orgánicas a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-benciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior ($\text{C}_1\text{-C}_6$) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquil sulfatos (es decir, dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenitilo) y otros.

En una realización, también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Compuestos

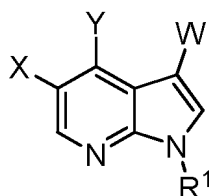
En la siguiente descripción de compuestos adecuados para su uso en los procedimientos descritos en el presente documento, las definiciones de términos químicos convencionales a los que se hace referencia pueden encontrarse en trabajos de referencia (si no se define lo contrario en el presente documento), incluyendo Carey y Sundberg "Advanced Organic Chemistry, 4ª Ed." Vóls. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique otra cosa, se emplean procedimientos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la habilidad común de la técnica. A menos que se proporcionen definiciones específicas, las nomenclatura empleada junto con, y los procedimientos de laboratorio y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritos en el presente documento son aquellos conocidos en la técnica. Pueden usarse técnicas convencionales para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y liberación, y tratamiento de pacientes.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención descritos en el presente documento son selectivos para ROR γ sobre ROR α y/o ROR β .

Generalmente, un compuesto inhibidor de ROR γ usado en los procedimientos descritos en el presente documento se identifica o caracteriza en un ensayo *in vitro*, por ejemplo, un ensayo bioquímico acelar o un ensayo funcional celular. Dichos ensayos son útiles para determinar una CI₅₀ *in vitro* para dichos compuestos. En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ROR γ usado para los procedimientos descritos en el presente documento inhibe la actividad de ROR γ con una CI₅₀ *in vitro* de menos de 25 μ M (por ejemplo, menos de 20 μ M, menos de 10 μ M, menos de 1 μ M, menos de 0,5 μ M, menos de 0,4 μ M, menos de 0,3 μ M, menos de 0,1 menos de 0,08 μ M, menos de 0,06 μ M, menos de 0,05 μ M, menos de 0,04 μ M, menos de 0,03 μ M, menos de menos de 0,02 μ M, menos de 0,01 menos de 0,008 μ M, menos de 0,006 μ M, menos de 0,005 μ M, menos de 0,004 μ M, menos de 0,003 μ M, menos de menos de 0,002 μ M, menos de 0,001 menos de 0,00099 μ M, menos de 0,00098 μ M, menos de 0,00097 μ M, menos de 0,00096 μ M, menos de 0,00095 μ M, menos de 0,00094 μ M, menos de 0,00093 μ M, menos de 0,00092, o menos de 0,00090 μ M). En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor de ROR γ es un compuesto descrito en los Ejemplos.

Aquí se describen compuestos de Fórmula II. Aquí también se describen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de tales compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o profármaco farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. En algunas realizaciones, cuando los compuestos desvelados en el presente documento contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno puede convertirse en un N-óxido por procedimientos bien conocidos en la técnica. En determinadas realizaciones, también se proporcionan isómeros de compuestos que tienen una estructura representada por la Fórmula II. También se proporcionan formas químicamente protegidas de compuestos que tienen una estructura representada por la Fórmula II.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula II:



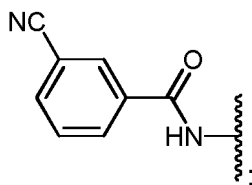
II

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,

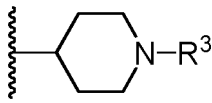
Y es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), alqueno (C₁-C₅), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxihaloalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃) o haloalcoxi (C₁-C₃);

R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆);

X es



W es



opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y haloalquilo (C₁-C₆);

R³ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)N(R⁵)₂ o -S(=O)₂R⁴, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR₂, (R₂N)alquil (C₁-C₄)-, alquiltio(C₁-C₄), haloalquiltio (C₁-C₄), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR₂, -N(R)C(=O)R, -CH₂C(=O)R, -CH₂C(=O)OR, -CH₂OC(=O)R, -CH₂C(=O)NR₂, -CH₂N(R)C(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂NR₂, -N(R)S(=O)₂R, -A y -CH₂A;

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), -NR₂, (R₂N)alquilo (C₁-C₆), alquiltio(C₁-C₆), haloalquiltio (C₁-C₆), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR₂, -N(R)C(=O)R, -CH₂C(=O)R, -CH₂C(=O)OR, -CH₂OC(=O)R, -CH₂C(=O)NR₂, -CH₂N(R)C(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂NR₂, -N(R)S(=O)₂R, -A y -CH₂A;

R⁵ se selecciona independientemente cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR₂, (R₂N)alquil (C₁-C₄)-, alquiltio(C₁-C₄), haloalquiltio (C₁-C₄), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR₂, -N(R)C(=O)R, -CH₂C(=O)R, -CH₂C(=O)OR, -CH₂OC(=O)R, -CH₂C(=O)NR₂, -CH₂N(R)C(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂NR₂, -N(R)S(=O)₂R, -A y -CH₂A; o cuando un nitrógeno está sustituido con dos grupos R⁵, pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃₋₈ saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que, cuando se forma de este modo, puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y =O.

R se selecciona independientemente cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo (C₃-C₈); o cuando un nitrógeno está sustituido con dos grupos R, estos pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo (C₃-C₈) saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que, cuando se forma de este modo, puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y =O; y

A se selecciona independientemente cada vez que está presente entre el grupo que consiste en cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR₂, (R₂N)alquil (C₁-C₄)-, alquiltio(C₁-C₄), haloalquiltio (C₁-C₄), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR₂, -N(R)C(=O)R, -CH₂C(=O)R, -CH₂C(=O)OR, -CH₂OC(=O)R, -CH₂C(=O)NR₂, -CH₂N(R)C(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂NR₂ y -N(R)S(=O)₂R.

También se desvela un metabolito farmacéuticamente activo o profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula II.

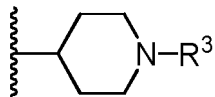
En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R¹ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R¹ es alquilo (C₁-C₆). En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R¹ es metilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que Y es hidrógeno. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que Y es alquilo (C₁-C₃). En determinadas

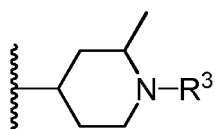
realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que Y es metilo.

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que W está sustituido con metilo.

5

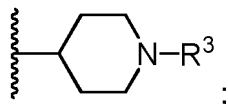


En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que W es

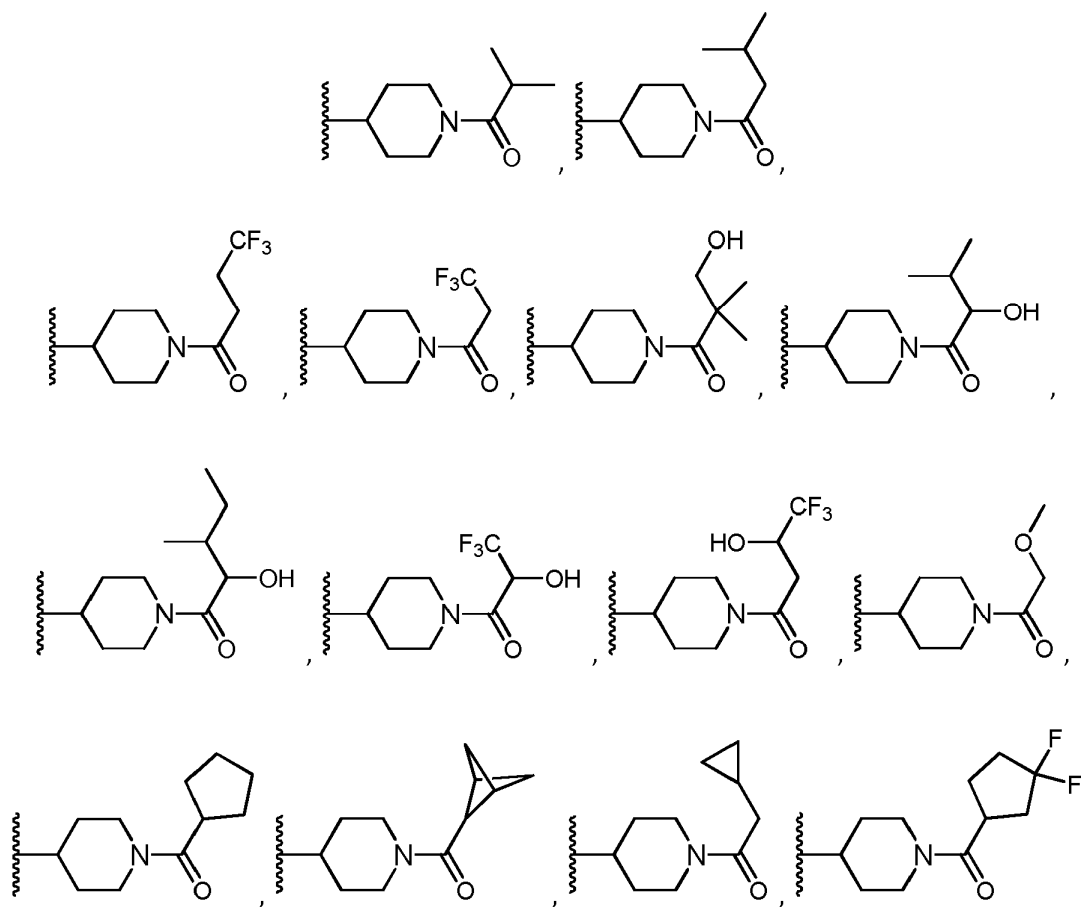


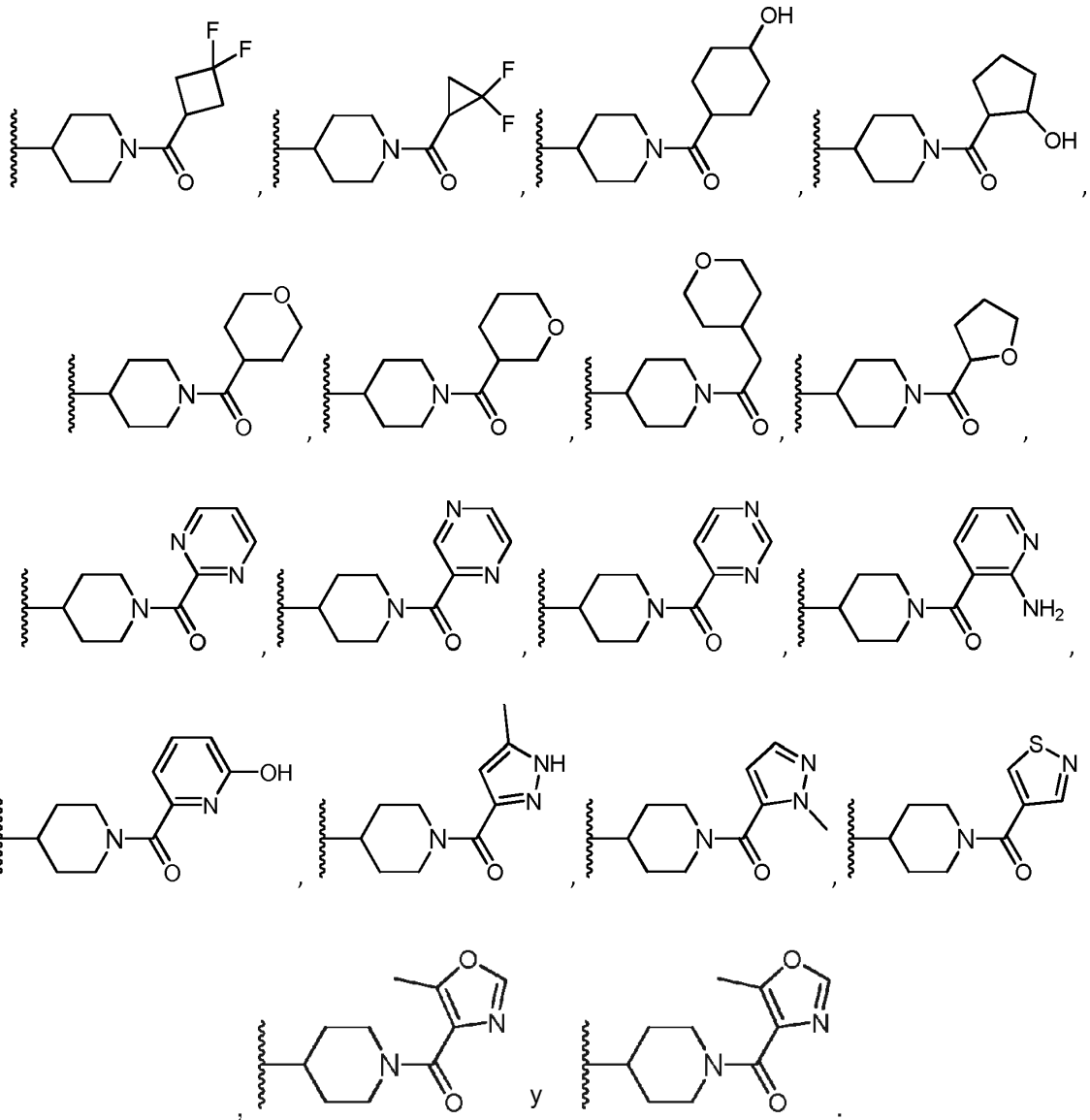
10

En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que W es

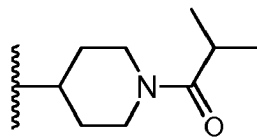


y R³ es -C(=O)R⁴. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que W se selecciona entre el grupo que consiste en

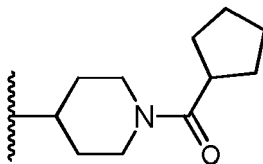




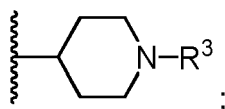
5 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que W es



En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que W es



10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que W es



y R^3 es $-S(=O)_2R^4$.

5 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), $-NR_2$, (R_2N) alquil (C_1-C_4)-, alquiltio(C_1-C_4), haloalquiltio (C_1-C_4), $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, $-A$ y $-CH_2A$.

10 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), $-NR_2$, (R_2N) alquil (C_1-C_4)-, alquiltio(C_1-C_4), haloalquiltio (C_1-C_4), $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$ y $-N(R)S(=O)_2R$, $-A$ y $-CH_2A$.

20 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es pirazoilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), $-NR_2$, (R_2N) alquil (C_1-C_4)-, alquiltio(C_1-C_4), haloalquiltio (C_1-C_4), $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, $-A$ y $-CH_2A$.

25 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), $-NR_2$, (R_2N) alquil (C_1-C_4)-, alquiltio(C_1-C_4), haloalquiltio (C_1-C_4), $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, $-A$ y $-CH_2A$.

30 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es $-C(=O)R^4$. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es $-C(=O)OR^4$. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es $-S(=O)_2R^4$.

35 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es $-C(=O)N(R^5)_2$; y R^5 se selecciona independientemente cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6) y heterocicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), $-NR_2$, (R_2N) alquil (C_1-C_4)-, alquiltio(C_1-C_4), haloalquiltio (C_1-C_4), $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)_2NR_2$, $-N(R)S(=O)_2R$, $-A$ y $-CH_2A$.

40 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es $-C(=O)N(R^5)_2$; y R^5 se selecciona independientemente cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), $-NR_2$, (R_2N) alquil (C_1-C_4)-, alquiltio (C_1-C_4), haloalquiltio (C_1-C_4), $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, $-OC(=O)R$, $-C(=O)NR_2$, $-N(R)C(=O)R$, $-CH_2C(=O)R$, $-CH_2C(=O)OR$, $-CH_2OC(=O)R$, $-CH_2C(=O)NR_2$, $-CH_2N(R)C(=O)R$, $-S(=O)_2R$, $-S(=O)$, $-N(R)S(=O)_2R$, $-A$ y $-CH_2A$.

45 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, en los que R^3 es $-C(=O)N(R^5)_2$; y los dos grupos R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C_{3-8} saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), halo,

presente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄).

Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 54, 94 y 95 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aplicaciones terapéuticas

5 Se contempla que los compuestos de Fórmula II proporcionan beneficios terapéuticos a sujetos que padecen un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio. Por consiguiente, se desvela un procedimiento para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II a un
10 sujeto que lo necesita para mejorar un síntoma del trastorno, en el que la Fórmula II es como se ha descrito anteriormente. En determinadas realizaciones, el compuesto particular de Fórmula II es un compuesto definido por una de las realizaciones descritas anteriormente.

En determinadas realizaciones, el trastorno es un trastorno inmunitario. En determinadas otras realizaciones, el trastorno inflamatorio es un trastorno inflamatorio. En determinadas otras realizaciones, el trastorno es un trastorno autoinmunitario. En determinadas otras realizaciones, el trastorno es artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad
15 inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiaquía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, esclerodermia, colitis ulcerosa, asma o hiperplasia epidérmica.

En determinadas otras realizaciones, el trastorno es inflamación del cartílago, degradación ósea, artritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, particularmente artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reter juvenil, síndrome de SEA, dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de inicio sistémico, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reter, dermatomiositis, artritis psoriásica, vasculitis, miolitis, polimiolitis, dermatomielitis, osteoartritis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, polimialgia reumática, sarcoidosis, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus de tipo II, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia epidérmica psoriásica, psoriasis en placas, psoriasis gotosa, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica o un trastorno inmune asociado o que surge de la actividad de linfocitos patógenos. En determinadas realizaciones, la psoriasis es psoriasis en placas, psoriasis gotosa, psoriasis inversa, psoriasis pustular o psoriasis eritrodérmica.

En determinadas otras realizaciones, el trastorno es uveítis no infecciosa, enfermedad de Behcet o síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

35 También se desvela el uso de un compuesto de fórmula II en la fabricación de un medicamento. En determinadas realizaciones, el medicamento es para tratar un trastorno descrito en el presente documento.

También se desvela el uso de un compuesto de fórmula II para tratar un trastorno médico, tale como un trastorno médico descrito en el presente documento.

40 Además, se contempla que los compuestos de Fórmula II pueden inhibir la síntesis de la actividad de ROR γ . Por consiguiente, también se desvela un procedimiento de inhibición de la actividad de ROR γ . El procedimiento comprende exponer un ROR γ a una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II, para inhibir dicho ROR γ , en el que la Fórmula II es como se ha descrito anteriormente. En determinadas realizaciones, el compuesto particular de Fórmula II es el compuesto definido por una de las realizaciones descritas en el presente documento.

45 Además, se contempla que los compuestos de Fórmula II pueden reducir la cantidad de interleucina-17 (IL-17) en un sujeto. La IL-17 es una citocina que afecta a numerosas funciones biológicas, incluyendo inducir y mediar las respuestas proinflamatorias. Por consiguiente, también se desvela un procedimiento para reducir la cantidad de IL-17 en un sujeto. El procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula II, para reducir la cantidad de IL-17 en el sujeto, en el que la Fórmula II es como se ha descrito anteriormente. En determinadas realizaciones, el compuesto particular de Fórmula II es el compuesto definido por una de las realizaciones descritas en el presente documento.

50 En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones, la administración del compuesto reduce la cantidad de IL-17 producida por los linfocitos Th-17 en el sujeto. Se puede medir un cambio en la cantidad de IL-17 producida por, por ejemplo, los linfocitos Th-17 usando procedimientos descritos en la literatura, tales como un ensayo ELISA o un ensayo de tinción intracelular.

55 Además, se contempla que los compuestos de Fórmula II pueden inhibir la síntesis de IL-17 en un sujeto. Por consiguiente, también se describe un procedimiento para inhibir la síntesis de IL-17 en un sujeto. El procedimiento

comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula II, para inhibir la síntesis de IL-17 en el sujeto, en el que la Fórmula II es como se ha descrito anteriormente. En determinadas realizaciones, el compuesto particular de Fórmula II es el compuesto definido por una de las realizaciones descritas en el presente documento.

- 5 La descripción anterior describe múltiples realizaciones que proporcionan definiciones para las variables utilizadas en el presente documento. La aplicación contempla específicamente todas las combinaciones de tales variables.

Terapia de combinación

Otro aspecto de la invención proporciona una terapia de combinación. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula II o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos adicionales para tratar trastornos médicos, tales como trastornos médicos asociados con la actividad de la ruta de la IL-17 inapropiada. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, (1) un inhibidor de TNF- α ; (2) un inhibidor no selectivo de COX-1/COX-2; (3) un inhibidor selectivo de COX-2, tal como celecoxib y rofecoxib; (4) otros agentes para tratar enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, incluyendo, por ejemplo, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, azatioprina, penicilamina, bucilamina, actarit, mizoribina, lobenzarit, hidroxiclороquina, d-penicilamina, aurotiomalato, auranofina, oro parenteral, oro oral, ciclofosfamida, Lymphostat-B, un inhibidor de BAFF/ APRIL, CTLA-4-Ig o un mimético de CTLA-4-Ig; (5) un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP); (6) un antagonistas del receptor de LTD4; (7) un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV), tal como cilomilast (ariflo) o roflumilast; (8) un antagonista del receptor H1 antihistamínico; (9) un agonista del adrenoceptor α_1 y α_2 ; (10) un agente anticolinérgico; (11) un agonista del adrenoceptor β ; (12) un mimético del factor de crecimiento de tipo insulina I (IGF-1); (13) un glucocorticoide; (14) un inhibidor de quinasa, tal como un inhibidor de una Janus quinasa (por ejemplo, JAK 1 y/o JAK2 y/o JAK 3 y/o TYK2), p38 MAPK, Syk o IKK2; (15) un producto biológico diana de linfocitos B, tal como rituximab; (16) un modulador de coestimulación selectivo, tal como abatacept; (17) un inhibidor de interleucina o un inhibidor del receptor de interleucina, tal como el inhibidor de IL-1 anakinra, el inhibidor de IL-6 tocilizumab y el inhibidor de IL12/IL-23 ustekimumab; (18) un anticuerpo anti-IL17, anticuerpo anti-IL21 o anticuerpo anti-IL22 (19) un agonista de S1P1, tal como fingolimod; (20) un interferón, tal como interferón beta 1; (21) un inhibidor de integrina, tal como natalizumab; (22) un inhibidor de mTOR, tal como rapamicina, ciclosporina y tacrolimus; (23) un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), tal como derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanac, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazac, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y pirazonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (24) un activador de la ruta de NRF2, tal como el derivado de ácido fumárico, BG-12; y (25) un inhibidor de receptor de quimiocina o de quimiocina, tal como un antagonista de CCR9.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en corticosteroides, vitamina D3, antralina y retinoides. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un corticosteroide. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es vitamina D3. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es antralina. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un retinoide.

La cantidad del compuesto de Fórmula II y el agente terapéutico adicional y el momento relativo de administración pueden seleccionarse para lograr un efecto terapéutico combinado deseado. Por ejemplo, cuando se administra una terapia de combinación a un paciente que necesite tal administración, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes terapéuticos, se pueden administrar en cualquier orden, tal como, por ejemplo, secuencialmente, concurrentemente, conjuntamente, simultáneamente y similares. Además, por ejemplo, un compuesto de una cualquiera de Fórmula II se puede administrar durante un tiempo en el agente o agentes terapéuticos adicionales ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

Las dosis y el régimen de dosificación de los principios activos utilizados en la terapia de combinación pueden determinarlos un médico encargado del tratamiento. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II y el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran en dosis empleadas habitualmente cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar el trastorno. En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula II y el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran en dosis inferiores a las dosis empleadas habitualmente cuando dichos agentes se usan como monoterapia para tratar el trastorno. En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula II y el agente o agentes terapéuticos adicionales están presentes en la misma composición, que es adecuada para administración oral.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de dosis menores de uno o más

agentes y/o la administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosis menor o una administración menos frecuente de uno o más agentes puede reducir la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de la Fórmula II, un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un agente terapéutico adicional indicados anteriormente.

Composiciones farmacéuticas y consideraciones de dosificación

- 10 Normalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección que se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Una persona normalmente experta en la materia puede dilucidar fácilmente las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos necesarios para tratar el progreso de la afección médica usando estrategias clínicas y preclínicas habituales en las técnicas médicas. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad del compuesto que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando.

- 15 El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente antes. El término "tratar" también incluye tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

- 20 Como se ha indicado anteriormente, la invención proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para administración oral en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, las dirigidas a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o un parche de liberación o aerosol controlada aplicada a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

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

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en las composiciones.

- 40 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

- 45 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar de forma cómoda en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la materia de farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una sola forma farmacéutica variará en función del huésped tratado, del modo particular de administración. La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, de la forma más preferente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

- 55 En determinadas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace que un compuesto de la presente

invención sea biodisponible por vía oral.

Los procedimientos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en contacto un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y completa un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral puede estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o de tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) y/o colutorios bucales y similares, conteniendo cada una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Un compuesto de la presente invención también se pueden administrar en forma de bolo, electuario o pasta.

En formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, algunos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril sulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica; (9) lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, estearato de cinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tampón. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión se pueden preparar usando un aglutinante, (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se pueden ranurar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para liberación rápida, por ejemplo, liofilizarse. Pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse inmediatamente antes de su uso en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y pueden ser de una composición tal que solo liberen el o los principios activos, o preferentemente, en una parte determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes

humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

5 Las suspensiones, además de los principios activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

10 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de un supositorio, que pueden prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos adecuados no irritantes, que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura del cuerpo y, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen vehículos tales que en la técnica se sabe son apropiados.

15 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con conservantes, tampones, o propulsores, que puedan ser necesarios.

20 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto activo de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

25 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

30 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto de la presente invención en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

35 Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares, también se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o aural puede ser en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, biodegradable (es decir, esponjas de gel absorbible, colágeno) e implantes no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

45 Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran de manera conveniente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que el paciente sacude o bombea o en forma de una presentación en forma de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo; como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usar, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

- 5 Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.
- 10 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos sobre los compuestos objeto puede asegurarse por la inclusión diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol de ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede llevar a cabo mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.
- 15 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.
- 20 Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares de los compuestos sujeto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejido corporal.
- 25 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como sustancias farmacéuticas, a seres humanos y animales, se pueden administrar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 al 99 % (más preferentemente, de 10 a 30 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 Las preparaciones de la presente invención se pueden proporcionar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Las mismas, por supuesto, se proporcionan mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópico por loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.
- 35 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" que se usan en el presente documento se refieren a modos de administración diferentes de la administración entérica y tópica, normalmente mediante inyección e incluyen, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, inyección intraespinal e intraesternal e infusión.
- 40 Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrada periféricamente" como se usan en el presente documento significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material distinto directamente al sistema nervioso central, de modo que entre en el sistema del paciente y, por tanto, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.
- 45 Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo por vía oral, nasal, como mediante, por ejemplo, un pulverizador, por vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como por polvos, pomadas o gotas, incluyendo por vía bucal y sublingual.
- 50 Con independencia de la vía de administración seleccionada, En el compuesto de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales conocidos a los expertos en la materia.
- 55 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variar para obtener una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, la composición y el modo de administración, sin ser tóxicas para el paciente.
- El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto

particular de la presente invención empleado, o el éster, la sal o la amida de los mismos, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto que se esté empleando, la velocidad y la extensión de la absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto concreto empleado, la edad, el sexo, el peso, la afección, el estado de salud general y los antecedentes médicos del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario expertos en la técnica pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar las dosis de los compuestos de la invención usadas en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los necesarios con el fin de conseguir el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosis hasta conseguir el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis menor eficaz para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Preferentemente, los compuestos se administran a aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg.

Cuando los compuestos descritos en el presente documento se administran conjuntamente con otro agente (por ejemplo, como agentes sensibilizantes), la cantidad eficaz puede ser menor que cuando el agente se usa solo.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitarias. La posología preferida es una administración al día.

La invención proporciona además una forma de dosificación unitaria (tal como un comprimido o cápsula) que comprende un compuesto de Fórmula II o un compuesto específico descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de un trastorno inmunitario o inflamatorio, tal como uno de los trastornos inmunitarios o trastornos inflamatorios particulares descritos en el presente documento.

Procedimientos y Esquemas Sintéticos Generales

Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse por los procedimientos descritos más adelante, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para aquellos con una habilidad habitual en la técnica. Los materiales de partida usados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos rutinarios conocidos en la técnica (tales como los procedimientos desvelados en libros de referencia convencionales, tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience)). Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se indican más adelante.

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999.

Pueden prepararse compuestos de Fórmula II, o sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con los Esquemas de reacción que se describen más adelante en el presente documento. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes en los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y purificación de los productos se consiguió por procedimientos convencionales, que son conocidos para un químico con una habilidad habitual.

Se entenderá por un experto en la técnica que los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por conveniencia de representación y/o para reflejar el orden en el que se introducen en los esquemas, y no pretenden corresponderse necesariamente con los símbolos, superíndices o subíndices en las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Estos no limitan el ámbito de la invención de ninguna manera.

Pueden prepararse compuestos de Fórmula II como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros individuales que incluye mezclas racémicas. Los procedimientos para obtener preferencialmente un enantiómero individual a partir de una mezcla de enantiómeros individuales o una mezcla racémica son bien conocidos para aquellos con una habilidad habitual en la técnica de química orgánica. Tales procedimientos incluyen, pero sin limitación, cristalización preferencial de sales diastereoméricas (por ejemplo, tartrato o alcanforsulfonato), derivatización covalente mediante un reactivo quiral no racémico, seguido de separación de los diastereómeros resultantes por procedimientos comunes (por ejemplo, cristalización, separación cromatográfica o destilación) e inversión química al compuesto escalémico, tecnología de Lecho Móvil Simulado o cromatografía líquida de

alta/media presión o cromatografía de fluidos supercríticos empleando una fase quiral estacionaria. Estas técnicas pueden realizarse en los compuestos finales de la invención o en cualquiera de los intermedios para dar compuestos de la invención que portan un centro estereogénico. Además, para facilitar la separación por cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente, los compuestos de la invención o cualquiera de los intermedios para los compuestos de la invención que portan un centro estereogénico pueden hacerse reaccionar transitoriamente con un reactivo aquiral, separarse y después revertirse al compuesto escalémico por técnicas sintéticas convencionales.

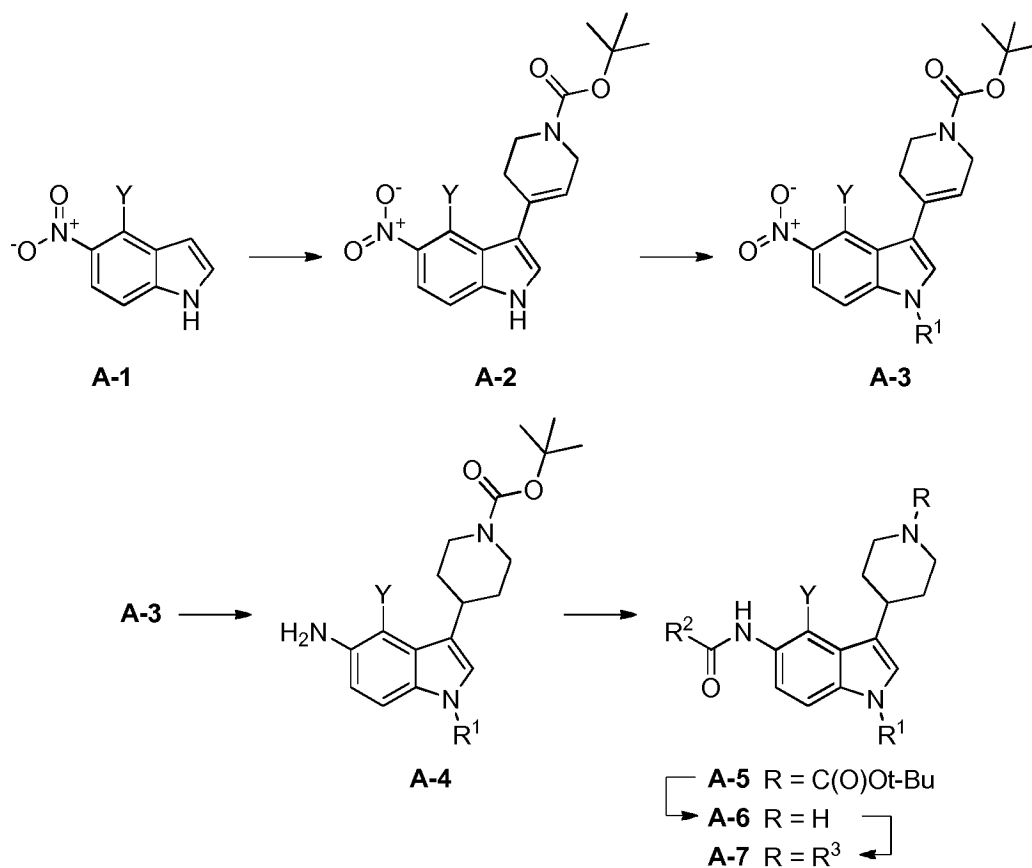
5

10

15

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema A**. La condensación de 5-nitro-1H-indol (A-1, Y = H) con 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo proporciona A-2. Después el nitrógeno de indol se alquila con haluros de alquilo de la fórmula R¹I o R¹Br en presencia de una base para proporcionar A-3. La hidrogenación de A-3 proporciona compuestos de la fórmula A-4. La amina resultante A-4 puede transformarse en amidas mediante la reacción con cloruros de ácido en presencia de base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados o A-4 puede transformarse en ureas mediante la reacción con un equivalente de fosgeno, seguido de una amina. Tras la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el intermedio A-6 puede transformarse en compuestos de la fórmula A-7 (Fórmula I) a través de transformaciones de amina comunes, incluyendo formación de amida, formación de sulfonamida, formación de urea y aminación reductora. De forma similar, partiendo de 4-metil-5-nitro-1H-indol (A-1, Y = Me) y siguiendo etapas similares se proporcionan compuestos de la fórmula A-7 (Y = Me).

ESQUEMA A

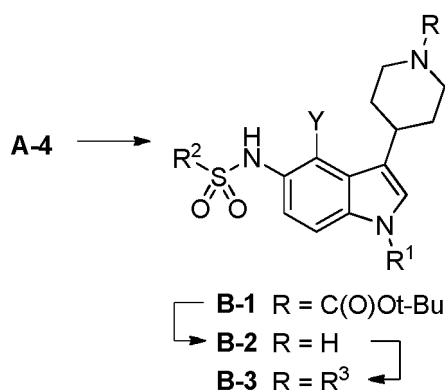


20

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema B**. El intermedio A-4 puede transformarse en sulfonamidas de la fórmula B-1 haciendo reaccionar con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Tras la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el intermedio B-2 puede transformarse en compuestos de la fórmula B-3 (Fórmula I) a través de transformaciones de amina comunes, incluyendo formación de amida, formación de sulfonamida, formación de urea y aminación reductora.

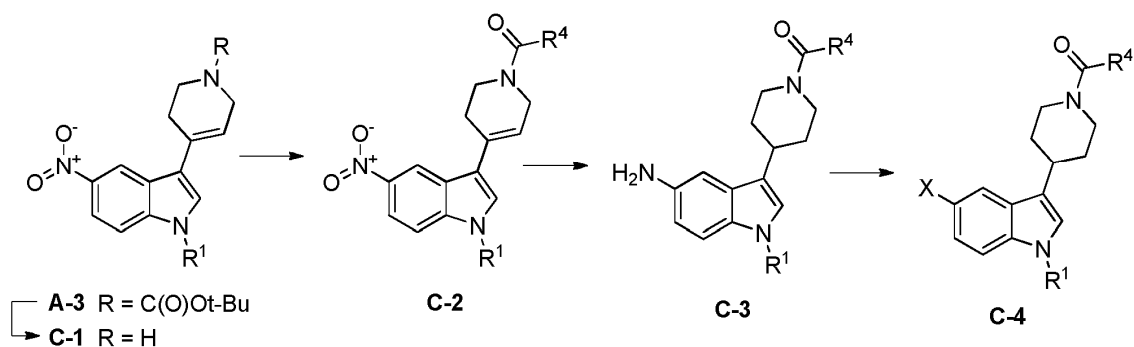
25

ESQUEMA B



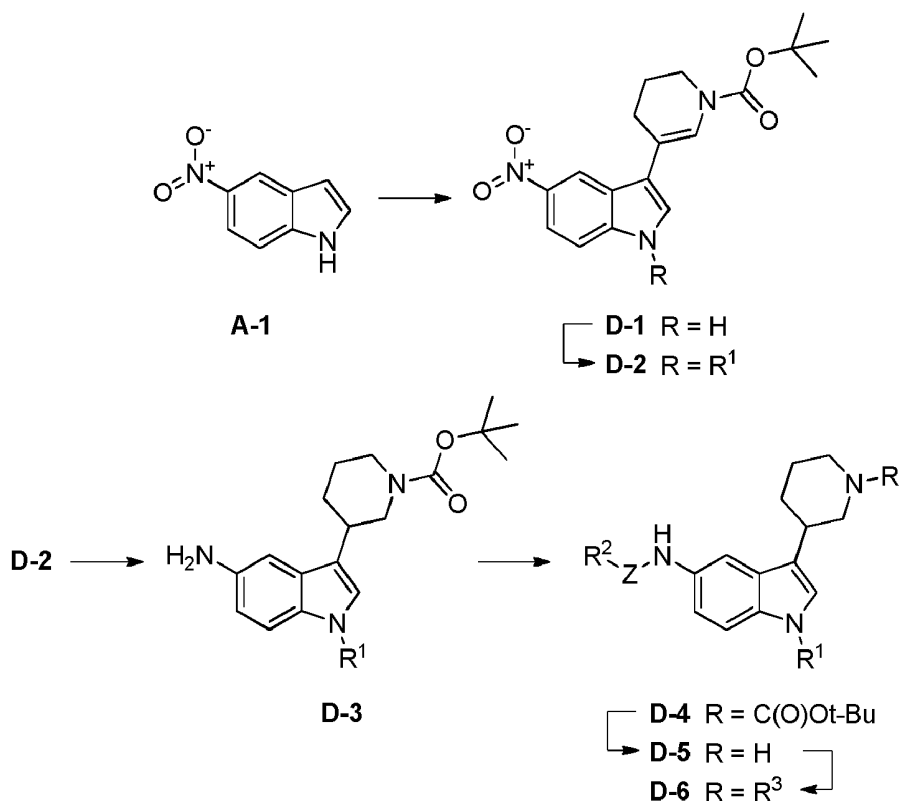
5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema C**. La desprotección del grupo protector de nitrógeno en A-3 proporciona la amina C-1 que después se transforma en amidas mediante la reacción con cloruros de ácido en presencia de base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados para proporcionar compuestos de la fórmula C-2. La hidrogenación del intermedio C-2 proporciona compuestos de la fórmula C-3. La amina resultante C-3 puede transformarse en compuestos de fórmula (I) a través de procedimientos comunes para formación de sulfonamida, formación de amida o formación de urea.

ESQUEMA C



10
15
20 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema D**. La condensación de 5-nitro-1H-indol (A-1) con 3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butil proporciona D-1. Después el nitrógeno de indol se alquila con haluros de alquilo de la fórmula R¹I o R¹Br en presencia de una base para proporcionar D-2. La hidrogenación de D-2 proporciona compuestos de la fórmula D-3. La amina resultante D-3 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruros de ácido en presencia de base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados o D-3 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción con un equivalente de fosgeno, seguido de una amina o D-3 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO₂) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Tras la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el intermedio D-5 puede transformarse en compuestos de la fórmula D-6 (Fórmula I) a través de transformaciones de amina comunes, incluyendo formación de amida, formación de sulfonamida, formación de urea y aminación reductora.

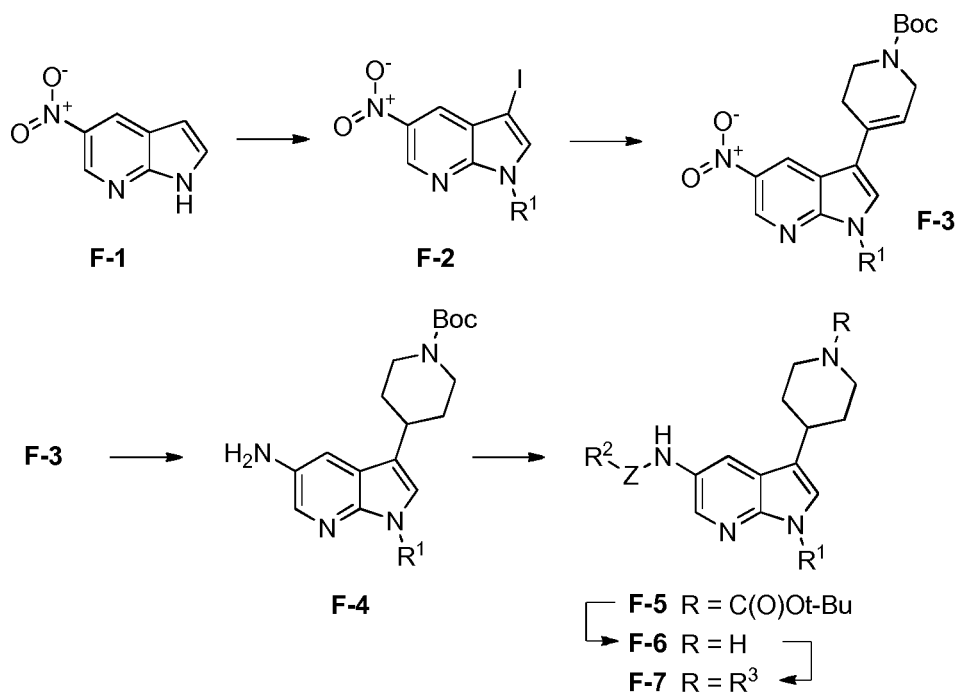
ESQUEMA D



5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema E**. Se halogena 5-nitro-1H-indol (A-1) para proporcionar el bromuro E-1. El acoplamiento mediado por paladio de E-1 con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo proporciona E-2. Después el nitrógeno de indol se alquila con haluros de alquilo de la fórmula R¹I o R¹Br en presencia de una base para proporcionar compuestos de la fórmula E-3. La hidrogenación de E-3 proporciona compuestos de la fórmula E-4. La amina resultante E-4 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruros de ácido en presencia de base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados o E-4 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción con un equivalente de fosgeno, seguido de una amina o E-4 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO₂) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Tras la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el intermedio E-6 puede transformarse en compuestos de la fórmula E-7 (Fórmula I) a través de transformaciones de amina comunes, incluyendo formación de amida, formación de sulfonamida, formación de urea y aminación reductora.

15

ESQUEMA F

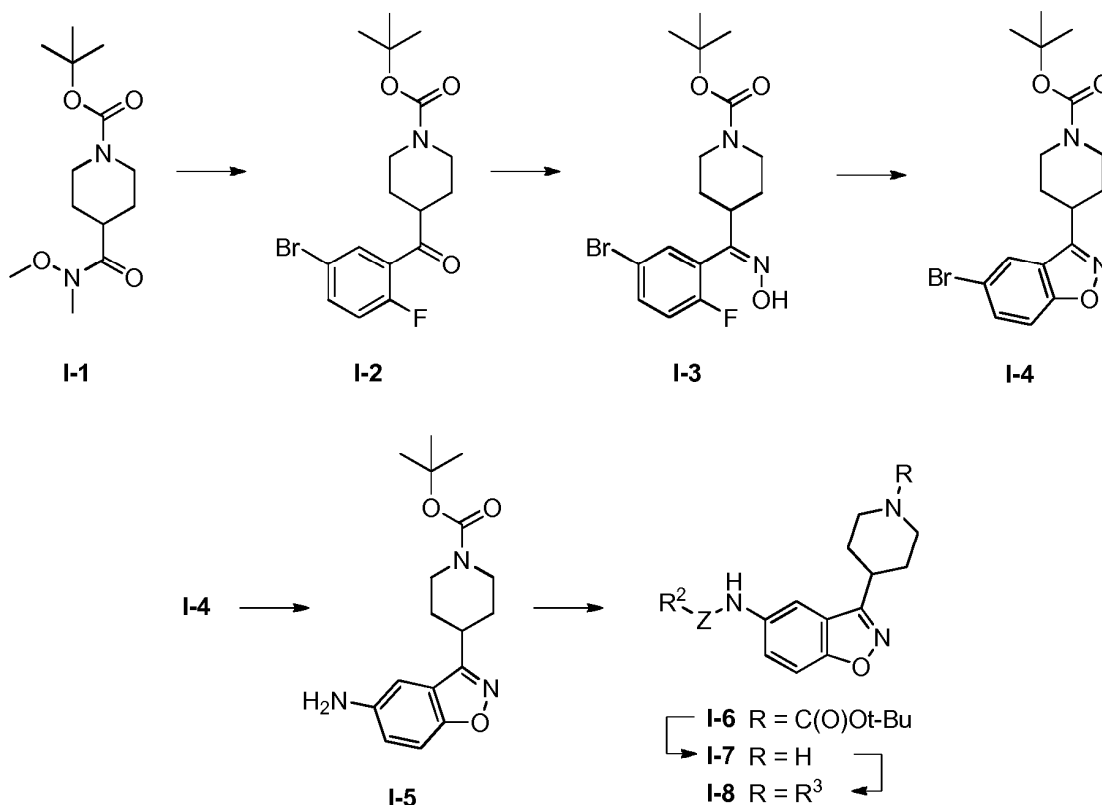


Los compuestos de fórmula (III) o fórmula (IV) pueden prepararse como se describe en el **Esquema G**. La protección de amina del intermedio G-1 (en el que X=N, Y=CH o X=CH, Y=N), seguido de hidrogenación y eliminación de cierre de anillo proporciona compuestos de la fórmula G-3. La yodación de G-3 proporciona compuestos de la fórmula G-4, que después se alquilan mediante haluros de alquilo de la fórmula R¹I o R¹Br en presencia de una base para proporcionar compuestos de la fórmula G-5. El acoplamiento mediado por paladio de G-5 con amidas de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato proporciona compuestos de la fórmula G-6. La hidrogenación de G-6 proporciona compuestos de la fórmula G-7. La amina resultante G-7 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruros de ácido en presencia de base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados o G-7 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción con un equivalente de fosgeno, seguido de una amina o G-7 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO₂) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base para proporcionar compuestos de la fórmula G-8.

15

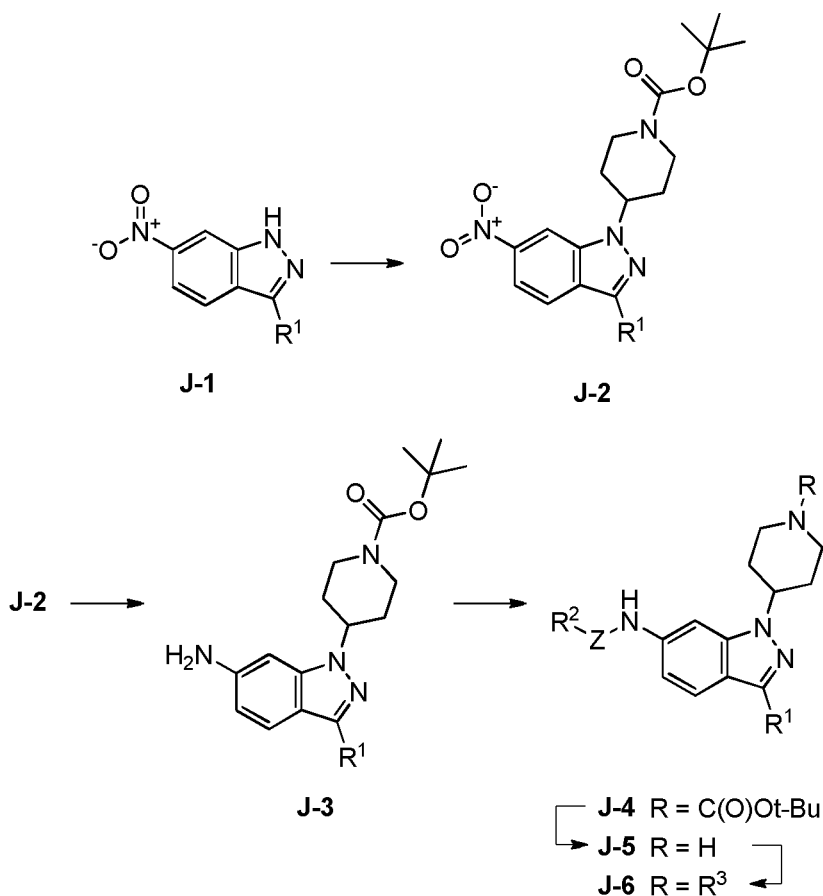
4. La aminación mediada por paladio de I-4 con un sustituto de amina, seguido de desprotección del grupo protector de nitrógeno proporciona el intermedio I-5. La amina resultante I-5 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruros de ácido en presencia de base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados o I-5 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción con un equivalente de fosgeno, seguido de una amina o I-5 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO₂) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Tras la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el intermedio I-7 puede transformarse en compuestos de la fórmula I-8 a través de transformaciones de amina comunes, incluyendo formación de amida, formación de sulfonamida, formación de urea y aminación reductora.

ESQUEMA I



- 10 Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse como se describe en el **Esquema J**. Pueden alquilarse compuestos, tales como 6-nitro-1H-indazol (J-1 en el que R¹ es H) con 4-((metilsulfonyl)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en presencia de una base inorgánica para proporcionar compuestos de la fórmula J-2. La hidrogenación de J-2 proporciona compuestos de la fórmula J-3. La amina resultante J-3 puede transformarse en amidas (Z = CO) mediante la reacción con cloruros de ácido en presencia de base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados o J-3 puede transformarse en ureas (Z = CO) mediante la reacción con un equivalente de fosgeno, seguido de una amina o J-3 puede transformarse en sulfonamidas (Z = SO₂) mediante la reacción con cloruros de sulfonilo en presencia de una base. Tras la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el intermedio J-5 puede transformarse en compuestos de la fórmula J-6 a través de transformaciones de amina comunes, incluyendo formación de amida, formación de sulfonamida, formación de urea y aminación reductora.
- 15
- 20

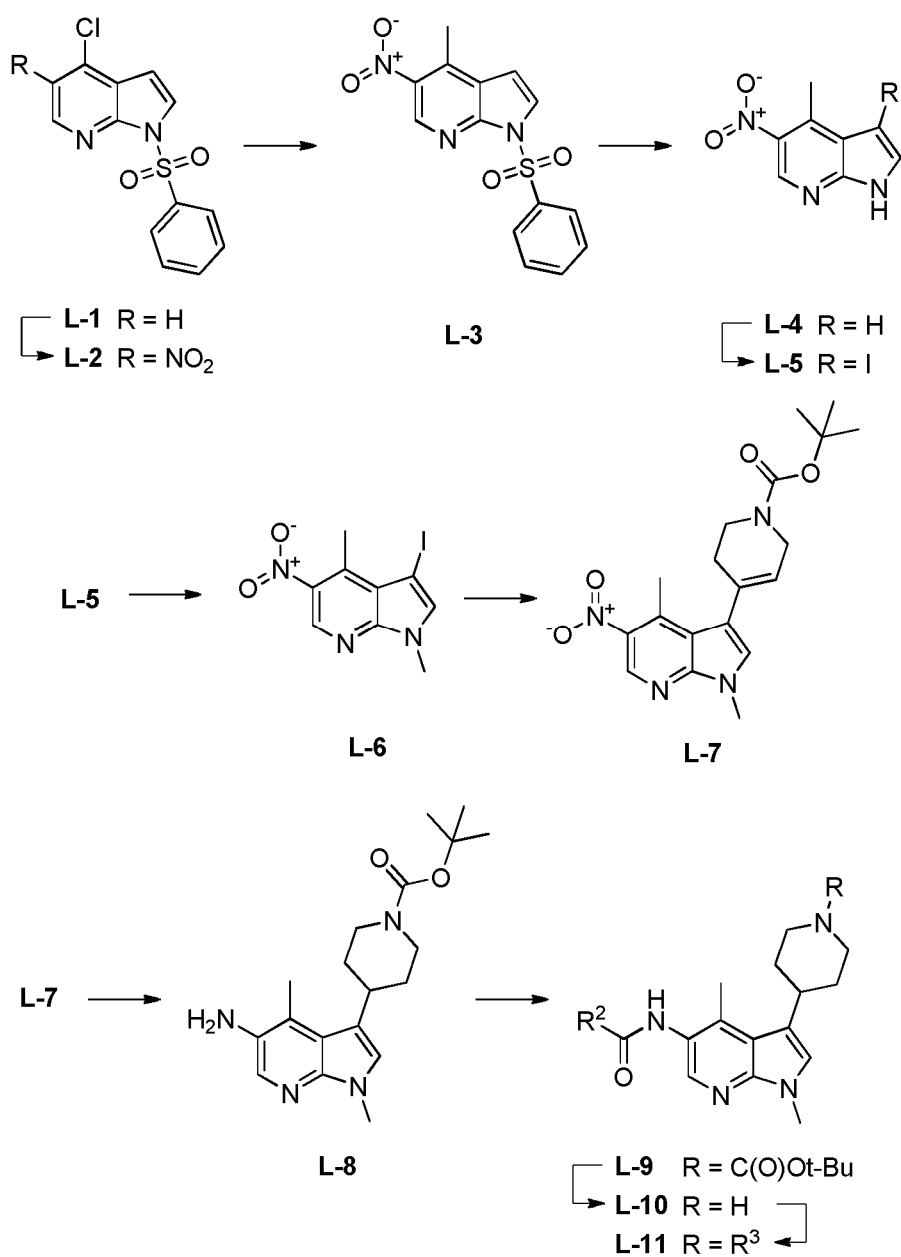
ESQUEMA J



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema K**. La halogenación de indoles, tales como 4-metil-5-nitro-1H-indol (K-1, Y = Me) con yodo en presencia de una base inorgánica, seguido de alquilación del nitrógeno de indol con un haluro de alquilo de la fórmula R¹ o R¹Br en presencia de base proporcionan compuestos de la fórmula K-2. El acoplamiento de K-2 con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en presencia de un catalizador de paladio proporciona compuestos de la fórmula K-3. Tras la desprotección del grupo protector de nitrógeno, el intermedio K-4 puede transformarse en compuestos de la fórmula K-5 a través de transformaciones de amina comunes, incluyendo formación de amida, formación de sulfonamida, formación de urea y aminación reductora. Los compuestos de la fórmula K-5 pueden tratarse con condiciones reductoras para proporcionar K-6. La amina resultante puede transformarse en amidas mediante la reacción con cloruros de ácido en presencia de base o ácidos carboxílicos con agentes de acoplamiento adecuados o K-6 puede transformarse en ureas mediante la reacción con un equivalente de fosgeno, seguido de una amina.

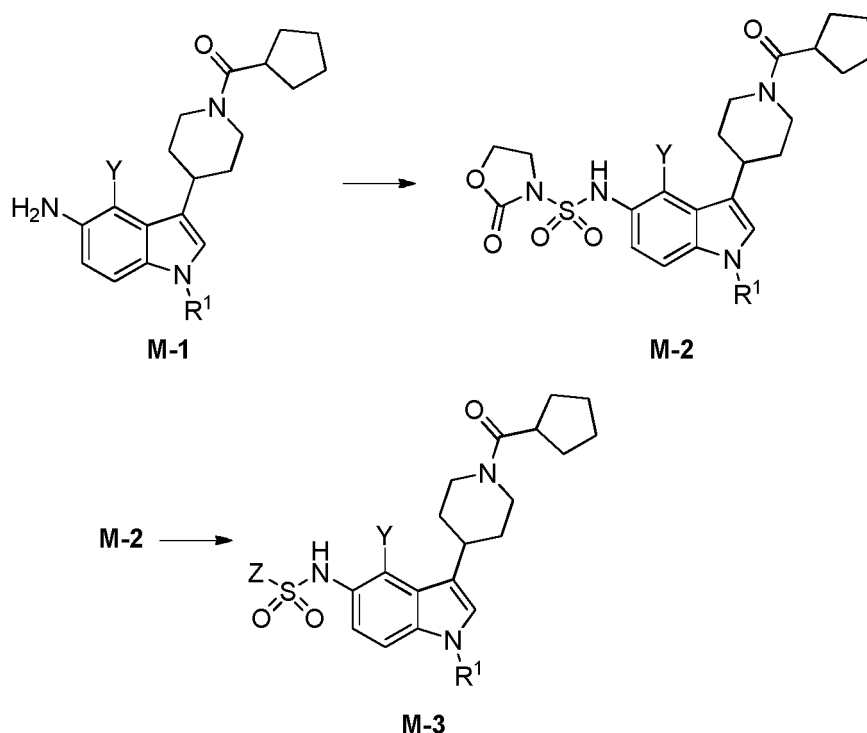
15

ESQUEMA L



5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se describe en el **Esquema M**. La condensación de cloruro de 2-oxooxazolidin-3-sulfonilo con compuestos de la fórmula M-1 en presencia de piridina proporciona compuestos de la fórmula M-2. La reacción de M-2 con aminas primarias o secundarias proporciona compuestos de la fórmula M-3.

ESQUEMA M

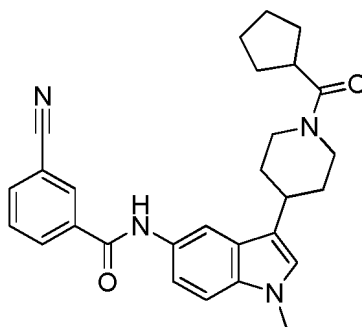
**Ejemplos**

- 5 La invención que se está describiendo ahora de un modo general, se comprenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente para fines de ilustración de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención y no pretenden limitar la invención. Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del ámbito de esta invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, solos o junto con otras técnicas conocidas generalmente en la técnica.
- 10 Los experimentos se llevaron a cabo de forma general en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Generalmente se usaron disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando fue adecuado. Los datos de espectrometría de masas se indican tanto para la cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), la ionización química a presión atmosférica (APCI) o el instrumento de cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los desplazamientos químicos en los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a los picos residuales de los disolventes deuterados utilizados. Las constantes de acoplamiento (valores de J) se indican en hercios.

20 Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y la temperatura) puede variar. En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a tratamiento cuando fue adecuado. Las purificaciones puede variar entre experimentos: por lo general, los disolventes y las proporciones de disolventes usadas para los eluyentes/gradientes se seleccionaron para proporcionar Fr o tiempos de retención adecuados (TRet).

25 Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento: DCM: diclorometano; DMF: dimetilformamida; NMP: N-Metilpirrolidona; BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; MeOH: metanol; TEA: trietilamina; y THF: tetrahidrofurano.

Ejemplo de Referencia 1**Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida**



5 Etapa 1: 4-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de terc-butilo (Int-1). A metóxido sódico recién preparado (5,0 g, 92,59 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió 5-nitroindol (5,0 g, 30,87 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (18,56 g, 19,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 40 % en hexano). Después de consumirse la mayoría del material de partida (Según TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua (100 ml), se extrajo usando acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener un material en bruto. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para proporcionar el compuesto del título (9,0 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); CLEM: m/e 243,95 [M-100]⁺ desprotegido de Boc

15 Etapa 2: 4-(1-Metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Int-2). A una solución de 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Int-1; 4,5 g, 13,12 mmol) en 80 ml de THF se añadió NaH (2,1 g, 52,48 mmol, 60 % p/p en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió gota a gota MeI (3,3 ml, 52,48 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (40 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de hielo-agua y después se extrajo usando acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (4,6 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,08 (s a, 2H), 3,86-3,84 (m, 3H), 3,58-3,57 (m, 2H), 2,54 (m, 2H, Combinado), 1,44 (s, 9H); CLEM: m/e 258,95 [M-100]⁺ desprotegido de Boc

25 Etapa 3. 4-(5-Amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 12,61 mmol) en 50 ml de metanol se añadió Pd/C (0,1 g) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C en una atmósfera de H₂ (presión de globo) durante 7 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y el filtrado combinado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,4 g, 82 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,51 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,09-2,75 (m, 5H), 1,87 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H). CLEM: m/e 352,10 [M+Na]⁺

35 Etapa 4: Cloruro de 3-cianobenzoilo. A una solución de ácido 3-cianobenzoico (7 g, 47,61 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió SOCl₂ (17,38 ml, 238,09 mmol) y DMF (2-3 gotas, catalítica). La mezcla de reacción se dejó calentar a 95 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (30 % de acetato de etilo en hexano, la masa de reacción se inactivó con metanol seco para TLC). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un cloruro de 3-cianobenzoilo en bruto (7,84 g, 99 %) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

40 Etapa 5: 4-(5-(3-Cianobenzamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Int-2; 5 g, 15,19 mmol) en DCM (70 ml) se añadió TEA (6,4 ml, 45,59 mmol), seguido de la adición de cloruro de 3-cianobenzoilo (3 g, 18,23 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo usando DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un compuesto en bruto que se sometió a cromatografía en columna (Gel de Sílice, malla 100-200) para proporcionar el compuesto del título (4,32 g, 62 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). CLEM: m/e 358,95 [M-100]⁺ (compuesto desprotegido de Boc observado como un pico base).

50 Etapa 6: 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida. A una solución de 4-(5-(4-cianopiridin-2-carboxamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 9,43 mmol) en 20 ml de metanol se

añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (10 % de metanol en DCM). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto, que se neutralizó con una solución sat. de NaHCO₃ y después se extrajo con 10 % de metanol en DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,5 g, 44,64 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,19-2,76 (m, 6H), 2,04-1,65 (m, 4H). CLEM: m/e 358,95 [M+1] +

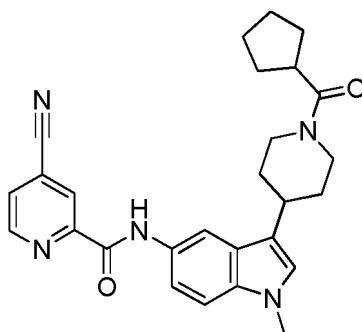
5
10
15
Etapa 7: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida. Se disolvieron ácido ciclopentanocarboxílico (128 mg, 1,114 mmol) y TBTU (430 mg, 1,337 mmol) en DMF (15 ml) y se añadió DIPEA (720 mg, 5,57 mmol). Después de agitar a 40 °C durante 1 h, se añadió 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (400 mg, 1,114 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (21 mg, 4,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s a, 1 H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,01 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,78 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,05-3,23 (m, 2H), 2,91-2,98 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,04-2,16 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 6H), 1,55-1,66 (m, 4H). CLEM: m/e 455,10 [M+1]+.

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 1 (donde "R" indica que el ejemplo también es un ejemplo de referencia).

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R2		3-ciano-N-(1-metil-3-(1-(3-metilbutanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida	442,2
R3		3-ciano-N-(3-(1-((2S,3S)-2-hidroxi-3-metilpentanoil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida	472,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R4		3-ciano-N-(3-(1-((2S)-2-hidroxi-4-metilpentanoil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida	472,2
R5		3-ciano-N-(3-{1-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida	484,2

Ejemplo R6**Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida**

- 5 Etapa 1: 4-(5-(4-Cianopiridin-2-carboxamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Int-2). A una solución de 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado en el Ejemplo de Referencia 1, 3,3 g, 10,03 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TEA (4,2 ml, 30,09 mmol), seguido de la adición de cloruro de 4-cianopicolinoilo (2,1 g, 12,53 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo usando DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un compuesto en bruto, que se sometió a cromatografía en columna (Gel de Sílice, malla 100-200) para proporcionar el compuesto del título (3,7 g, 80 %) en forma de un sólido de color pardo claro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,88 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,15-2,88 (m, 3H), 2,03 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); CLEM: m/e 359,90 [M-100]⁺ desprotegido de Boc.
- 15

Etapa 2: 4-Ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il) picolinamida. A una solución de 4-(5-(4-cianopiridin-2-carboxamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Int-2; 3,7 g, 8,04 mmol) en 15 ml de metanol se añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y

se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (10 % de metanol en DCM). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto, que se neutralizó con una solución sat. de NaHCO_3 y después se extrajo con 10 % de metanol en DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (2,2 g, 78%) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,03 (s, 1H), 8,79-8,77 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,78 (s a, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22-2,79 (m, 5H), 2,03 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H). CLEM: m/e 377. 90 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

Etapa 3: 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida. Una solución de ácido ciclopentilcarboxílico (105 mg, 0,92 mmol), DIPEA (0,75 ml, 4,2 mmol) y EDCI.HCl (531 mg, 2,77 mmol) y HOBT (340 mg, 2,52 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió KB 4-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il) picolinamida (300 mg, 0,84 mmol) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC (5 % de metanol en DCM) y CLEM. Después de la finalización de la reacción (durante una noche), la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400) para dar el compuesto del título (280 mg, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,88 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 1,2, 4,8, Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8, Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,78 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,75 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,87-1,59 (m, 10H). CLEM: m/e 456,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$

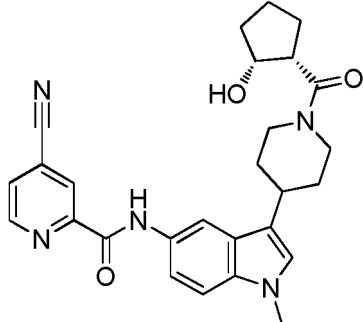
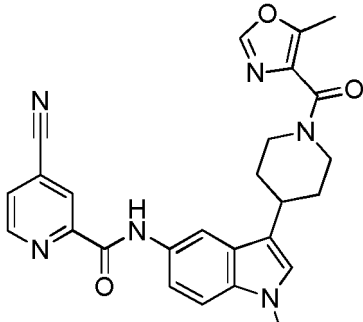
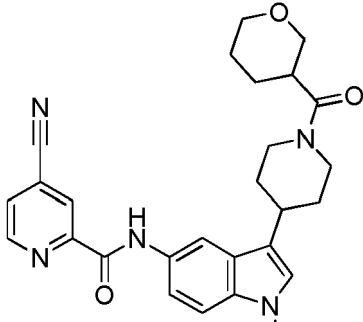
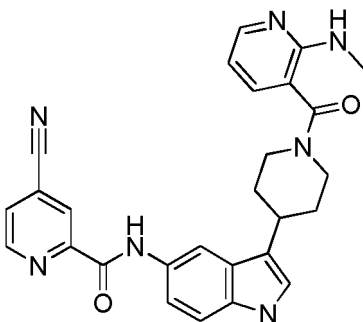
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo R6.

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R7		4-ciano-N-{3-[1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	470,2
R8		4-ciano-N-(3-{1-[(3,3-difluorociclopentil)carbonil] piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	490,1

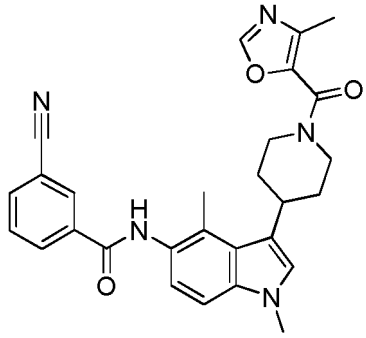
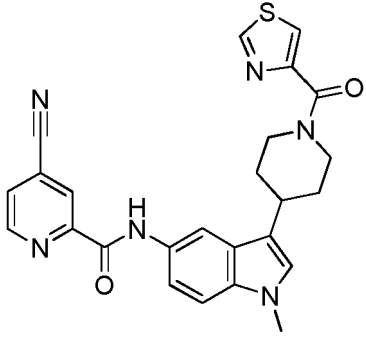
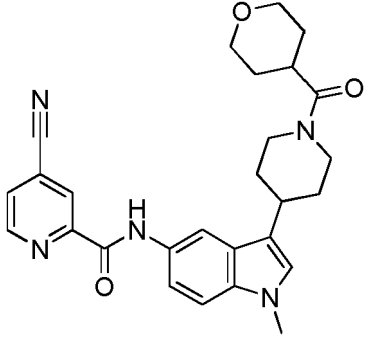
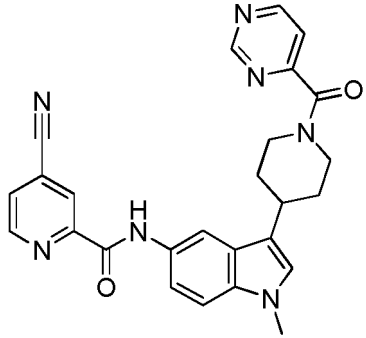
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R9		4-ciano-N-(3-{1-[(3,3-difluorociclobutil)carbonil]}piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	477,2
R10		4-ciano-N-(1-metil-3-{1-[(5-metilisoxazol-3-il) carbonil]}piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	469,15
R11		4-ciano-N-(1-metil-3-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]}piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	468,15
R12		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil]}piperidin-4-il}-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	486,20

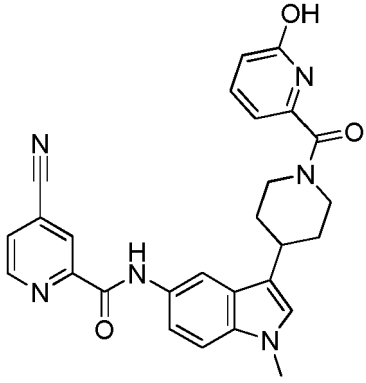
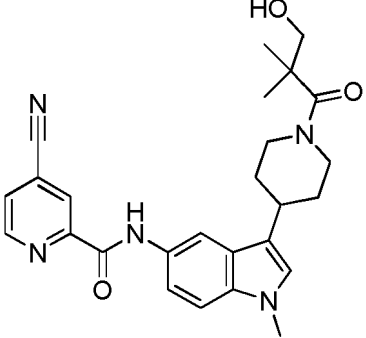
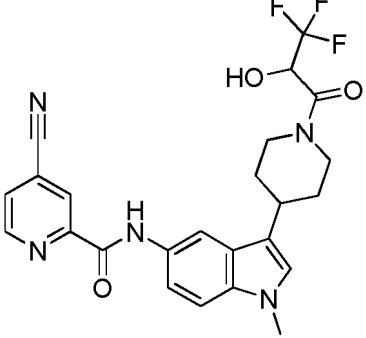
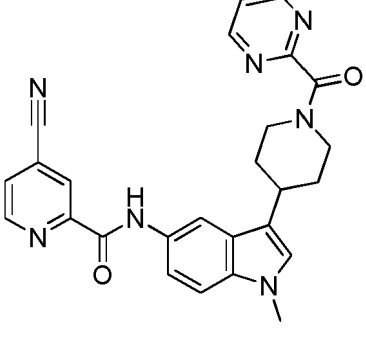
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R13		4-ciano-N-[3-(1-((1S*,2R*)-2-hidroxiciclopentil) carbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il] piridin-2-carboxamida	472,20
R14		4-ciano-N-(1-metil-3-{1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il) carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	469,10
R15		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-3-il carbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	472,20
R16		4-ciano-N-[1-metil-3-(1-[[2-(metilamino)piridin-3-il] carbonil]piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]piridin-2-carboxamida	494,15

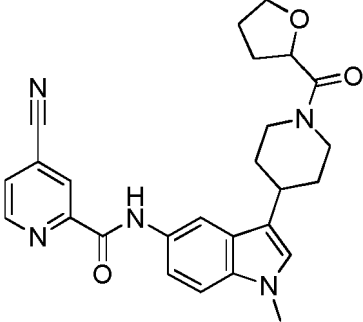
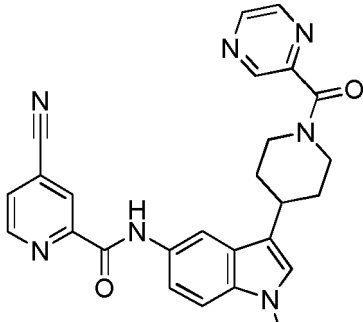
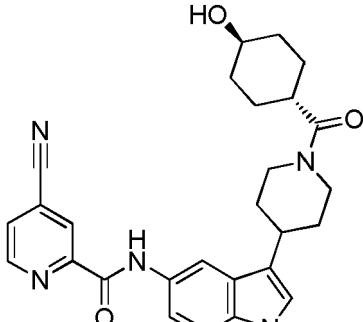
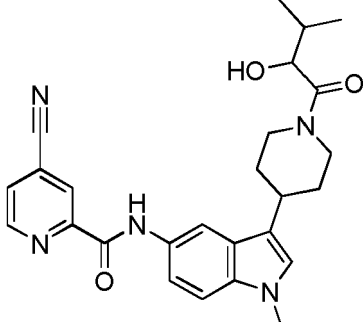
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R17		4-ciano-N-(1-metil-3-{1-[(5-metil-1,3-oxazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	469,15
R18		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(1,3-tiazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	471,00
R19		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	472,20
R20		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(pirimidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	466,15

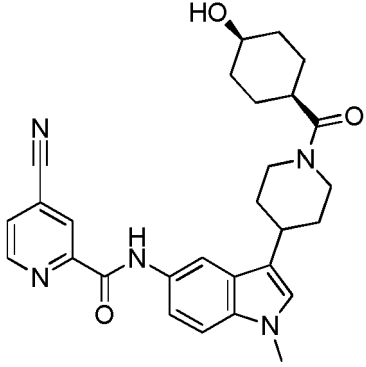
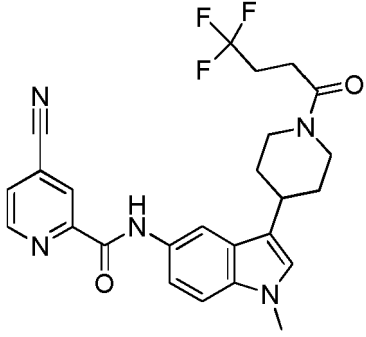
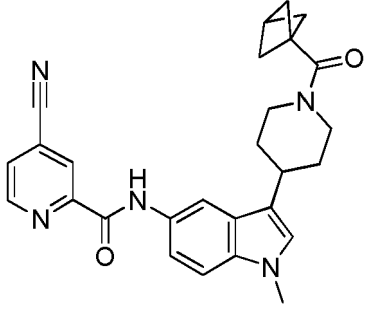
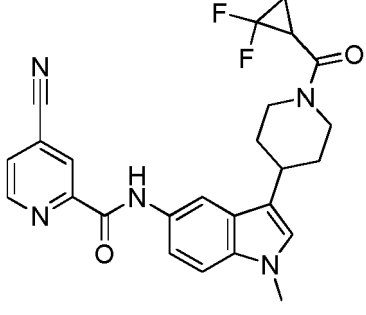
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R21		4-ciano-N-(3-{1-[(6-hidroxipiridin-2-il)carbonil] piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	481,15
R22		4-ciano-N-(3-[1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil) piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	460,15
R23		4-ciano-N-(1-metil-3-[1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	486,20
R24		4-ciano-N-(1-metil-3-[1-(pirimidin-2-ilcarbonil) piperidin-4-il]-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	466,15

(continuación)

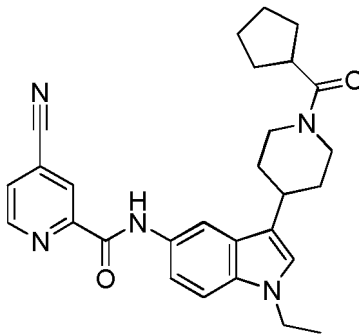
Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R25		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(tetrahidrofurano-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	458,15
R26		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(pirazin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	466,20
R27		4-ciano-N-(3-{1-[(trans-4-hidroxiciclohexil) carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	486,30
R28		4-ciano-N-{3-[1-(2-hidroxi-3-metilbutanoil) piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	460,25

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R29		4-ciano-N-(3-{1-[(cis-4-hidroxiciclohexil) carbonil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il) piridin-2-carboxamida	486,25
R30		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(4,4,4-trifluorobutanoil) piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	484,1
R31		N-{3-[1-(biciclo[1.1.1]pent-1-ilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-4-cianopiridin-2-carboxamida	454,2
R32		4-ciano-N-(3-{1-[(2,2-difluorociclopropil)carbonil] piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-carboxamida	464,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R33		4-ciano-N-{3-[1-(ciclopropilacetil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	442,3
R34		4-ciano-N-{3-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	432,2
R35		4-ciano-N-{1-metil-3-[1-(3,3,3-trifluoropropanoil) piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}piridin-2-carboxamida	470,2

Ejemplo de Referencia 36**Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-etil-1H-indol-5-il)picolinamida**

5 Etapa 1: preparación de 4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Un recipiente de alta presión se cargó con etanol (140 ml), 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (preparado en el Ejemplo de Referencia 1, 7 g, 0,02 mol), ácido acético (1,2 g, 0,02 mol) y Pd al 20 %/C (50 % húmedo, 0,7 g). La

mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se repartió entre carbonato potásico saturado y EtOAc. La fase orgánica se extrajo y se evaporó para proporcionar el compuesto del título, que se llevó adelante en la secuencia sin purificación adicional o caracterización.

5 Etapa 2: preparación de 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una suspensión de 4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,25 g, 26,2 mmol) en diclorometano (120 ml) se añadió Et₃N y la mezcla se enfrió a 0 °C, tras lo cual se añadió lentamente cloruro de 4-cianopicolinoilo (4,49 g, 26,9 mmol) en DCM (60 ml). El baño de refrigeración se retiró después de una hora y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió cloruro sódico acuoso saturado y las fases se separaron. La fase
10 acuosa se extrajo con DCM y acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se evaporaron. El producto en bruto se concentró al vacío y después se trituró en etanol (150 ml, 99,7 %), se filtró y se lavó con 50 ml de etanol. El producto se disolvió en acetona y DCM, se filtró, se evaporó y se secó al vacío para proporcionar 12,16 g (95 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 3,20 min. 447 M+H.

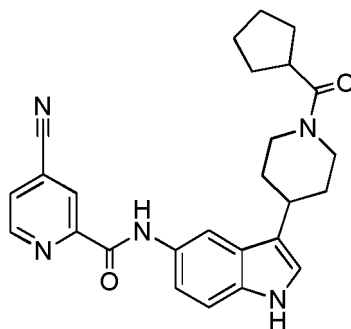
15 Etapa 3: preparación de 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1-etil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se disolvió 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,45 mmol) en DCM. Se añadieron NaOH (6,3 ml, 2,5 M), unas gotas de catalizador de transferencia de fases Aliquat 336 y yoduro de etilo (1,1 ml, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Las fases se repartieron. La fase
20 acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica combinada se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 110 mg (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 3,80 min. 474 M+H.

Etapa 4: preparación de 4-ciano-N-(1-etil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)picolinamida. A 4-(5-(4-cianopicolinamido)-1-
25 etil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,23 mmol) se añadió HCl (0,9 ml, 4 M en Dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadieron NaHCO₃ acuoso saturado y DCM, las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó para obtener 86 mg (87 %) del compuesto del título. El producto en bruto se usó sin purificación adicional en la etapa posterior. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 3,87 min. 374 M+H.

Etapa 5: preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-etil-1H-indol-5-il)picolinamida. Se
30 agitaron 4-ciano-N-(1-etil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)picolinamida (sal de HCl) (82 mg, 0,20 mmol), trietilamina (32 µl, 0,23 mmol) y cloruro de ciclopentanocarbonilo (28 µl, 0,23 mmol) en DCM seco (5 ml) a temperatura ambiente y se añadieron HCl 1 M (20 ml) y DCM (50 ml), las fases se separaron y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 60 mg (64 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 3,12 min. 470 M+H. RMN
35 ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,89 (d, J = 4,82, 1H), 8,41 (d, J = 2,0, 1H), 8,11 (d, J = 2,0, 1H), 7,88 (dd, J = 4,94, 1,61, 1H), 7,44 (dd, J = 8,64, 2,0, 1H), 7,36 (d, J = 8,64, 1H), 7,07 (s, 1H); 4,67 (m, 1H), 4,17 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,75 (m, 10H), 1,40 (t, J = 7,23, 3H).

Ejemplo de Referencia 37

Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)picolinamida

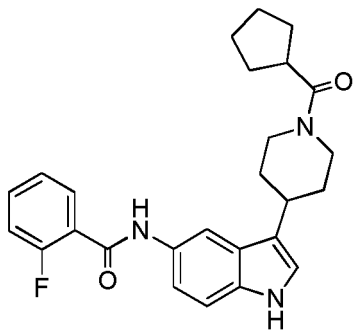
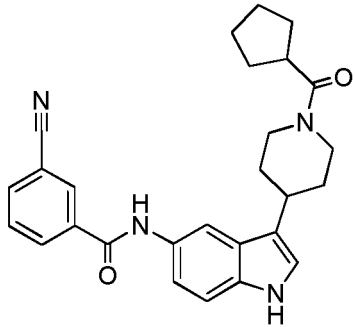


40 Etapa 1: (4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. A una solución de 4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparada en el Ejemplo de Referencia 36, 5,0 g, 16,0 mmol) en 100 ml de diclorometano, se añadió carbonato de (9H-fluoren-9-il)metil-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (5,9 g, 17,4 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (2,3 g, 17,4 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se lavó con agua y cloruro sódico saturado. Después, la capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato
45 de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 6,7 g de un sólido en bruto que se diluyó inmediatamente con 120 ml de metanol y se trató con 30 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Después, esta mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para dar 5,5 g de un sólido en bruto, que se trató inmediatamente con 30 ml de dimetilformamida. Después, a esta solución en

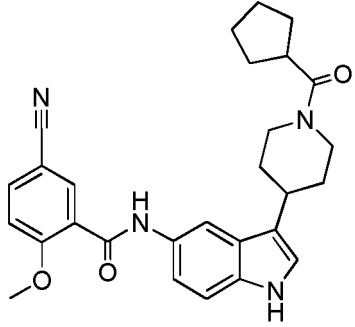
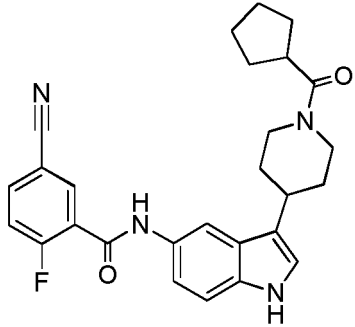
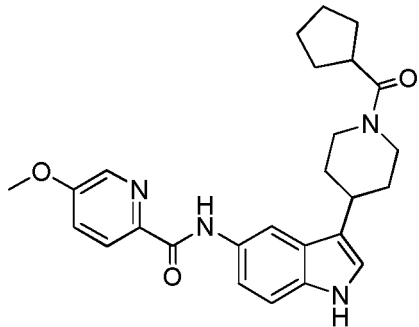
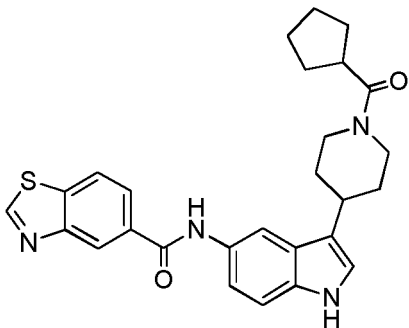
5 agitación se añadió ácido ciclopentilcarboxílico (1,72 g, 15,10 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (4,99 g, 15,10 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (4,59 g, 34,80 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró a presión reducida y se añadió a 300 ml de acetato de etilo. Después, la mezcla se lavó con agua, cloruro sódico saturado, se secó con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para dar 6,4 g de un sólido en bruto que se disolvió inmediatamente en acetato de etilo (120 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. A esta solución enfriada se añadió piperidina (2,0 g, 23,0 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba en el transcurso de 18 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, después se trituró con heptano y se secó al vacío para dar 1,4 g (60 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ: 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,80 (t, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,63 (m, 4H).

15 Etapa 2: 4-ciano-*N*-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)picolinamida. A una solución de ácido 4-cianopicolínico (21,3 mg, 0,14 mmol) en 1 ml de tolueno se añadió (4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (30,0 mg, 0,09 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (47,7 mg, 0,14 mmol) y diisopropilamina (38,0 mg, 0,29 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después, la capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título. CL/EM (gradiente de 10 %-90 % de CH₃CN:H₂O durante 10 min): 5,35 min. 442,1 M+H. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,82 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 4,88 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,07 - 8,20 (m, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,54 (d, J = 12,70 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 3,18 (t, J = 12,45 Hz, 1 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 2,69 (t, J = 11,96 Hz, 1 H), 1,92 - 2,10 (m, 2 H), 1,41 - 1,85 (m, 10 H).

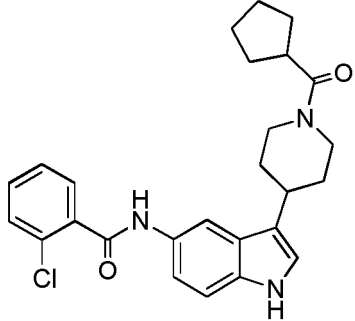
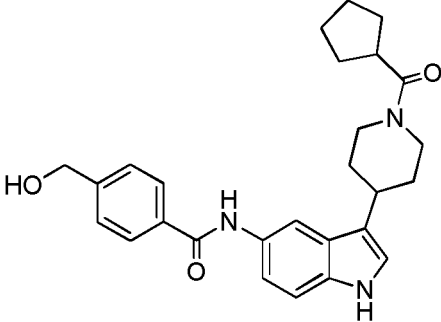
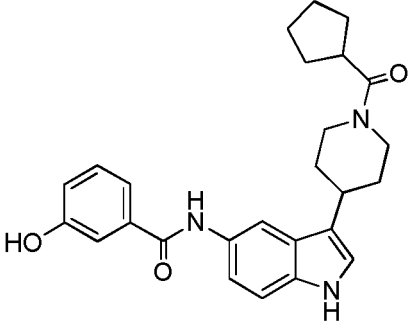
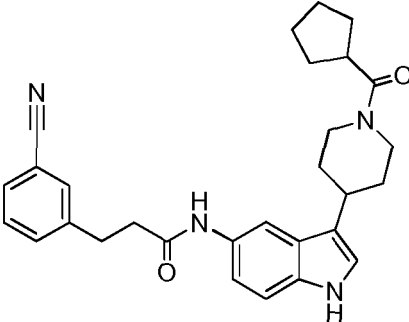
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 37.

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R38		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-il}-2-fluorobenzamida	433,2
R39		3-ciano- <i>N</i> -{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}benzamida	440,2

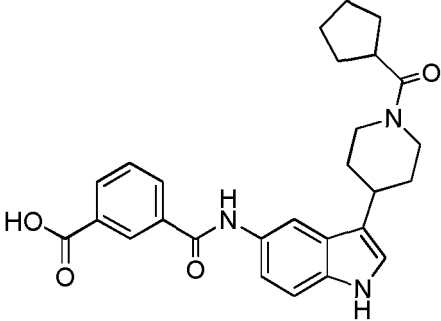
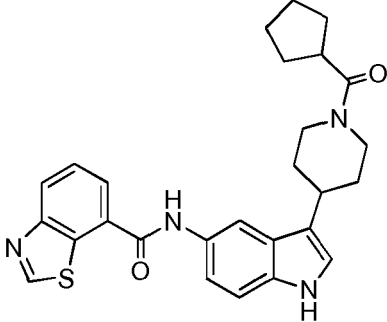
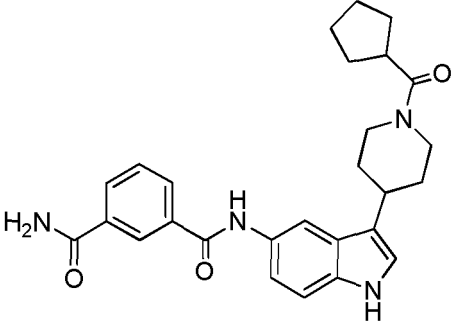
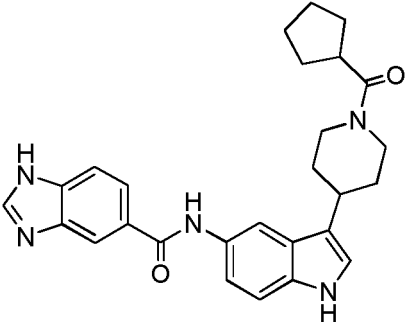
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R40		5-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-2-metoxibenzamida	470,2
R41		5-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-2-fluorobenzamida	458,2
R42		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-5-metoxipiridin-2-carboxamida	446,2
R43		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-1,3-benzotiazol-5-carboxamida	472,2

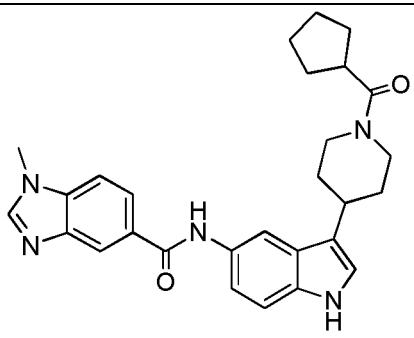
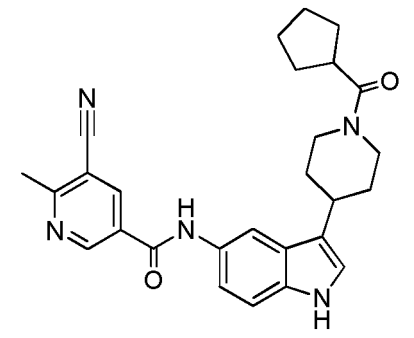
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R44		2-cloro-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-il}benzamida	449,2
R45		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-il}-4-(hidroximetil)benzamida	455,2
R46		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-il}-3-hidroxibenzamida	431,2
R47		3-(3-cianofenil)-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-yl]-1H-indol-5-il}propanamida	468,3

(continuación)

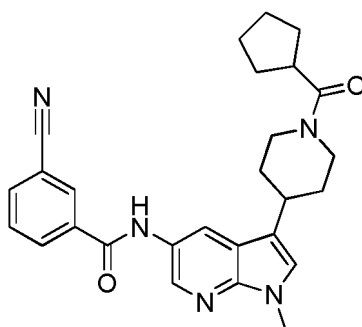
Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R48		ácido 3-((3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il]carbamoyl)benzoico	459,2
R49		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-1,3-benzotiazol-7-carboxamida	473,0
R50		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}isofthalamida	459,1
R51		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-1H-benzimidazol-5-carboxamida	456,1

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R52		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxamida	470,1
R53		5-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}-6-metilnicotinamida	456,2

Ejemplo 54

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonyl)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida



5 Etapa 1: preparación de 3-yodo-1-metil-5-nitro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina. A una suspensión de 5-nitro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (500 mg, 3,06 mmol) en DMF (15 ml) se añadió KOH (241 mg, 4,29 mmol, microgránulos). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se obtuvo una solución de color naranja claro. Después, se añadió yodo (856 mg, 3,37 mmol) y se continuó agitando durante 90 min. A la mezcla se le añadió K₂CO₃ (974 mg, 7,05 mmol), seguido de yodometano (1,14 ml, 18,4 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5

10 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se trató con NaHSO₃ hasta que fue amarillo y después se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua abundante y se secó al vacío para proporcionar 845 mg (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,40 min. 288 M+H.

15 Etapa 2: preparación de 4-(1-metil-5-nitro-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Se mezclaron 3-yodo-1-metil-5-nitro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (500 mg, 1,65 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (612 mg, 1,98 mmol), Pd EnCat TPP30 (acetato de paladio / PPh₃, encapsulado, Aldrich 644706, 110 mg), K₂CO₃ (456 mg, 3,30 mmol), DME (8 ml), EtOH (2 ml) y H₂O (2 ml) en un recipiente de reacción y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después, el tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. Se añadieron CHCl₃ y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con CHCl₃ y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

20

Na₂SO₄. La evaporación de los disolventes dio un residuo sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 410 mg (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo brillante. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 3,42 min. 359 M+H.

5 Etapa 3: preparación de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 4-(1-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (102 mg, 0,28 mmol), Pd al 5 %/C (30 mg), formiato amónico (215 mg, 3,42 mmol) en EtOH al 96 % (5 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora en un recipiente cerrado heréticamente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre CHCl₃ y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con CHCl₃. Los extractos combinados se evaporaron. El producto en bruto se disolvió en EtOH (10 ml) y se trató con NaOH 2 M (10 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío hasta que se retiró la mayoría del EtOH y después se extrajo cuatro veces con cloroformo. Los extractos combinados se evaporaron al vacío, dejando 77 mg (82 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color castaño claro. No se realizó ninguna purificación adicional. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 1,35 min. 331 M+H.

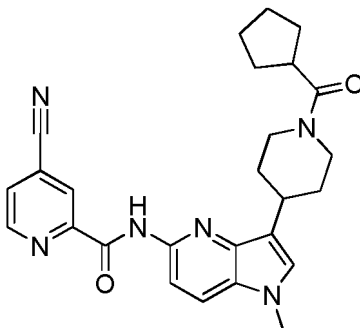
Etapa 4: preparación de 4-(5-(3-cianobenzamido)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución enfriada con hielo de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,30 mmol) y cloruro de 3-cianobenzoilo (55 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 ml) se añadió trietilamina (169 µl, 1,21 mmol). La temperatura se dejó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 90 min. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 105 mg (76 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,85 min. 460 M+H.

Etapa 5: preparación de 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida (sal de HCl). A 4-(5-(3-cianobenzamido)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato (105 mg, 0,23 mmol) se añadió una solución de HCl en dioxano (2,3 ml, 4 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por Los disolventes se evaporaron para proporcionar 78 mg (86 %) del compuesto del título. El producto en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 1,22 min. 360 M+H.

Etapa 6: preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida. A una solución enfriada con hielo de 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida (sal de HCl) (78 mg, 0,2 mmol) y cloruro de ciclopentanocarbonilo (29 µl, 0,24 mmol) en DCM (4 ml) se añadió trietilamina (121 µl, 0,87 mmol). La temperatura se dejó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 68 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,47 min. 456 M+H. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,56 (m, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 3H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,67 (m, 3H), 1,57 (m, 3H).

Ejemplo de Referencia 55

Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)picolinamida



Etapa 1: preparación de (E)-N'-(6-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de 6-metil-5-nitropiridin-2-amina (1,0 g, 6,5 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4,3 ml, 33 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. La evaporación de los disolventes al vacío proporcionó 1,7 g (100 %) del compuesto del título. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: preparación de (E)-N,N-dimetil-N'-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)formimidamida. Se disolvió (E)-N'-(6-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (1,7 g, 6,6 mmol) en EtOH (12 ml) y se añadió Pd/C

(27 mg, 10 %). La mezcla se hidrogenó en un aparato de hidrogenación durante cuatro horas a 0,21 MPa. La mezcla se pasó a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina neutra para proporcionar 1,24 g (100 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 5-50% de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 189 M+H.

5 Etapa 3: preparación de (E)-N'-(3-yodo-1H-pirroló[3,2-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de (E)-N,N-dimetil-N'-(1H-pirroló[3,2-b]piridin-5-il)formimidamida (470 mg, 2,50 mmol) en DMF a 0 °C se añadió N-yodosuccinimida (590 mg, 2,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de alúmina neutra para proporcionar 785 mg (100 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 5-50 % de CH₃CN:NH₄Ac al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,32 min. 315 M+H.

15 Etapa 4: preparación de (E)-N'-(3-yodo-1-metil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de (E)-N'-(3-yodo-1H-pirroló[3,2-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (785 mg, 2,5 mmol) en DCM (22 ml), se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,25 mmol), NaOH (4 ml, 2 M) y Mel (200 µl, 3,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua, DCM y EtOAc, y las fases se separaron. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía de alúmina neutra para proporcionar 686 mg (84 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 5-50 % de CH₃CN:NH₄Ac al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 3,05 min. 329 M+H.

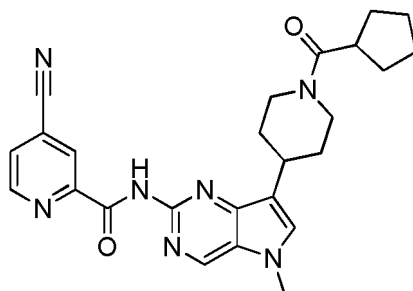
20 Etapa 5: preparación de (4-(5-amino-1-metil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopentil)metanona. Una mezcla de (E)-N'-(3-yodo-1-metil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (40 mg, 0,12 mmol), ciclopentil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (89 mg, 0,29 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0)(14 mg, 0,01 mmol) y K₂CO₃ (50 mg, 0,37 mmol) en una mezcla de DMF/agua 8:1 (1,5 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Se añadieron agua y DCM, y las fases se separaron. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 15 mg (35 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100% de CH₃CN:NH₄Ac al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 1,20 min. 325 M+H.

30 Etapa 6: preparación de (4-(5-amino-1-metil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. Se mezclaron (4-(5-amino-1-metil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopentil)metanona (12 mg, 0,04 mmol), formiato amónico (47 mg, 0,74 mmol) y negro de paladio (2,0 mg, 0,02 mmol) en DMF/NMP 5:1 (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 150 °C durante 60 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, los disolventes se evaporaron (excepto NMP) para proporcionar el compuesto del título en bruto. Rendimiento no calculado. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:NH₄Ac al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,69 min. 327 M+H.

35 Etapa 7: preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-5-il)picolinamida. A la (4-(5-amino-1-metil-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona en bruto de la etapa 6 se añadió DCM (0,5 ml), Et₃N (30 µl, 0,22 mmol) y cloruro de 4-cianopicolinilo (11 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10 mg (59 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,63 min. 357 M+H. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,96 (dd, J = 5,0, 1,0, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,0, 1H), 7,98 (dd, J = 5,0, 1,56, 1H), 7,89 (d, J = 9,0, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 2H), 1,94-1,60 (m, 12H).

Ejemplo de Referencia 56

Preparación de 4-ciano-N-(7-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-il)picolinamida



45 Etapa 1: preparación de 2-cloro-5H-pirroló[3,2-d]pirimidina. Se mezclaron 2,4-dicloro-5H-pirroló[3,2-d]pirimidina (134 mg, 0,71 mmol), NaHCO₃ (66 mg, 0,78 mmol) y Pd/C (1,52 mg, 10 %) en EtOH (4 ml). Se aplicó hidrógeno (0,02 MPa) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se pasó a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 90 mg (88 %)

del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 1,58 min. 154 M+H.

5 Etapa 2: preparación de 2-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina. A una solución agitada de 2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (90 mg, 0,59 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C se añadió N-yodosuccinimida (138 mg, 0,62 mmol). La temperatura se dejó a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 17 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 110 mg (67 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,75 min. 279 M+H.

10 Etapa 3: preparación de 2-cloro-7-yodo-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina. A una solución agitada de 2-cloro-7-yodo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (110 mg, 0,39 mmol) en DCM (5 ml) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (19 mg, 0,06 mmol), se añadieron NaOH (1 ml, 2 M) y Mel (47 µl, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua, DCM y EtOAc, y las fases se separaron. La concentración por evaporación, seguido de trituración usando Et₂O dieron 110 mg (94 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 3,07 min. 294 M+H.

15 Etapa 4: preparación de (4-(2-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)(ciclopentil)metanona. Se mezclaron 2-cloro-7-yodo-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (25 mg, 0,09 mmol), ciclopentil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)(ciclopentil)metanona (34 mg, 0,11 mmol), diclorobis(trifenil-fosfina)-paladio (II) (6 mg, 0,01 mmol) y K₂CO₃ (26 mg, 0,19 mmol) en DME/EtOH/H₂O 4:1:1 (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se ejecutó a 120 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Se añadieron DCM/EtOAc y agua, las fases se separaron y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 10 mg (34 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,48 min. 345 M+H.

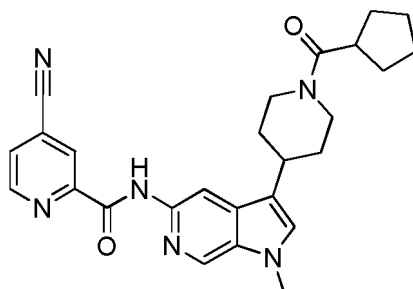
25 Etapa 5: preparación de ciclopentil(4-(2-(difenilmetilenoamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)(ciclopentil)metanona. Se disolvieron Pd(OAc)₂ (1 mg, 0,15 mmol) y BINAP (4 mg, 0,22 mmol) en dioxano desgasificado (0,5 ml) y se agitó durante 5 min. Esta solución se añadió a una mezcla de (4-(2-cloro-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)(ciclopentil)metanona (10 mg, 0,03 mmol), difenilmetanimina (16 mg, 0,09 mmol) y terc-butóxido sódico (6 mg, 0,06 mmol) en dioxano desgasificado (0,5 ml). La mezcla se calentó en irradiación de microondas durante 30 min a 140 °C. Se añadió DCM/EtOAc y una pequeña cantidad de agua y las fases se separaron. Los disolventes se evaporaron y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 10 mg (71 %) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 2 min): 0,97 min. 490 M+H.

35 Etapa 6: preparación de (4-(2-amino-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. Se mezclaron ciclopentil(4-(2-(difenilmetilenoamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)(ciclopentil)metanona (10 mg, 0,02 mmol), formiato amónico (52 mg, 0,82 mmol) y negro de Pd (1 mg, 0,01 mmol) en THF/NMP 5:1 (0,5 ml). La mezcla se calentó en irradiación de microondas a 150 °C durante 60 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, los disolventes se evaporaron (excepto NMP). La mezcla en bruto se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional. Rendimiento no calculado. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 1,48 min. 328 M+H.

40 Etapa 7: preparación de 4-ciano-N-(7-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)picolinamida. A la (4-(2-amino-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona en bruto de la etapa previa se añadió DCM (0,5 ml), Et₃N (30 µl) y cloruro de 4-cianopicolinoilo (12 mg, 0,07). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 0,4 mg (4 % en dos etapas) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 1,98 min. 458 M+H. RMN ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 9,02 (d, J = 5,0, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 5,0, 1,8, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,24, m, 1H), 1,90-1,50 (m, 12H).

Ejemplo de Referencia 57

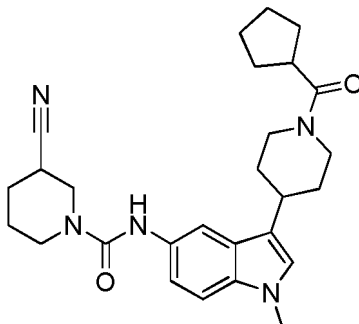
Preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)picolinamida



- 5 Etapa 1: preparación de (E)-N'-4-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de 4-metil-5-nitropiridin-2-amina (500 mg, 3,26 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (4,3 ml, 33 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 h. La evaporación de los disolventes al vacío proporcionó 850 mg (99 %) del compuesto del título. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Etapa 2: preparación de (E)-N,N-dimetil-N'-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)formimidamida. La (E)-N'-4-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida en bruto (850 mg g, 3,23 mmol) se disolvió en EtOH (9 ml) y se añadió Pd/C (22 mg, 10 %). La mezcla se hidrogenó en un aparato de hidrogenación durante cuatro horas a 0,21 MPa. La mezcla se pasó a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina neutra para proporcionar 582 mg (96 % en dos etapas) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 1,37 min. 189 M+H.
- 15 Etapa 3: preparación de (E)-N'-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de (E)-N,N-dimetil-N'-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)formimidamida (470 mg, 2,50 mmol) en DMF a 0 °C se añadió N-yodosuccinimida (590 mg, 2,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de alúmina neutra para proporcionar 407 mg (52%) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,62 min. 315 M+H.
- 20 Etapa 4: (E)-N'-(3-yodo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida. A una solución agitada de (E)-N'-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (407 mg, 1,30 mmol) en DCM (22 ml), bromuro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,25 mmol), se añadieron NaOH (4 ml, 2 M) y MeI (200 µl, 3,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua, DCM y EtOAc, y las fases se separaron. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía de alúmina neutra para proporcionar 131 mg (31%) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 1,48 min. 329 M+H.
- 25 Etapa 5: preparación de N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)formamida. Una mezcla de (E)-N'-(3-yodo-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)-N,N-dimetilformimidamida (31 mg, 0,09 mmol), ciclopentil(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-il)metanona (38 mg, 0,12 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)Pd(0)(7 mg, 0,01 mmol) y K₂CO₃ (29 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de 8:1 de DMF/agua (1 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Se añadieron agua y DCM, y las fases se separaron. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 12 mg (36%) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 20-100 % de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,90 min. 353 M+H.
- 30 Etapa 6: preparación de (4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. Se mezclaron N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)formamida (6,0 mg, 0,02 mmol), formiato amónico (43 mg, 0,68 mmol) y negro de paladio (1,0 mg, 0,01 mmol) en 5:1 de DMF/NMP (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 150 °C durante 60 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, los disolventes se evaporaron (excepto NMP) para proporcionar el compuesto del título en bruto. Al residuo se añadió HCl (1 ml, 2 M) y MeOH (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual se añadió EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaOH 2 M y se extrajo de nuevo. Las fases se separaron y los disolventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la etapa posterior sin purificación adicional. Rendimiento no calculado. CL/EM (gradiente de 5-50% de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,20 min. 327 M+H.
- 35 Etapa 7: preparación de 4-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)picolinamida. A la (4-(5-amino-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona en bruto de la etapa 6 se añadió DCM (0,5 ml), Et₃N (30 µl, 0,22 mmol) y cloruro de 4-cianopicolinoílo (11 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 0,7 mg (9% en dos etapas) del compuesto del título. CL/EM (gradiente de 5-50% de CH₃CN:HCOOH al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 3,75 min. 457 M+H. RMN ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 9,02 (d, J = 5,0, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, J = 10, 2H), 8,10 (dd, J = 5,0, 1,70, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,94-1,52 (m, 12H).
- 50

Ejemplo de Referencia 58

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piperidin-1-carboxamida



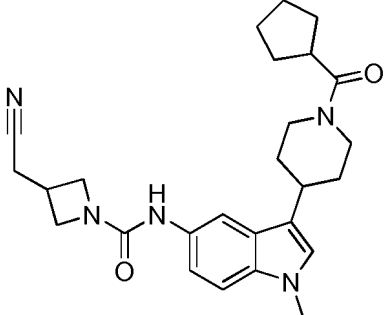
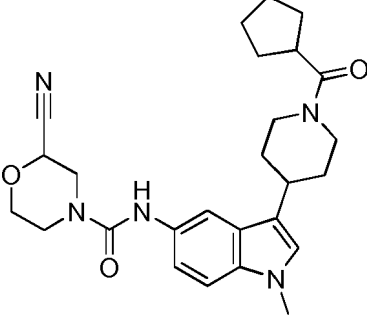
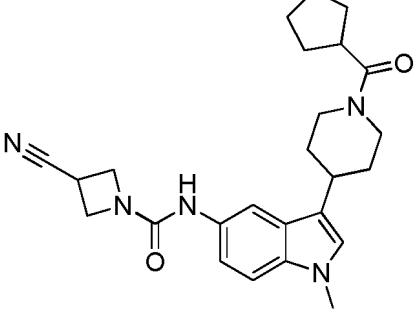
5 Etapa 1: preparación de ciclopentil(4-(5-isocianato-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)metanona. Se añadió trifosgeno (7,3 mg, 0,02 mmol) a una solución agitada de (4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (20 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (28 μ l, 0,22 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron, después de lo cual el residuo se suspendió de nuevo en éter dietílico (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Los cristales resultantes se retiraron por
10 filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, que se empleó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

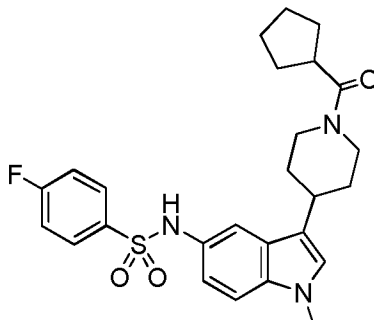
Etapa 2: preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)piperidin-1-carboxamida. A la ciclopentil(4-(5-isocianato-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)metanona en bruto en THF (1 ml) se añadió trietilamina (28 μ l, 0,22 mmol) y piperidin-3-carbonitrilo (14 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 5,27 mg (19 % en dos etapas) del compuesto del título.
15 CL/EM (gradiente de 20-100 % de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{HCOOH}$ al 0,05 % (ac.) durante 5 min): 2,40 min. 462 M+H. RMN ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,0, 1H), 7,25 (dd, J = 8,71,2,0, 1H), 7,21 (d, J = 8,71, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 13,5, 3,80, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,94-1,49 (m, 14 H).
20

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 58.

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R59		1-(2-cianoetil)-3-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-1-metilurea	436,3
R60		(3S)-3-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}pirrolidin-1-carboxamida	448,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R61		3-(cianometil)-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}azetidín-1-carboxamida	448,3
R62		2-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}morfolín-4-carboxamida	464,4
R63		3-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}azetidín-1-carboxamida	434,4

Ejemplo de Referencia 64**Preparación de N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-fluorobencenosulfonamida**

- 5 Etapa 1: Metil-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (Int-1). A una solución de 4-(5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (preparada en el Ejemplo de Referencia 1, 2,0 g, 5,60 mmol) en 10 ml de metanol se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (10 % de metanol en DCM). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto, que se

neutralizó con una solución sat. de NaHCO_3 y después se extrajo con 10 % de metanol en DCM. Los extractos combinados se secaron sobre (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,2 g, 85,7 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s a, 2H), 3,16 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,47 (s a, 2H). CLEM: m/e 257,95 [M+H]⁺

5 Etapa 2: Ciclopentil (4-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (Int-2). A una solución de metil-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (Int-1; 1,2 g, 4,66 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TEA (2 ml, 14 mmol), seguido de la adición de cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,810 g) en DCM (5 ml) a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC (5 % de metanol en DCM). Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo usando DCM. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un compuesto en bruto, que se lavó con éter dietílico y hexano para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 97,7 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,15 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,31 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,90-3,78 (m, 5H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 1,89-1,60 (m, 6H), 1,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H); CLEM: m/e 353,90 [M+H]⁺

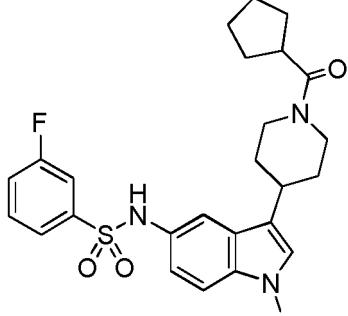
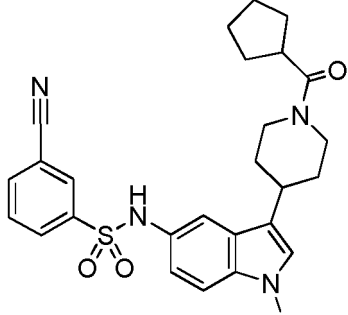
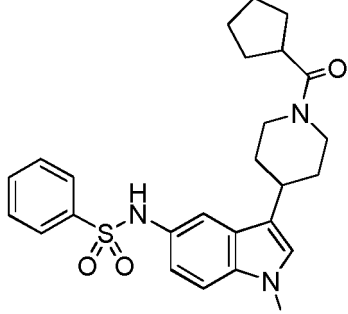
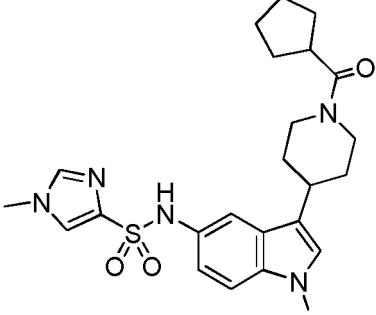
10 Etapa 3: 4-(5-Amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il(ciclopentil)metanona (Int-3). A una solución de ciclopentil (4-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (Int-2; 4,5 g, 12,74 mmol) en 50 ml de metanol se añadió Pd/C (400 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 0,34 MPa de H_2 a 40 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14-7,12 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,49 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,19-2,67 (m, 4H), 2,09-1,56 (m, 10H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H); CLEM: m/e 325,10 [M+H]⁺

20 Etapa 4: N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-fluorobencenosulfonamida. A una solución agitada de (4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (Int-3; 100 mg, 1equiv.) en DCM (3 ml) se añadieron piridina (5 equiv.), DMAP (0,1 equiv.) y cloruro de sulfonilo (1,2-2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-5 h. La CL/EM después de 1 h mostró una conversión casi completa en el producto deseado. Las conversiones estuvieron en el intervalo de 70-80 % según CLEM (El material de partida era 85 % puro según CLEM). Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un material en bruto que se purificó por cromatografía en columna seguido de trituración con éter para proporcionar 19 mg del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69-7,65 (m, 2H), 7,28-7,04 (m, 4H), 6,82-6,81 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,76 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,17 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,70 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,04-1,54 (m, 12H). CLEM: m/e 484,20 [M+H]⁺

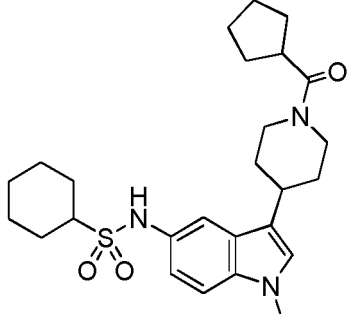
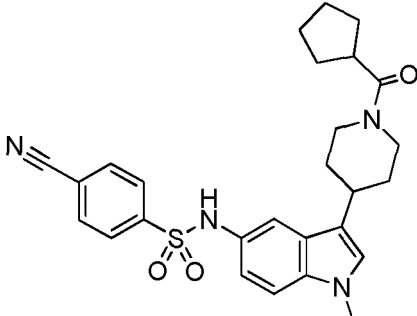
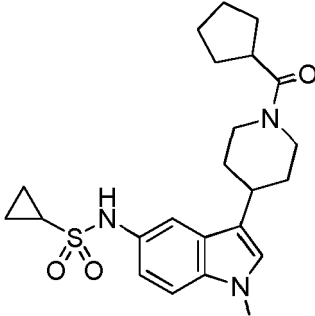
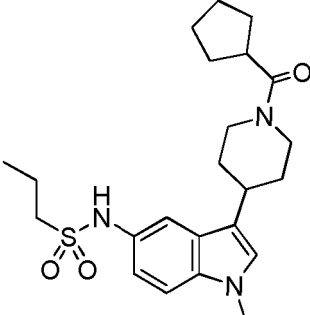
35 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 64.

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R65		2-amino-N-(3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il)pirimidina-5-sulfonamida	483,25

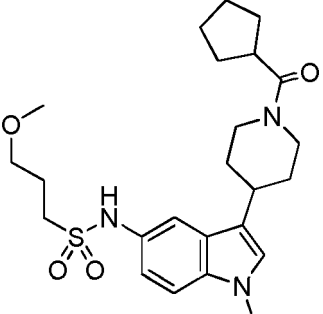
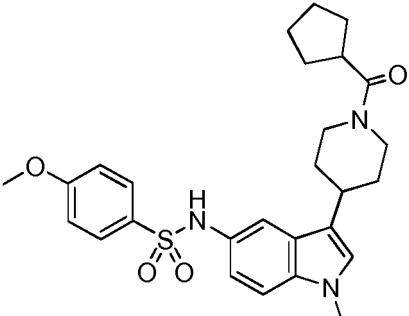
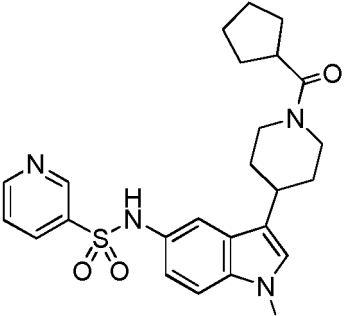
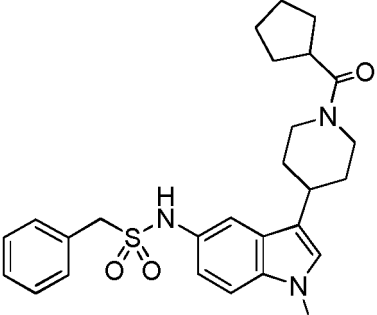
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R66		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-3-fluorobencenosulfonamida	484,20
R67		3-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}bencenosulfonamida	491,15
R68		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}bencenosulfonamida	466,20
R69		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida	470,20

(continuación)

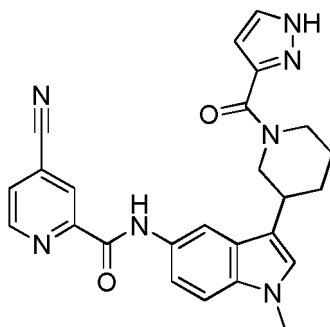
Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R70		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}cyclohexanosulfonamida	472,20
R71		4-ciano-N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}benzenosulfonamida	491,15
R72		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}ciclopropanosulfonamida	430,15
R73		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}propano-1-sulfonamida	432,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R74		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-3-metoxipropano-1-sulfonamida	462,25
R75		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-4-metoxibencenosulfonamida	496,20
R76		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}piridin-3-sulfonamida	467,20
R77		N-{3-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il}-1-fenilmetanosulfonamida	480,20

Ejemplo de Referencia 78

Preparación de N-(3-(1-(1H-Pirazol-4-carbonil)piperidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-cianopicolinamida



5 Etapa 1: 5-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. A metóxido sódico recién preparado (5 g, 30,9 mmol) en MeOH (100 ml) se añadieron 5-nitroindol (5 g, 15,4 mmol) y 3-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11 g, 55,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 40 % en hexano). Después de haberse consumido la mayoría del material de partida (Según TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua (50 ml), se extrajo usando acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener un material en bruto. El compuesto en bruto se purificó usando cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200) para proporcionar el compuesto del título (3,39 g, 32 %; se recuperaron 1,7 g de 5-nitroindol) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,85 (s, 1H), 8,69-8,65 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,63-7,41 (m, 3H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,55 (s, 5H), 1,50 (s, 4H); CLEM: m/e 244 [M-Boc]⁺

15 Etapa 2: 5-(1-Metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 5-(5-nitro-1H-indol-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,92 mmol) en 15 ml de THF se añadió NaH (466 mg, 11,66 mmol, 60 % p/p en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota MeI (0,73 ml, 11,66 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (40 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de hielo-agua y después se extrajo usando acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (725 mg, 70 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70 (s, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,52-1,38 (s, 9H); CLEM: m/e 258 [M-Boc]⁺

25 Etapa 3: 3-(5-Amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 5-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,96 mmol) en 20 ml de metanol se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C en una atmósfera de H₂ (presión de globo) durante 7 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se completara, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y el filtrado combinado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (480 mg, 74 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,51-3,94 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 3H), 1,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,73-1,46 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). CLEM: m/e 352,10 [M+Na]⁺

35 Etapa 4: 3-(5-(4-Cianopicolinamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (475 mg, 1,44 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (0,9 ml, 6,49 mmol), seguido de la adición de cloruro de 4-cianopicolinoilo (217 mg, 1,29 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC (50 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo usando DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un compuesto en bruto, que se sometió a cromatografía en columna (Gel de Sílice, malla 100-200) para proporcionar el compuesto del título (444 mg, 67 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,89 (s, 1H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,44-4,06 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,04-2,86 (m, 3H), 2,19-1,59 (m, 4H), 1,49 (s, 9H); CLEM: m/e 365,05 [M-Boc]⁺

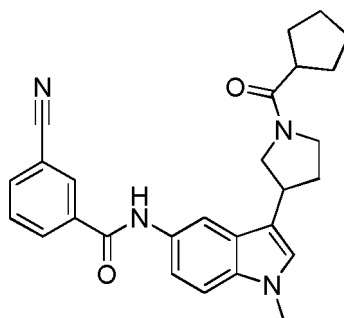
45 Etapa 5: 4-Ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-3-il)-1H-indol-5-il) picolinamida. A una solución de 3-(5-(4-cianopicolinamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 0,93 mmol) en 10 ml de metanol se añadió HCl 4 M en dioxano (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC (10 % de metanol en DCM). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto, que se neutralizó con una solución sat. de NaHCO₃ y después se extrajo con 10 % de metanol en DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (275 mg,

88 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,60 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09-8,08 (m, 1H), 8,04 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,11-2,43 (m, 6H, combinado), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 3H); CLEM: m/e 360 [M+H]⁺

5 Etapa 6: N-(3-(1-(1H-Pirazol-4-carbonil)piperidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-cianopicolinamida. Una solución de ácido 1H-pirazol-3-carboxílico (1,1 equiv.), DIPEA (3 equiv.) y HATU (3,3 equiv.) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió 4-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-3-il)-1H-indol-5-il) picolinamida (1 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,19 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50-3,48 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,94-1,79 (m, 4H). CLEM: m/e 454,20 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 79

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonil)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida



15 Etapa 1: preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla del compuesto N-Boc-pirrol (6 g, 35,9 mmol) y bis (pinacolato)diboro (53 mg, 5,3 mmol) en THF (50 ml) se desgasificó 3 veces y después se añadió [Ir(OMe)cod]₂ (714 mg, 1,1 mmol) y 4,4-di-terc-butil-2,2-bipiridina (48 mg, 0,018 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se desgasificó 3 veces más y se calentó a reflujo durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (10 % de acetato de etilo en hexano). Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) para proporcionar el compuesto del título (6,5 g, 61,90 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,32 (12H). CLEM: m/e 294,0 [M+H]⁺

25 Etapa 2: 3-Bromo-5-nitro-1H-indol. A una solución de 5-nitro-indol (200 mg, 1,2 mmol) en piridina (5 ml) se añadió Py.HBr₃ (474 mg, 1,4 mmol) a -10 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua a 0 °C y después la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 6 N (20 ml), NaHCO₃ al 5 % (20 ml), seguido de salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (200 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,58-8,57 (m, 2H), 8,16 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H). CLEM: m/e 240,80 [M+H]⁺

30 Etapa 3: 3-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución del 3-bromo-5-nitro-1H-indol (200 mg, 0,83 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (267 mg, 0,91 mmol) en THF (10 ml) se añadió Na₂CO₃ (175 mg, 1,7 mmol) en H₂O (3 ml). La mezcla se desgasificó y se cargó de nuevo con nitrógeno 3 veces. Después, se añadió Pd (PPh₃)₂Cl₂ (47 mg, 0,065 mmol) a la mezcla anterior y la mezcla se desgasificó 3 veces más. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice malla 100-200 para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14-8,17 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36-7,46 (m, 3H), 6,53-6,52 (m, 1H), 1,65 (s, 9H). CLEM: m/e 327,85 [M+H]⁺

40 Etapa 4: 3-(1-Metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 1,98 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaH (190 mg, 7,9 mmol, 60 % p/p en aceite mineral) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A esto se le añadió yoduro de metilo (1,12 g, 7,9 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15-8,18 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,53 (s

a, 1H), 7,26-7,53 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,65 (s, 9H); CLEM: m/e 341,85 [M+H]

5 Etapa 5: 3-(5-Amino-1-metil-1H-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(1-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,15 mmol) en 20 ml de metanol se añadió Pd/C (100 mg) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de 0,34 MPa de H₂ a 40 °C durante 12 h. El progreso de la
 10 reacción se controló por TLC (5 % de metanol en DCM). Después de 12 h, la CLEM mostró únicamente la reducción del grupo nitro y el anillo de pirrol intacto. Después, la reacción se continuó adicionalmente con exceso de Pd/C (400 mg) a 45 °C en una atmósfera de 0,69 MPa durante 12 h, cuando la CLEM mostró un 49 % de formación de producto. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite y se concentró para dar 220 mg del compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,55 (m, 4H), 3,31-3,43 (m, 2H), 2,08-2,29 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). CLEM: m/e 315,41 [M+H]

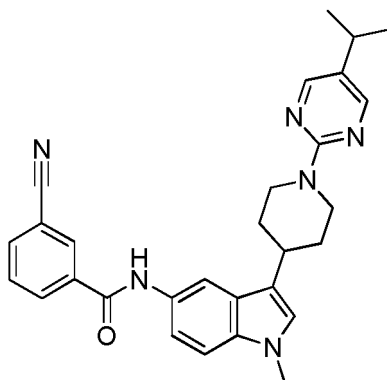
15 Etapa 6: 3-(5-(3-Cianobenzamido)-1-metil-1H-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 3-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (47,5 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TEA (61 mg, 0,60 mmol), seguido de la adición de cloruro de 3-cianobenzilo (50 mg, 0,3 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC (5 % de metanol en cloroformo). Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo usando DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un compuesto en bruto, que se sometió a cromatografía en columna (Gel de Sílice, malla 100-200) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 36 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92-7,95 (m, 3H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,11-2,35 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). CLEM: m/e 345,05 [M-Boc]

25 Etapa 7: 3-Ciano-N-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il)benzamida. A una solución de Int-5 (1equiv.) en metanol se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano a 0 °C y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4-5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (20 % de metanol en DCM), después de que se completara, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua y se extrajo usando cloroformo. La fase acuosa se separó y se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con una solución al 10 % de metanol en cloroformo. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz 1H), 7,05 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,35-3,38 (m, 2H), 2,98-3,16 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 2H). CLEM: m/e 345,2 [M+H]

35 Etapa 8: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilcarbonyl)pirrolidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida. Una solución de ácido ciclopentanocarboxílico (1,1equiv.), DIPEA (3 equiv. mmol) y EDCI.HCl (2,2 equiv.) y HOBT (1,2 equiv.) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 3-ciano-N-(1-metil-3-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-5-il)benzamida (1 equiv.) a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23-8,21 (m, 2H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 2H), 6,90 (s, 0,5H), 6,87 (s, 0,5H), 4,02-3,49 (m, 8H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,45-1,54 (m, 10H). CLEM: m/e 441,20 [M+H]

40 Ejemplo de Referencia 80

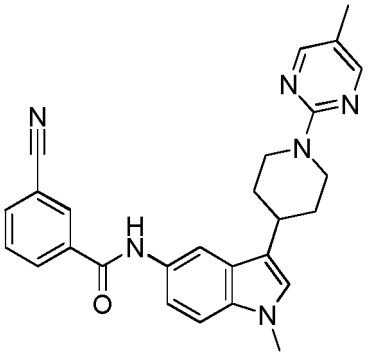
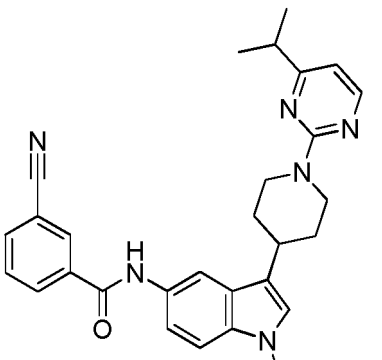
Preparación de N-(3-cianofenil)-3-(1-(5-isopropilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)-1-metil-1H-indolo-5-carboxamida



45 Una solución de 3-ciano-N-(1-metil-3(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (preparada en el Ejemplo de Referencia 1, 1 equiv.), TEA (6equiv.) en IPA (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 2-cloro-5-isopropilpirimidina (1equiv.) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 85 °C durante 6-10 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (5 % de metanol en DCM) y CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró, se le añadió agua, la mezcla se extrajo con DCM, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto

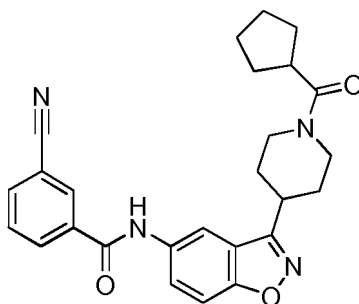
se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice-malla 100-200, 1-2 % de MeOH en DCM) y después se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,29 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23-8,03 (m, 5H), 7,75 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (m, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,79-4,76 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,05-2,73 (m, 4H), 2,04-1,55 (m, 4H), 1,19 (s, 3H) 1,17 (s, 3H). CLEM: m/e 479,30 [M+1]⁺.

5 Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo de Referencia 80.

Ejemplo	Estructura	Nombre	EM (M+H)
R81		3-ciano-N-(1-metil-3-(1-(5-metilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida	451,25
R82		3-ciano-N-(3-[1-(5-isopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-5-il)benzamida	479,30

Ejemplo de Referencia 83

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida



10 Etapa 1: 4-(5-bromo-2-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (24 g, 240 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml) a -70 °C se añadió gota a gota butyllitio (100 ml, 2,5 N) y después la mezcla se agitó durante 1 h. Después, se añadió gota a gota 1-bromo-4-fluorobenceno (35 g, 200 mmol) en THF anhidro (50 ml) a la solución a -70 °C y se agitó durante 1 h. Después de eso, se añadió gota a gota 1-bromo-4-fluorobenceno (54,4 g, 200 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a la solución a -70 °C y se agitó durante 30 minutos más. Se añadió cloruro de amonio saturado (200 ml) a la solución y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (48 g, 62 %): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 7,86-7,84 (s, 1H), 7,60-7,57 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,20 (t, 1H), 2,83 (d, 2H), 1,86 (d, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

15

Etapa 2: (Z)-4-((5-Bromo-2-fluorofenil)(hidroxiimino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(5-bromo-2-fluorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (19,3 g, 50 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (8,75 g, 125 mmol) en 1:1 de isopropanol/agua (300 ml) se añadió hidróxido potásico (28 g, 500 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Y después se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco, que se llevó en la secuencia sintética sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,12 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,35 (t, 1H), 2,72 (s, 2H), 1,76 (d, 2H), 1,428 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(5-bromobenzod[j]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (Z)-4-((5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxiimino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 11,0 mmol) y terc-butóxido potásico (2,4 g, 22,0 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. El disolvente orgánico se retiró al vacío a presión reducida para dar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (10:1)) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 33 %) en forma de un sólido de color blanco, que se llevó hacia adelante en la secuencia inmediatamente sin purificación adicional.

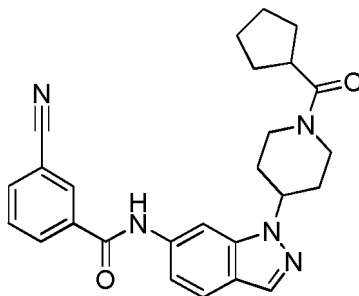
Etapa 4: 4-(5-(difenilmetilenoamino)benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(5-bromobenzod[j]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g, 3 mmol), benzofenona imina (0,65 g, 3,6 mmol), terc-butóxido sódico (0,42 g, 4,2 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,37 g, 0,6 mmol) y paladio dibencilideno acetona (0,275 g, 0,3 mmol) se añadió tolueno (30 ml), se calentó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío a presión reducida para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc (10:1)) para proporcionar el compuesto del título (0,89 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que no requirió ninguna purificación adicional y se llevó inmediatamente hacia adelante en la secuencia sintética.

Etapa 5: 4-(5-aminobenzod[j]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución agitada de 4-(5-(difenilmetilenoamino)benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,6 g, 17,2 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió ácido cítrico saturado (200 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió carbonato sódico saturado (500 ml) a la solución y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para dar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc (2:1)) para proporcionar el compuesto del título (2,39 g, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 7,36 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 6: 4-(5-(3-cianobenzamido)benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de 4-(5-aminobenzod[j]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 1,2 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,38 g, 1,2 mmol), y diisopropiletilamina (0,38 mg, 1,2 mmol) se añadió dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió ácido 3-cianobenzoico (0,32 g, 1 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y la solución se agitó durante una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado (200 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1)) para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco que se llevó hacia adelante en la secuencia inmediatamente sin purificación adicional.

Etapa 7: 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida. A una suspensión agitada de 4-(5-(3-cianobenzamido)benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y después se lavó con acetato de etilo (10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida. Una mezcla de 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)benzo[d]isoxazol-5-il)benzamida (0,092 g, 0,804 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,26 g, 0,804 mmol) y diisopropiletilamina (2 ml) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió ácido ciclopentanocarboxílico (0,23 g, 0,67 mmol) a la solución y se agitó durante una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado (5 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó para dar el compuesto del título (0,112 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,26 (t, 1H), 3,03 (t, 1H), 2,83 (t, 1H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,78-1,52 (m, 10H). CL/EM (gradiente de 10 %-90 % de CH₃CN:H₂O durante 8 min): 4,40 min. 443,2 M+H.

Ejemplo de Referencia 84**Preparación de 3-ciano-N-(1-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-6-il)benzamida**

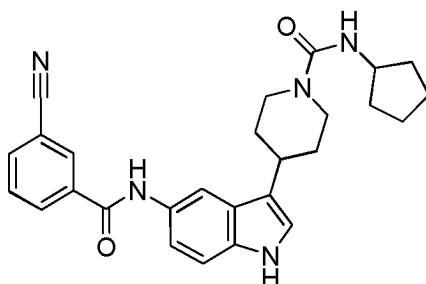
5 Etapa 1: 4-(6-nitro-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 6-nitro-1H-indazol (8,1 g, 50,0 mmol) y 4-((metilsulfonyl)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (14,0 g, 50,0 mmol) en dimetilformamida (150 ml) se añadió carbonato de cesio (19,4 g, 100,0 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla se combinó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 5:1) para proporcionar el compuesto del título (6,4 g, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 8,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,50 (s, 9H).

10 Etapa 2: 4-(6-amino-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 4-(6-nitro-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió una cantidad catalítica de paladio al 5 % sobre carbono (0,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó y se cargó de nuevo con hidrógeno por triplicado. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno (0,32 MPa). La mezcla se filtró y después los filtrados se concentraron al vacío a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 2:1) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 7,72 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,47 (t, 1H), 4,06 (d, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,86 (s, 4H), 1,42 (s, 9H).

15 Etapa 3: 4-(6-(3-cianobenzamido)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de ácido 3-cianobenzoico (0,7 g, 5,0 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,7 g, 5,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,9 ml, 5,5 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió gota a gota 4-(6-amino-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 5,0 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se añadió bicarbonato sódico saturado (200 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 54 %) en forma de un sólido pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 10,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,96 (d, 4H), 1,42 (s, 9H).

20 Etapa 4: 3-ciano-N-(1-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1H-indazol-6-il)benzamida. A una solución de 4-(6-(3-cianobenzamido)-1H-indazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 2,0 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). Después, la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró al vacío a presión reducida y el producto en bruto, 3-ciano-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-indazol-6-il)benzamida, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una mezcla de 3-ciano-N-(1-(piperidin-4-il)-1H-indazol-6-il)benzamida (0,23 g, 2 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,71 g, 2,2 mmol) y diisopropiletilamina (2 ml) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el ácido ciclopentanocarboxílico (0,69 g, 2 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota y se agitó durante 18 horas. Se añadió bicarbonato sódico saturado (10 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para dar el producto en bruto, lo que dio el compuesto del título (0,50 g, 57 %) en forma de un sólido pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 10,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 4,81 (t, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,06 (t, 1H), 2,84 (t, 1H), 2,07-1,52 (m, 13H).

Ejemplo de Referencia 85**Preparación de 4-(5-(3-cianobenzamido)-1H-indol-3-il)-N-ciclopentilpiperidin-1-carboxamida**

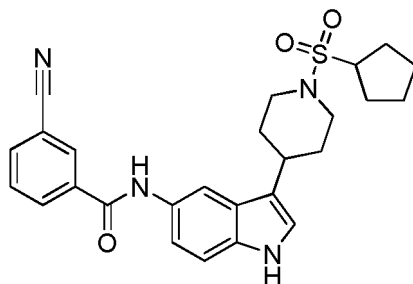


Etapa 1: 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida. A una suspensión de 4-(5-amino-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparada en el Ejemplo de Referencia 36, 5,0 g, 16,0 mmol) en 60 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente se añadió ácido 3-cianobenzoico (2,3 g, 15,9 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,8 g, 17,4 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,3 g, 17,4 mmol). Después, la mezcla se agitó a ta durante 96 horas, después se concentró a presión reducida, se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, después se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido en bruto, que se disolvió inmediatamente en 100 ml y se trató con 20 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró a presión reducida para dar 5,9 g (99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄): δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,12 (s, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

Etapa 2: 4-(5-(3-cianobenzamido)-1H-indol-3-il)-N-ciclopentilpiperidin-1-carboxamida. A una solución de 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (100,0 mg, 0,26 mmol) en 1,5 ml de dimetilformamida se añadió isocianatociclopentano (35,1 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (53,2 mg, 0,53 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. Después, la capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título. CL/EM (gradiente de 10 %-90 % de CH₃CN:H₂O durante 8 min): 3,87 min. 456,1 M+H. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,81 (s a, 1 H), 10,28 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 7,32 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,75 (t, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 1,46 Hz, 1 H), 6,21 (d, J = 6,59 Hz, 1 H), 4,11 (d, J = 12,45 Hz, 2 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H), 2,88 (t, J = 12,08 Hz, 1 H), 2,78 (t, J = 12,08 Hz, 2 H), 2,54 (s, 1 H), 1,91 (d, J = 11,71 Hz, 2 H), 1,73 - 1,85 (m, 2 H), 1,33 - 1,69 (m, 9 H).

Ejemplo de Referencia 86

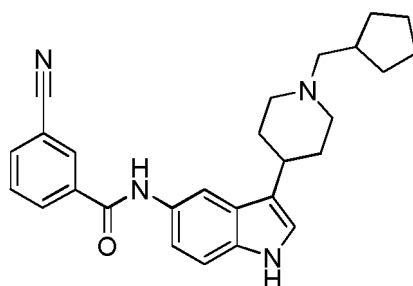
Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida



Una mezcla de 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (preparada en el Ejemplo de Referencia 85, 40,0 mg, 0,11 mmol), cloruro de ciclopentanosulfonilo (21,2 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (26,6 mg, 0,26 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bicarbonato sódico saturado (1 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó para dar el compuesto del título (0,50 g, 57 %) en forma de un sólido pálido: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 10,26 (1 H, s), 8,40 (1 H, s), 8,25 (1 H, s), 8,08 - 7,94 (1 H, m), 7,71 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,47 - 7,24 (1 H, m), 7,12 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 3,81 - 3,50 (1 H, m), 3,06 - 2,80 (1 H, m), 2,46 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 2,11 - 1,45 (1 H, m).

Ejemplo de Referencia 87

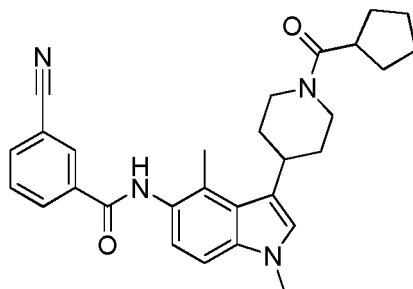
Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida



Una mezcla de 3-ciano-N-(3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (preparada en el Ejemplo de Referencia 85, 50,0 mg, 0,13 mmol), ciclopentanocarbaldehído (16,7 mg, 0,17 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (41,8 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (19,9 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió ácido acético (0,1 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado (1 ml) a la solución y se agitó durante 10 minutos. Después, la mezcla se vertió en agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó para dar el compuesto del título: EM (EN+) m/z 427 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,85 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,21 (d, J = 10,98 Hz, 1 H), 2,76 - 2,88 (m, 1 H), 2,51 - 2,68 (m, 3 H), 2,15 (dt, J = 15,19, 7,41 Hz, 1 H), 1,99 (d, J = 12,45 Hz, 2 H), 1,68 - 1,91 (m, 5 H), 1,42 - 1,62 (m, 5 H), 1,13 - 1,27 (m, 2 H).

Ejemplos de Referencia 88

15 Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-indol-5-il)benzamida



Etapa 1: 3-yodo-1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol. A una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 4-metil-5-nitroindol (1,76 g, 10 mmol) en DMF (30 ml) se añadieron microgránulos de KOH (0,78 g, 14 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 10 min. Se añadió yodo (2,79 g, 11 mmol) y la agitación se continuó durante 5 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió carbonato potásico (3,17 g, 23 mmol) y yoduro de metilo (3,1 ml, 50 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se trató con NaHSO_3 sólido con agitación hasta que se inactivó todo el exceso de yodo. El producto en bruto se recogió por filtración, se lavó con agua abundante y se secó. Este producto en bruto se suspendió en EtOH al 96 %. Después de agitar durante 15 min, el precipitado se recogió y se lavó con dos pequeñas porciones de EtOH para proporcionar 2,78 g (88 %) de un sólido de color dorado-parduzco. EM m/z 316 (M+H).

Etapa 2: 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Se cargaron 3-yodo-1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol (2,70 g, 8,5 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,17 g, 10,25 mmol), Pd EnCat® TPP30 (Pd-PPh $_3$ basado en polímero, 337 mg) y carbonato potásico (2,36 g, 17,1 mmol) en un recipiente, seguido de una mezcla de DME/etanol/agua (4:1:1, 18 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Después, el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18h. La mezcla se filtró, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (n-heptano - EtOAc al 30 %/n-heptano), para proporcionar 2,17 g (68 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. EM m/z 372 (M+H)].

Etapa 3: clorhidrato de 1,4-dimetil-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol. Una solución de 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,53 g, 4,12 mmol) en dioxano (30 ml) se trató con HCl (solución 4 M en dioxano, 12 ml) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se co-evaporó dos veces con MeOH, seguido de secado concienzudo al vacío, proporcionando 1,26 g (99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. EM m/z 272 (M+H).

Etapa 4: ciclopentil(4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H-il)metanona. Se suspendió clorhidrato

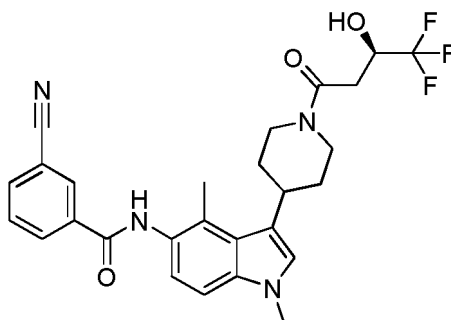
de 1,4-dimetil-5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol (1,26 g, 4,1 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadieron trietilamina (2,3 ml, 16,5 mmol), seguido de cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,65 ml, 5,35 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara lentamente temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dos veces con DCM y las fases se separaron. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar un residuo oleoso de color amarillo. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (n-heptano - EtOAc al 50 %/n-heptano), para proporcionar 1,34 g (89 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CLEM m/z 368 (M+H).

Etapa 5: preparación de (4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona. Una mezcla de la ciclopentil(4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (1,0 g, 2,72 mmol), formiato amónico (2,1 g, 33 mmol), Pd al 5 %/C (150 mg) y EtOH al 96 % (50 ml) se calentó a 85 °C durante 90 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo cuatro veces con CHCl_3 . Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío, para proporcionar 0,84 g (91 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino. EM m/z 340 (M+H).

Etapa 6: 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-indol-5-il)benzamida. Se disolvió (4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (0,84 g, 2,5 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió trietilamina (1,14 ml, 8,16 mmol) durante 2 min, seguido de cloruro de 3-cianobenzóilo (0,68 g, 4,1 mmol) en una porción. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y después se agitó adicionalmente durante 20 h. Se añadió agua y después la mezcla se extrajo cuatro veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar 0,73 g (62 %) en forma de un sólido espumoso de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm 8,38 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,0Hz), 7,78 (t, 1H, J = 7,7Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,5Hz), 7,09 (s, 1H), 4,72 (d, 1H, J = 12,9Hz), 4,19 (d, 1H, J = 13,2Hz), 3,77 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,02 (m, 1H) y 1,83-1,45 (m, 10H). CLEM: m/e 469 [M+H].

25 Ejemplo de Referencia 89

Preparación de (R)-3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)-piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida



Etapa 1: 4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,48 mmol), formiato amónico (367 mg, 5,8 mmol), Pd al 5 %/C (30 mg) en EtOH al 96 % (10 ml) se calentó a 85 °C durante 90 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de un filtro de teflón y el filtrado se concentró. Después, el residuo se repartió entre CHCl_3 y agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces más con CHCl_3 . Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM m/z 344 [M+H].

Etapa 2: 4-(5-(3-cianobenzamido)-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. El residuo de la etapa previa se disolvió en piridina (4 ml). Se añadió cloruro de 3-cianobenzóilo (120 mg, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La piridina se retiró al vacío. El residuo se repartió entre CHCl_3 y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con CHCl_3 y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (n-heptano - EtOAc/n-heptano 1:1). La purificación adicional se realizó mediante HPLC prep. para proporcionar 74 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM: m/z 473 [M+H].

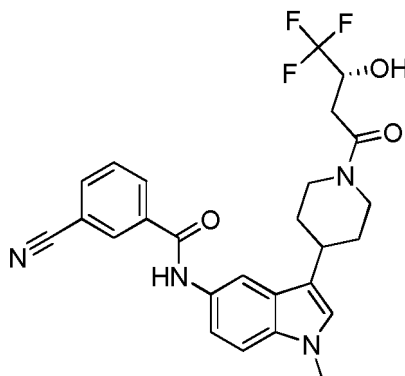
Etapa 3: clorhidrato de 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida. Una solución de 4-(5-(3-cianobenzamido)-1,4-dimetil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (74 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se trató con HCl (0,47 ml, solución 4 M en dioxano) durante 5 min. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla se evaporó al vacío y después se co-evaporó dos veces con MeOH para proporcionar el compuesto del título. El compuesto se usó como tal en la etapa posterior. EM m/z 377 [M+H].

Etapa 4: (R)-3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida. Se

suspendió clorhidrato de 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida en DMF (3 ml). Se añadió una solución de DIPEA (109 μ l, 0,63 mmol), HATU (77 mg, 0,20 mmol) y ácido (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoico (32 mg, 0,20 mmol) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente. Se obtuvo una solución de color amarillo en minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se purificó directamente por HPLC prep. para proporcionar 57 mg (71 % en dos etapas) del compuesto del título un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,97 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,75 (t, 1H, J = 7,7Hz), 7,17 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,66 (m, 1H) y 1,52 (m, 1H). EM m/z 513 [M+H].

Ejemplo de Referencia 90

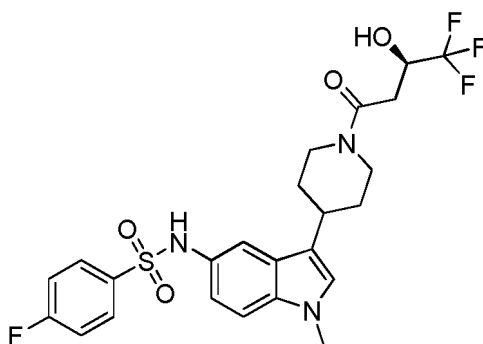
10 **Preparación de (R)-3-ciano-N-(1-metil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida**



Se mezclaron 3-ciano-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzamida (40 mg, 0,11 mmol), ácido (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoico (26 mg, 0,17 mmol), dimetilaminopropilcarbodiimida (26 mg, 0,17 mmol), 1-hidroxi-benzotriazol (23 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (39 μ l, 0,28 mmol) con DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se pasó a través de un lecho de sílice (0,5 g) usando EtOAc como eluyente. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con heptano/EtOAc (1:1 - 4:6) para proporcionar 30 mg (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,19 (d, 1H, J = 11,4Hz), 7,98 (d, 1H, J = 7,6Hz), 7,77 (t, 1H, J = 8,0Hz), 7,54 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 8,6Hz), 7,06 (d, 1H, J = 2,8Hz), 4,70 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,11 (m, 1H) y 1,84-1,58 (m, 2H). EM m/z 499 [M+H].

Ejemplo de Referencia 91

25 **Preparación de (R)-4-fluoro-N-(1-metil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzenosulfonamida**



Etapa 1: 4-(5-(4-fluorofenilsulfonamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (236 mg, 1,21 mmol) a una solución agitada de 4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,61 mmol) y piridina (100 μ l, 1,21 mmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/heptano; 2:8-3:7) para proporcionar 250 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco/amarillo. CLEM m/z 488 [M+H].

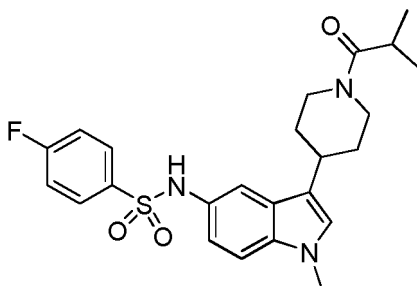
Etapa 2: 4-fluoro-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzenosulfonamida. Una solución de HCl en 1,4-dioxano (1,7 ml, 4 M) se añadió a una suspensión de 4-(5-(4-fluorofenilsulfonamido)-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-

5 carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,44 mmol) en metanol enfriado en un baño de hielo-agua. La temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual el pH se ajustó a 9 mediante la adición de NaHCO₃ (sat.), seguido de la extracción con diclorometano/MeOH (9:1) cuatro veces. Los extractos se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con diclorometano/EtOH/Et₃N (7,6:1,9:0,5) para proporcionar 160 mg (97 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CLEM *m/z* 388 [M+H].

10 Etapa 3: (R)-4-fluoro-N-(1-metil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzenosulfonamida. Se mezclaron 4-fluoro-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzenosulfonamida (2,2 g, 5,7 mmol), ácido (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoico (1,1 g, 6,8 mmol), dimetilaminopropilcarbodiimida (1,1 g, 6,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,9 g, 6,8 mmol). Se añadió DMF (20 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) durante 5 min. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió añadiendo agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con ácido cítrico al 5 %, NaHCO₃ sat., salmuera y después se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes al vacío, seguido de secado concienzudo al vacío proporcionó 2,4 g (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color castaño claro. RMN ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 7,75 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 4,1), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 8,6Hz), 4,67 (d, 1H, J = 12,6Hz), 4,58 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,65 (m, 1H) y 1,52 (m, 1H). EM *m/z* 528 [M+H].

Ejemplo de Referencia 92

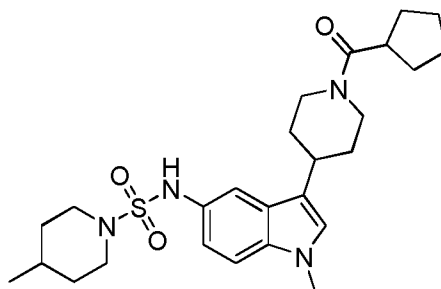
20 **Preparación de 4-fluoro-N-(3-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)benzenosulfonamida**



25 Se suspendió 4-fluoro-N-(1-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il)benzenosulfonamida (1,8 g, 4,7 mmol) en DCM y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió piridina (1,1 ml, 14 mmol), seguido del cloruro de isobutirilo (660 µl, 6,3 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo-agua durante 2 h. La temperatura se dejó a temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añadió agua. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 1,3 g (61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 7,75 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J = 1,9), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H, J = 8,7, 1,9 Hz), 4,67 (d, 1H, J = 12,6Hz), 4,12 (d, 1H, J = 13,6Hz), 3,73 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,52 (m, 2H) y 1,08 (s, 6H). CLEM: *m/e* 458 [M+H].

Ejemplo de Referencia 93

Preparación de N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-metilpiperidin-1-sulfonamida



35 Etapa 1: cloruro de 2-oxooxazolidin-3-sulfonilo. A una solución de oxazolidin-2-ona (4 g, 46 mmol), DMAP (0,56 g, 4,6 mmol) y trietilamina (7,7 ml, 55 mmol) en diclorometano (100 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (3,7 ml, 46 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con HCl 0,2 M (2 x 15 ml). Las fases se separaron y los disolventes se evaporaron. El residuo se filtró a través de un lecho de sílice con diclorometano como eluyente.

40 Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se lavó con isohexano y una pequeña cantidad de EtOAc

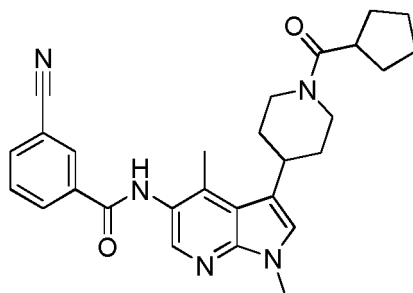
para proporcionar 5,3 g (62 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. EM m/z 186 [M+H].

Etapa 2: N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida. Una suspensión de clorhidrato de (4-(5-amino-1-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(ciclopentil)metanona (30 mg, 0,08 mmol) en MeCN (1,5 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de 2-oxooxazolidin-3-sulfonilo (92 mg, 0,5 mmol) y piridina (33 μ l, 0,41 mmol) en acetonitrilo (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 5 mg (13 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura. CLEM m/z 475 [M+H].

Etapa 3: N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-metilpiperidin-1-sulfonamida. Se añadió 4-metilpiperidina (8 mg, 0,08 mmol) a una solución de N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamida (4 mg, 0,01 mmol) y trietilamina (12 μ l, 0,08 mmol) en MeCN (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. Después de la filtración a través de un filtro de jeringa, la purificación se realizó por HPLC prep. para proporcionar 2 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,48 (d, 1H, J = 1,9Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 8,7, 1,9 Hz), 6,98 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,92-1,56 (m, 12H), 1,34 (m, 2H), 1,03 (m, 2H) y 0,85 (d, 3H, J = 6,5 Hz). CLEM m/z 487 [M+H].

Ejemplo 94

Preparación de 3-ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)benzamida



Etapa 1: 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Se mezclaron 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,25 g, 34 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (6,6 ml, 52 mmol), trietilamina (5,2 ml, 38 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (420 mg, 3,4 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con HCl 1 M, seguido de NaHCO_3 saturado (ac.), se filtró a través de un separador de fases. La fase orgánica se evaporó y el residuo se trituró con 2-propanol para dar 7,76 g (77 %) del producto del título. EM m/z 293 [M+H].

Etapa 2: 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. A una solución enfriada con hielo de 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,0 g, 17 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió gota a gota con agitación una solución de nitrato de tetrabutilamonio (7,8 g, 26 mmol) en diclorometano (30 ml). Cuando se completó la adición, se añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluoroacético (3,6 ml, 26 mmol) en diclorometano (30 ml) con agitación. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos más, después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con agua, las fases se separaron. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó, y el residuo se recrystalizó en diclorometano - metanol para proporcionar 3,2 g (55 %) del compuesto del título. EM m/z 338 [M+H].

Etapa 3: 4-Metil-5-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. A una solución de 4-cloro-5-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,45 g, 10 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (0,18 g, 0,15 mmol) en dioxano (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de trimetilaluminio en tolueno (2 M, 5,1 ml, 10 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. PRECAUCIÓN: rápida acumulación de presión cuando se calienta. La mezcla debe calentarse a la potencia más lenta posible. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo (200 ml). PRECAUCIÓN: ¡reacción exotérmica! La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, la fase orgánica se secó por filtración a través de un separador de fases, el disolvente se evaporó y el residuo se recrystalizó en diclorometano - etanol para dar 2,54 g (78 %) del producto del título. CLEM: m/e 318 [M+H].

Etapa 4: 4-Metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. Una mezcla de 4-metil-5-nitro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,89 g, 15,4 mmol), carbonato potásico (4,26 g, 30,8 mmol) y morfolina (13,4 ml, 154 mmol) en metanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos, después se enfrió rápidamente en un baño de hielo. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en cloroformo (100 ml), cloruro de amonio (s. ac., 100 ml) y agua (25 ml). La mezcla se agitó magnéticamente durante 15 minutos, después se dejó reposar en un frigorífico a 3 °C durante el fin de semana. Después, la mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio Büchner (P3) y el precipitado se lavó con

agua y cloroformo, después se secó al vacío. El precipitado fue el compuesto del título (2,61 g, 96 %). CLEM: m/e 178 [M+H].

5 Etapa 5: 3-Yodo-1,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina. A una suspensión agitada de la 4-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (200 mg, 1,13 mmol) en una mezcla 2:1 de 2-metiltetrahidrofurano y EtOH al 99,7 % (9 ml) a ta, se añadió KOH (microgránulos, 203 mg, 3,61 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió yodo (573 mg, 2,26 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 25 min. Se añadieron carbonato potásico (780 mg, 5,64 mmol) y yodometano (0,70 ml, 11,3 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió gota a gota bisulfito sódico acuoso al 10 % (10 ml), lo que condujo a un precipitado entre la fase orgánica y la acuosa. Después de la adición completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se filtró a través de un embudo de vidrio Büchner y el precipitado se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 315 mg (88 %) del compuesto del título puro. CLEM: m/e 318 [M+H].

15 Etapa 6: 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. A una mezcla de 3-yodo-1,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (145 mg, 0,46 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (184 mg, 0,59 mmol), carbonato potásico (126 mg, 0,91 mmol) y Pd EnCat™ TPP30 (acetato de paladio y trifenilfosfina, microencapsulados en matriz de poliuria, Pd 0,4 mmol/g, 1,0/0,8 de Pd/TPP; 35 mg) en una atmósfera de nitrógeno se añadió dimetoxietano (2,7 ml), etanol (0,7 ml), y agua (0,7 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con cloroformo, las fases se separaron con un separador de fases, la fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase móvil: metanol al 1 % en diclorometano) para proporcionar 150 mg (88 %) del compuesto del título. CLEM: m/e 373 [M+H].

25 Etapa 7: 4-(5-Amino-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-(1,4-dimetil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,54 mmol), formiato amónico (406 mg, 6,4 mmol) y paladio al 5 % sobre carbono activado (30 mg) en etanol (10 ml) se agitaron a 85 °C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de teflón, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico (ac. s.), se filtró a través de un separador de fases, la fase orgánica se evaporó para dar el compuesto del título, que se usó como tal en la siguiente etapa (rendimiento no determinado). CLEM: m/e 345 [M+H].

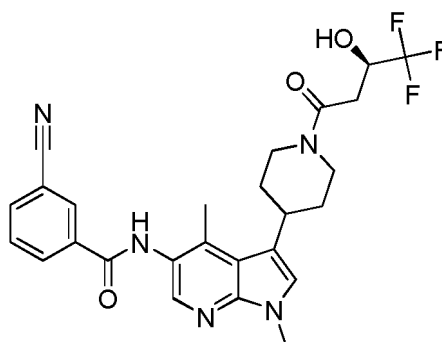
30 Etapa 8: 4-(5-(3-Cianobenzamido)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución enfriada con hielo de 4-(5-amino-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (185 mg, 0,54 mmol) se añadió trietilamina (225 µl, 1,61 mmol), seguido de cloruro de 3-cianobenzoílo (116 mg, 0,70 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Después de la filtración a través de un separador de fases, la fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Sunfire, 25 ml/min, 20 -> 100 % de acetonitrilo, 0,05 % de ácido fórmico (ac.), tiempo de gradiente de 40 minutos) para proporcionar 65 mg (26 %) del compuesto del título. CLEM: m/e 474 [M+H].

40 Etapa 9: 3-Ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida. A una solución de 4-(5-(3-cianobenzamido)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (81 µl, 1,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron para proporcionar 39 mg (100 %) del compuesto del título. CLEM *m/z* 374 [M+H].

45 Etapa 10: 3-Ciano-N-(3-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-1,4-dimetil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida. A una solución de 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida (20 mg, 0,06 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml) se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (14 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (29 µl, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inyectó en una HPLC preparativa (columna Sunfire) y se eluyó de acuerdo con lo siguiente: 25 ml/min, 20 -> 50 % de acetonitrilo, 0,05 % de ácido fórmico (ac.), tiempo de gradiente de 30 minutos para proporcionar 11,4 mg (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 7,7Hz), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 7,8Hz), 7,78 (t, 1H, J = 7,8Hz), 7,24 (s, 1H), 4,71 (d, 1H, J = 12,6Hz), 4,20 (d, 1H, J = 13,1Hz), 3,80 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,12 (d, 1H, J = 12,7Hz), 2,03 (d, 1H, J = 13,8 Hz) y 1,84-1,44 (m, 10H). CLEM *m/z* 470 [M+H].

Ejemplo 95

Preparación de (R)-3-Ciano-N-(1,4-dimetil-3-(1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)benzamida



5 A una solución de 3-ciano-N-(1,4-dimetil-3-(piperidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)benzamida (20 mg, 0,06 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml) se añadió ácido (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoico (17 mg, 0,11 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (40 mg, 0,11 mmol) y diisopropilamina

10 (35 μ l, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inyectó en una HPLC preparativa (columna Sunfire) y se eluyó de acuerdo con lo siguiente: 25 ml/min, 20 \rightarrow 50 % de acetonitrilo, 0,05 % de ácido fórmico (ac.), tiempo de gradiente de 30 minutos para proporcionar 13,7 mg (50%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN 1 H (500 MHz, (CD $_3$) $_2$ CO) δ ppm 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,83 (d, 1H, J = 7,9Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,9Hz), 6,95 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,09 (m, 2H) y 1,58 (m, 2H). EM m/z 514 [M+H].

Ejemplo 96

Ensayo de reclutamiento del coactivador por TR-FRET

15 La actividad del compuesto de la invención puede determinarse mediante un reclutamiento de coactivador mediante ensayo TR-FRET (transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo). En general, el ensayo se basa en la interacción entre el dominio de unión del ligando RORC2 marcado con seis histidinas en N-terminal (6-His-RORC2 LBD), expresado en *E. coli* y purificado por cromatografía de afinidad, y el péptido de biotina-coactivador SRC1-2 (biotina-ácido aminohexanoico-CPSSHSTERHKIL-CPSSHSLRTERHKILHRLQLQEGSPS-NH $_2$; SEQ ID NO: 1) que contiene el dominio consenso LXXLL que es responsable de la unión al receptor. Esta interacción se detecta mediante la adición de anticuerpo anti-His marcado con europio (por ejemplo, 337 nm, Em. 620 nm, que se une a 6 His) y estreptavidina-APC (por ejemplo, 620 nm, Em. 665 nm, que se une a la biotina). Cuando el receptor y el coactivador están unidos entre sí, al emitir luz a 337 nm en la muestra, el europio emite fluorescencia que excita APC debido a la proximidad cercana (FRET) y esta señal se mide a 665 nm. Debido a la emisión de fluorescencia de larga duración del europio, la fluorescencia no específica de corta vida se resuelve en el tiempo (TR) a partir de la fluorescencia de interés. Los inhibidores de la interacción del receptor y el péptido

20 coactivador se detectan mediante una disminución en la señal TR-FRET.

25 Específicamente, en una realización, el ensayo mencionado anteriormente se realizó como se describe a continuación. El ensayo se realizó en placas de 96 pocillos negros en un volumen de ensayo total de 50,5 μ l. El tampón de ensayo contenía TRIS-HCL 50 mM a pH 7,5, NaCl 1 mM, MgCl $_2$ 2 mM, 0,5 mg/ml de seroalbúmina bovina y dtiotreitol 5 mM. La concentración final de reactivos fue RORC2 LBD 6,3 nM, SRC1-2 200 nM, estreptavidina APC 50 nM, 1 nM de anticuerpo anti-His marcado con europio y concentraciones variables de compuestos tales que la concentración final de DMSO es 1 % (v/v). Las etapas del ensayo fueron: (1) dispensar 500 μ l del compuesto a una concentración final de 100x en DMSO (pocillos de prueba) o solo DMSO (pocillos de control para ausencia de inhibición); y (2) dispensar 50 μ l de la mezcla de los otros componentes del ensayo, incluyendo el receptor (pocillos de prueba) o excluyendo el receptor (pocillos de control para la inhibición máxima).

35 Las mezclas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas y se leyeron en EnVision 2100 Multilabel Reader (PerkinElmer Life Sciences) en filtro de excitación 320, filtro de europio de emisión 615, filtro de APC de emisión 665, Dichroic Mirror D400/D630.

40 La señal de TR-FRET se determinó calculando la relación de 665 nm por 615 nm y los valores de CI $_{50}$ de los compuestos de la invención se determinaron mediante el análisis de regresión no lineal de las curvas de respuesta a la dosis.

Las referencias que se relacionan con el ensayo mencionado anteriormente incluyen: Kallen y col., Structure, 2002, 10, 1697-1707; Stehlin y col., EMBO J 2001,20, 5822-5831; y Zhou y col., Mol Endocrinol 1998, 12, 1594-1604.

Tabla 1. Datos FRET de RORC2

Ejemplo	Cl ₅₀ de RORC2 de FRET (nM)
1	5,8
2	17,9
3	386,9
4	590,3
5	105,9
6	4,2
7	3,4
8	7,3
9	8,7
10	42,9
11	34,6
12	24,3
13	19,8
14	79,6
15	15,9
16	131,8
17	53,4
18	26,1
19	40,6
20	246
21	1436
22	384
23	334
24	246
25	31,6
26	87,0
27	1417
28	88,1
29	56,2
30	14,3
31	121,3
32	35,5

Ejemplo	Cl ₅₀ de RORC2 de FRET (nM)
33	7,6
34	100
35	21,6
36	295
37	34,1
38	910
39	53,9
40	380
41	327
42	953
43	1026
44	624
45	3461
46	1447
47	3406
48	211
49	1381
50	1427
51	871
52	1108
53	124
54	8,0
55	18,2
56	638
57	756
58	256
59	330
60	216
61	335
62	425
63	193
64	5,8

Ejemplo	Cl ₅₀ de RORC2 de FRET (nM)
65	37,3
66	7,0
67	11,4
68	6,5
69	270
70	7,2
71	23,9
72	127,9
73	67,7
74	53,0
75	14,7
76	22,9
77	50,5
78	1074
79	199
80	259
81	335
82	3958
83	23,4
84	214
85	859
86	>20000
87	>20000
88	5
89	14,2
90	13,9
91	9,8
92	10,5
93	4,9
94	13,1
95	46,8

Ejemplo 97**Ensayo de la actividad de Gal4-RORC2 por el indicador de luciferasa**

La actividad del compuesto de la invención también se puede determinar mediante un ensayo de actividad de Gal4-RORC2 indicador de la luciferasa. En general, las células Neuro2A (línea celular de neuroblastoma murino obtenida de HPACC, n.º cat. 89121404) se transfectan transitoriamente con un vector de expresión de mamífero (pM) que contiene Gal4-RORC2 LBD y un gen indicador que responde a Gal4 que contiene luciferasa de luciérnaga (5xGAL4UAS-Luc3). Gal4-RORC2 LBD es constitutivamente activo en las células Neuro2a transfectadas, dando como resultado una sólida respuesta de luciferasa en ausencia de estimulación. Tras el tratamiento con un inhibidor de RORC2, la respuesta transcripcional disminuye y la magnitud de la disminución de la respuesta depende de la dosis en relación con la eficacia intrínseca del inhibidor.

Específicamente, el medio de crecimiento estaba compuesto por MEM EBS sin L-glutamina, 10 % (v/v) de FBS, L-glutamina 2 mM y 1x aminoácido no esencial (NEAA); el medio de siembra estaba compuesto por MEM EBS sin L-glutamina, sin rojo fenol, 4 % (v/v) de FBS, L-glutamina 2 mM, 1x NEAA, 1 % de penicilina (10.000 U/ml)/estreptomicina (10.000 µg/ml); y el medio de ensayo estaba compuesto por MEM EBS sin L-glutamina, sin rojo fenol, 4 % (v/v) de FBS, L-glutamina 2 mM, 1x NEAA, 1 % de penicilina (10.000 U/ml)/estreptomicina (10.000 µg/ml). Además, las células Neuro2A se cultivaron en medio de crecimiento en cámaras humidificadas a 37 °C y 5 % de CO₂ usando procedimientos estándar de cultivo de tejidos.

El día del ensayo, las células se sembraron y transfectaron. Específicamente, las células Neuro2A se suspendieron en medio de siembra y se mezclaron con plásmidos y reactivo de transfección, que se disolvieron en medio diluido OptiMEM I (Invitrogen) y luego se sembraron en placas de 384 pocillos (Corning, negras, de fondo transparente) en 40 µl/pocillo que contiene 12.500 células, 17,25 ng de Gal4-Luc3, 5,75 ng de vector pM vacío (pocillos "de control sin receptor") o pM-Gal4RORgamma-LBD y 0,11 µl de Lipofectamine2000.

El segundo día del ensayo, las células se trataron con compuestos de la invención. Específicamente, el tratamiento se inició 20-24 horas después de la siembra y la transfección de las células. Los compuestos de la invención se diluyeron en serie en una placa de polipropileno de 384 pocillos con medio de ensayo que contenía DMSO al 0,5 % (v/v) a una concentración de ensayo final de 5x. Se transfirieron 10 µl de los compuestos (o DMSO al 0,5 % en el medio de ensayo para los pocillos "control sin compuesto") de la placa de dilución a la placa de células con formato 384 pocillos de manera que el volumen final del ensayo fue de 50 µl y la concentración final de DMSO fue del 0,1 % (v/v), seguido de una incubación de 20-24 horas en cámaras humidificadas a 37 °C y 5 % de CO₂.

El tercer día del ensayo, se midió la luminiscencia y se analizaron los resultados. Específicamente, se añadieron 10 µl de reactivo SteadyLite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo. Las placas celulares se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos en la oscuridad antes de leer la luminiscencia en MicroBeta Trilux (Wallac). Los valores de la CI₅₀ de los compuestos analizados se determinaron mediante el análisis de regresión no lineal de las curvas de respuesta a la dosis.

Las referencias que se relacionan con el ensayo mencionado anteriormente incluyen: Stehlin-Gaon y col., Nature Structural Biology 2003, 10, 820-825; Wang y col., J Biol Chem. 2010, 285(7), 5013-5025; Kumar y col., Mol Pharmacol. 2010, 77(2), 228-36.

Ejemplo 98**Ensayo de producción de IL-17 a partir de linfocitos Th17 humanas**

La actividad del compuesto de la invención también se puede determinar mediante una producción de IL-17 a partir del ensayo de linfocitos Th17 humanos. En general, este ensayo mide el bloqueo de la producción de IL-17, la citocina de firma de los linfocitos T colaboradores 17 (Th17), por compuestos. Los linfocitos T CD4+ humanos purificados se estimulan con anti-CD3+anti-CD28 y se incuban con un cóctel de citocinas que inducen su diferenciación en Th17 en ausencia o presencia de diversas concentraciones de compuesto. Después de 6 días, se mide la concentración de IL-17A en el sobrenadante del cultivo celular con un kit ELISA (MSD).

Preparación de linfocitos T CD4+ humanas. Los linfocitos T CD4+ se purificaron a partir de capas leucocitarias de donantes sanos (obtenidas del Hospital General de Massachusetts) mediante selección negativa del siguiente procedimiento: mezclar 25 ml de sangre con 1 ml de cóctel de enriquecimiento de linfocitos T CD4+ de Rosette Sep (StemCell Technologies), seguido de la aplicación de un capa de 14 ml de Ficoll Paque Plus (Amersham GE Healthcare) y posterior centrifugación a 1.200 g durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se recogió la capa de Ficoll y se lavó con solución salina tamponada con fosfato que contenía suero bovino fetal al 2 % (v/v) y las células se resuspendieron con medio RPMI que contenía suero fetal bovino al 10 % (v/v) y DMSO al 10% (v/v), se congelaron y se guardaron en LN2 hasta su uso.

El primer día del ensayo, se descongela rápidamente un vial que contenía 10⁷ linfocitos T CD4+ en un baño de agua a 37 °C, se transfiere inmediatamente a 20 ml de medio X-Vivo 15 (Lonza), se centrifuga durante 6 minutos a 300 xg, se descarta el sobrenadante y el sedimento resultante se resuspende a 10⁶ células/ml en 50 ml de medio X-Vivo 15

recién preparado, seguido de almacenamiento durante la noche en un recipiente de cultivo tisular en una cámara humidificada a 37 °C y 5 % de CO₂. Las diluciones en serie de los compuestos de la invención se preparan a una concentración final de 10x en medio X-Vivo15 que contiene DMSO al 3 % (v/v).

5 El segundo día del ensayo, se recubrió una placa de cultivo tisular de 384 pocillos con 10 µg/ml de anti-hCD3 (eBioscience) a 50 µl/pocillo. Después de 2 horas a 37 °C, se descarta el sobrenadante y las placas recubiertas se mantienen en una campana de cultivo de tejidos estériles.

10 Se prepara un cóctel de citocina más anti-CD28 mezclando 25 ng/ml de hIL-6 (PeproTech), 5 ng/ml de hTGFβ1 (PeproTech), 12,5 ng/ml de IL-1β (PeproTech), 25 ng/ml de hIL-21, 25 ng/ml de hIL-23 (R&D Systems) y 1 µg/ml de anti-hCD28 (eBioscience) en medio X-Vivo 15. El cóctel de citocinas más anti-CD28 con las células CD4+ se prepara de tal manera que el cóctel se diluye 10 veces y la densidad celular es de 0,22 x 10⁶/ml. La mezcla se incuba durante 1 hora a 37 °C.

Se dispensan 90 µl (20.000 células) por pocillo en la placa recubierta con anti-hCD3 preparada como se ha indicado anteriormente.

15 Se añaden 10 µl de compuesto 10x por pocillo (DMSO final = 0,3 %) de la placa del compuesto que se preparó previamente, seguido de 6 días de incubación en un recipiente de cultivo de tejido en una cámara humidificada a 37 °C y 5 % de CO₂.

20 El sexto día del ensayo, la producción de IL-17A en 10 µl del sobrenadante se determina mediante ELISA de tipo sándwich usando placas de 384 pocillos hIL17 MSD siguiendo el protocolo del fabricante. La medición se lleva a cabo en un Sector Imager 6000 por el mismo fabricante. Las unidades de señal del instrumento se convierten en pg/ml usando una curva de calibración con cantidades conocidas de IL-17A. Los valores de CI₅₀ de los compuestos de ensayo se determinan mediante el análisis de regresión no lineal de las curvas de respuesta a la dosis.

Una referencia que se refiere al ensayo mencionado anteriormente es: Yang y col., Nature 2008, 454, 350-352.

Ejemplo 99

Inhibición de la producción de citocinas de Th17 inducidas por superantígeno

25 Las exotoxinas denominadas "superantígenos" se encuentran entre los activadores de linfocitos T más potentes. Los superantígenos se unen a la superficie celular de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), sin procesamiento intracelular. Estimulan los linfocitos T a través del receptor de linfocitos T, independientemente de las especificidades del antígeno. Por lo tanto, los superantígenos bacterianos son capaces de activar una gran cantidad de linfocitos T CD4+ y CD8+, en contraste con la baja frecuencia de los linfocitos T para antígenos convencionales. Los linfocitos T CD4+ pueden clasificarse en varias subpoblaciones (Th0, Th1, Th2, Th17) en función de sus respectivos perfiles de secreción de citocinas. Los linfocitos Th0 son células precursoras simples no comprometidas que producen principalmente IL-2 tras la estimulación. Los linfocitos Th0, después de la activación, se pueden diferenciar en las subpoblaciones Th1, Th2 o Th17 según el medio de citocinas locales. Los linfocitos Th1 producen principalmente Inf-γ; linfocitos Th2, IL-4, IL-5 e IL-13, y los linfocitos Th17, IL-17 e IL-22. Durante una respuesta inmunitaria clásica, la diferenciación de la subpoblación de linfocitos T colaboradores se produce durante días o más. En el modelo de superantígeno *in vivo* en ratones, la inyección de superantígeno desencadena una rápida transcripción y traducción de varias citocinas (es decir, IL-2, IL-4, Inf-γ, IL-17) de las diferentes subpoblaciones de Th después de solo 6 horas. Un inhibidor de RORγt administrado a animales antes del estímulo del superantígeno perjudicaría el perfil de citocinas de Th17 sin afectar al perfil de citocinas de las otras subpoblaciones de Th (Th0, Th1, Th2). El modelo utiliza ratones C57BL/6, Balb/c o C3H/HeJ de aproximadamente 8 semanas de edad a los que se administra por vía oral el compuesto de 1 a 2 horas antes de la inyección de superantígeno el día del experimento (Día 0) según el perfil farmacocinético (PK) del compuesto. Se puede administrar una dosis opcional el día antes de la inyección de superantígeno (Día -1) para inhibir aún más la respuesta si es necesario. Los ratones C57BL/6 y Balb/c se sensibilizarán 1 hora antes de la inyección de superantígeno con aproximadamente 25 mg/ratón de D-galactosamina por vía intraperitoneal (no es necesario sensibilizar a los ratones C3H/HeJ). Según la literatura, el superantígeno se administra típicamente a 10 µg/ratón por vía intraperitoneal. Se sacrificará a los ratones a las 3 horas para el análisis de ARN o hasta a 6 horas para el análisis de citocinas.

50 Una referencia que se refiere al ensayo mencionado anteriormente es: Rajagopalan, G. y col. Physiol Genomics 2009, 37, 279.

Ejemplo 100

Ensayo con imiquimod

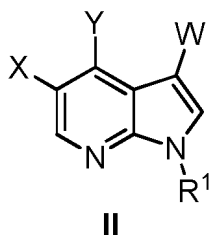
55 Se aplica crema de imiquimod al 5 % (IMQ) comercialmente disponible (3M Pharmaceuticals) en el dorso y en la oreja derecha de cada ratón experimental durante dos días consecutivos. Se trata a los ratones de control de manera similar con una crema de vehículo disponible comercialmente. A continuación, se administra a los ratones

experimentales inhibidores de ROR γ t, y a los ratones control vehículo, durante 4 días. El grosor de la oreja se mide todos los días con micrómetro digital (Mitutoyo). Los tejidos, tales como las orejas y los bazo, se cosechan el día 5 para el análisis de ARN. También se inflama la oreja y se realizan mediciones de suero.

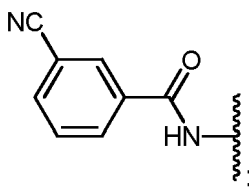
5 Las referencias que describen aspectos de este ensayo incluyen: Van der Fits, L. y col., *J. Immunol.* 2009, 182(9), 5836-45; Van Belle, A.B. y col., *J Immunol.* 2012, 188(1), 462-9; Cai, Y. y col., *Immunity* 2011,35(4), 596-610; Fanti, P.A. y col., *Int. J. Dermatol.* 2006, 45(12), 1464-5; Swindell, W.R. y col., *PLoS One* 2011,6(4), e18266; y Roller, A. y col. *J. Immunol.* 2012, 189(9), 4612-20.

REIVINDICACIONES

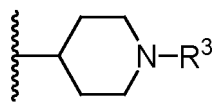
1. Un compuesto de Fórmula II:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,
 Y es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), alqueno (C₁-C₅), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃)-haloalquilo, cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₃) o haloalcoxi (C₁-C₃);
 R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) o haloalquilo (C₁-C₆);
 X es



- 10 W es



- opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y haloalquilo (C₁-C₆);
 15 R³ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo, heteroarilo, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)N(R⁵)₂ o -S(=O)₂R⁴, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR₂, (R₂N)alquil (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), haloalquiltio (C₁-C₄), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR₂, -N(R)C(=O)R, -CH₂C(=O)R, -CH₂C(=O)OR, -CH₂OC(=O)R, -CH₂C(=O)NR₂, -CH₂N(R)C(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂NR₂, -N(R)S(=O)₂R, -A y -CH₂A;
 20 R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), -NR₂, (R₂N)alquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), haloalquiltio (C₁-C₆), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR₂, -N(R)C(=O)R, -CH₂C(=O)R, -CH₂C(=O)OR, -CH₂OC(=O)R, -CH₂C(=O)NR₂, -CH₂N(R)C(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂NR₂, -N(R)S(=O)₂R, -A y -CH₂A; y
 25 R⁵ se selecciona independientemente cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR₂, (R₂N)alquil (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), haloalquiltio (C₁-C₄), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR₂, -N(R)C(=O)R, -CH₂C(=O)R, -CH₂C(=O)OR, -CH₂OC(=O)R, -CH₂C(=O)NR₂, -CH₂N(R)C(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂NR₂, -N(R)S(=O)₂R, -A y -CH₂A; o cuando un nitrógeno está sustituido con dos grupos R⁵, pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C₃₋₈ saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que, cuando se forma de este modo, puede estar
 30 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y =O;
 R se selecciona independientemente cada vez que está presente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₈) o heterocicloalquilo (C₃-C₈); o cuando un nitrógeno está sustituido con dos grupos R, estos pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo (C₃-C₈) saturado de 4, 5, 6 o 7
 35
 40

miembros que, cuando se forma de este modo, puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y =O; y

5 A se selecciona independientemente cada vez que está presente entre el grupo que consiste en cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente cada vez que están presentes entre el grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), -NR₂, (R₂N)alquil (C₁-C₄)-, alquiltio(C₁-C₄), haloalquiltio (C₁-C₄), -C(=O)R, -C(=O)OR, -OC(=O)R, -C(=O)NR₂, -N(R)C(=O)R, -CH₂C(=O)R, -CH₂C(=O)OR, -CH₂OC(=O)R, -CH₂C(=O)NR₂, -CH₂N(R)C(=O)R, -S(=O)₂R, -S(=O)₂NR₂ y -N(R)S(=O)₂R.

- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno o metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Y es hidrógeno o metilo.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en medicina.
- 20 6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición farmacéutica de la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento o mejora de un trastorno inmunitario o trastorno inflamatorio mediado por RORC2 y/o IL-17.
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el trastorno es un trastorno inflamatorio.
- 25 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el trastorno es un trastorno autoinmunitario.
- 30 9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el trastorno es artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped crónica, enfermedad de injerto contra huésped aguda, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, celiacía, púrpura trombótica trombocitopénica idiopática, miastenia grave, síndrome de Sjogren, esclerodermia, colitis ulcerosa, asma, hiperplasia epidérmica, inflamación del cartílago, degradación ósea, artritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, particularmente artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, síndrome de Reter juvenil, síndrome de SEA, dermatomiositis juvenil, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de inicio sistémico, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reter, dermatomiositis, artritis psoriásica, vasculitis, miolitis, polimiolitis, dermatomiolitis, osteoartritis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, polimialgia reumática, sarcoidosis, esclerosis, esclerosis biliar primaria, colangitis esclerosante, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, enfermedad de Still, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus de tipo I, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hepatitis autoinmunitaria, hiperplasia epidérmica psoriásica, psoriasis en placas, psoriasis gotosa, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, un trastorno inmunitario asociado o que surge de la actividad de linfocitos patógenos, psoriasis en placas, psoriasis gotosa, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, uveítis no infecciosa, enfermedad de Behcet o síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.
- 45 10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica, para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el trastorno es psoriasis.
- 50 11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en combinación con otro agente farmacéutico.