

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 434**

51 Int. Cl.:

C07D 215/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2013 PCT/US2013/065031**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15057200**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2013 E 13789406 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3083561**

54 Título: **Moduladores de RORyt de un grupo quinolinil unido a un grupo heteroaril**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 708 434 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

Moduladores de ROR γ t de un grupo quinolinil unido a un grupo heteroaril

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se dirige a compuestos de quinolina sustituidos, que son moduladores del receptor nuclear ROR γ t, composiciones farmacéuticas y métodos para su uso. Más particularmente, los moduladores de ROR γ t son útiles para prevenir, tratar o mejorar un síndrome inflamatorio, trastorno o enfermedad mediada por ROR γ t.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El receptor nuclear relacionado con el ácido retinoico gamma t (ROR γ t) es un receptor nuclear, expresado exclusivamente en las células del sistema inmunitario, y un factor de transcripción clave que conduce a la diferenciación de las células TH17. Las células TH17 son un subconjunto de células T CD4+, que expresan CCR6 en su superficie para mediar su migración a sitios de inflamación, y dependen de la estimulación de IL-23, a través del receptor de IL-23, para su mantenimiento y expansión. Las células TH17 producen varias citoquinas proinflamatorias que incluyen IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 (Kom, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and TH17 Cells". Annu Rev Immunol 27: 485-517.), que estimula las células tisulares para producir un panel de quimiocinas inflamatorias, citoquinas y metaloproteasas, y promueve el reclutamiento de granulocitos (Kolls, JK y A. Linden (2004). "Interleukin-17 members and inflammation." Immunity 21 (4): 467-76; Stamp, LK, MJ James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" Immunol Cell Biol 82 (1):1-9). Se ha demostrado que las células TH17 son la principal población patógena en varios modelos de inflamación autoinmune, incluida la artritis inducida por colágeno (CIA) y la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells". Nat Rev Immunol 6 (4): 329-33; McKenzie, BS, R^A Kastelein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." Trends Immunol 27 (1):17-23.). Los ratones deficientes en ROR γ t están sanos y se reproducen normalmente, pero han demostrado una diferenciación deficiente de células TH17 *in vitro*, una población de células TH17 significativamente reducida *in vivo* y una menor susceptibilidad a la EAE (Ivanov, II, BS McKenzie, et al. (2006). "The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." Cell 126 (6):1121-33.). Los ratones con deficiencia de IL-23, una citoquina necesaria para la supervivencia de las células TH17, no producen células TH17 y son resistentes a la EAE, la CIA y la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) (Cua, DJ, J. Sherlock, et al. (2003) "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." Nature 421 (6924): 744-8.; Langrish, CL, Y. Chen, et al. (2005). "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." J Exp Med 201 (2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." J Clin Invest 116 (5):1310-6.). De acuerdo con estos hallazgos, un anticuerpo monoclonal anti-IL23 específico bloquea el desarrollo de la inflamación similar a la psoriasis en un modelo de enfermedad murina (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis". J Immunol 185 (10): 5688-91).

40

[0003] En humanos, varias observaciones apoyan el papel de la vía IL-23/TH17 en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias. La IL-17, la citoquina clave producida por las células TH17, se expresa a niveles elevados en una variedad de enfermedades alérgicas y autoinmunes (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). "Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine." Respir Med 97 (6): 726-33.; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease." Gut 52 (1): 65-70.; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis". Nat Med 8 (5): 500-8.; Krueger, JG, S. Fretzin, et al. "IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis." J Allergy Clin Immunol 130 (1):145-154 e9). Además, los estudios genéticos humanos han mostrado asociación de polimorfismos en los genes de los receptores de la superficie celular TH17, IL-23R y CCR6, con susceptibilidad a la EII, esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide (AR) y psoriasis (Gazouli, M), I. Pachoula, et al. "NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease." World J Gastro-enterol 16 (14):1753-8, Nunez, C., B. Dema, et al. (2008). "IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?" Genes Immun 9 (4): 289-93.; Bowes, J. y A. Barton "The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies". Discov Med 10 (52):177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. "A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility." Nat Genet 42 (6): 515-9.).

55

[0004] Ustekinumab (Stelara®), un anticuerpo monoclonal anti-p40 que bloquea tanto la IL-12 como la IL-23, está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos (18 años o más), con psoriasis en placa de moderada a grave, que son candidatos para la fototerapia o terapia sistémica. Actualmente, los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente a IL-23, para inhibir de manera más selectiva el subconjunto TH17, también están en desarrollo clínico para la psoriasis (Garber K. (2011). "Psoriasis: from bed to bench and back" Nat Biotech 29, 563-566), lo que implica aún más el importante papel de la vía TH17 impulsada por IL-23 y ROR γ t en esta enfermedad. Los resultados de estudios clínicos de fase II recientes respaldan firmemente esta hipótesis, ya que los anticuerpos anti-IL-17 y anti-IL-17 terapéuticos demostraron altos niveles de eficacia en pacientes con psoriasis crónica (Papp, KA, "Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis." N Engl J Med 2012 366 (13):1181-9.; Leonardi,

65

C., R. Matheson, et al. "Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis". N Engl J Med 366 (13):1190-9.). Los anticuerpos anti-IL-17 también han demostrado respuestas clínicamente relevantes en los primeros ensayos en AR y uveítis (Hueber, W., Patel, DD, Dryja, T., Wright, AM, Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, MH, Durez, P., Tak, PP, Gomez-Reino, JJ, Foster, CS, Kim, R^Y, Samson, CM, Falk, NS, Chu, DS, Callanan, D., Nguyen, QD, Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Efectos de AIN457, un anticuerpo completamente humano contra la interleucina-17A, sobre la psoriasis, la artritis reumatoide y la uveítis. Sci Transl Med 2, 5272.).

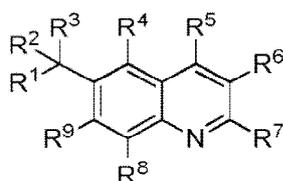
[0005] Todas las pruebas anteriores apoyan la inhibición de la vía TH17 mediante la modulación de la actividad de ROR γ T como una estrategia eficaz para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario.

[0006] El documento WO 2004/037792 se refiere a compuestos que son ligandos para receptores de hormonas nucleares y, como tales, pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de una variedad de afecciones relacionadas con el funcionamiento de la hormona nuclear. El documento WO 99/50660 se refiere al uso de los receptores ROR y/o de su elemento de respuesta o, alternativamente, a un equivalente funcional de los mismos para el cribado de sustancias que tienen propiedades antiateroscleróticas.

[0007] El documento WO 2014/062655 se refiere a moduladores de quinolinilo ligados a heteroaril de ROR γ T y sus usos.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0008] La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



Formula I

en donde:

R¹ es azetidil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tiazolil, piridil, piridil N-óxido, pirazinil, pirimidinil, piridazil, caso de que se trate, adiestramiento, piperidinil, fenil, oxazolil, es un caso, en el caso de los animales, en el caso de los animales, en el caso de los animales, en donde dicho piperidinil, piridil, piridil N-óxido, imidazolil, fenil, tiofenil, benzoxazolilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con SO₂CH₃, C(O)CH₃, C(O)NH₂, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃, N(CH₃)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SCH₃, OH, CO₂H, CO₂C(CH₃)₃, o OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, OCH₃ y CH₃; y en el que dicho triazolil, oxazolil, isoxazolil y tiazolil están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH₃; y en el que dicho azetidil está opcionalmente sustituido con CO₂C(CH₃)₃, C(O)NH₂, CH₃, SO₂CH₃ o C(O)CH₃;

R² es 1-metil-1,2,3-triazolil, piridil, piridil-N-óxido, 1-metil pirazol-4-il, pirimidin-5-il, piridazil, pirazin-2-il, oxazolil, isoxazolil, N-acetil-azetidil-3-il, N-metilsulfonil-azetidil-3-il, N-Boc-azetidil-3-il, N-metil-azetidil-3-il, N-acetamidil-azetidil-3-il, N-acetil piperidinil, 1-H piperidinil, N-Boc-piperidinil, N-C₍₁₋₂₎alquil-piperidinil, tiazol-5-il, 1-(3-metoxipropil)-imidazol-5-il, o 1-C₍₁₋₂₎alquil imidazol-5-il; en donde dicho 1-C₍₁₋₂₎alquil imidazol-5-il está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en SCH₃, y Cl; y dicho piridil y piridil-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NH₂, -CN, OCH₃, CF₃, Cl y CH₃; y dichos tiazol-5-il, oxazolilo e isoxazolil están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH₃; y dicho 1-metil pirazol-4-il está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales;

R³ es H, OH, OCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂ o NH₂;

R⁴ es H, o F;

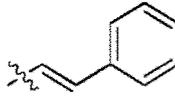
R⁵ es H, Cl, -CN, CF₃, SCH₃, OC₍₁₋₃₎alquil, OH, alquil C₍₁₋₄₎, N(CH₃) OCH₃, NH(alquil C₍₁₋₂₎), N(C₍₁₋₂₎alquil)₂, NH-ciclo-propil, OCHF₂, 4-hidroxi-piperidinil, azetidil-1-ilo o fur-2-ilo;

R⁶ es -O-fenil, -NHfenil, -N(alquil C₍₁₋₃₎)fenil, -N(CO₂C(CH₃)₃)fenil, -O-piridil, -NH piridil, -N(C₍₁₋₃₎) alquil piridil, o -N(CO₂C(CH₃)₃) piridil, en donde dichas porciones de fenil de los mismos o dichas porciones de piridil de los mismos están opcionalmente sustituidas con OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, imidazol-1-il, pirazol-1-il, 1,2,4-triazol-1-il, CH₃, OCH₃, Cl, F o -CN;

R⁷ es H, Cl, -CN, alquil C₍₁₋₄₎, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, SCH₃, SO₂CH₃, OCHF₂, NA¹A², C(O)NHCH₃, N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A², OCH₂CH₂NA¹A², OC₍₁₋₃₎ alquil, OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-il, imidazol-2-il, fur-2-il, pirazol-

4-il, pirid-3-ilo o pirimidin-5-ilo; tiofen-3-il, 1-metil-indazol-5-il, 1-metil-indazol-6-il, fenil, o

5



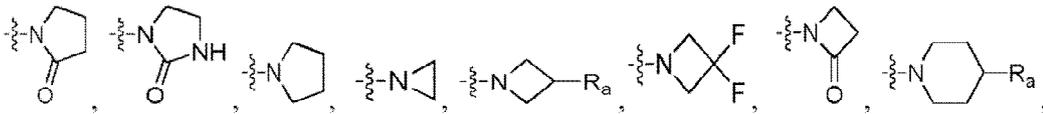
10

en el que dicho imidazolil o pirazolil puede estar opcionalmente sustituido con un grupo CH₃;

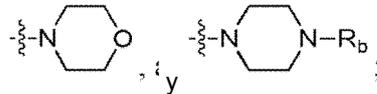
A¹ es H o alquil C₍₁₋₄₎;

A² es H, C₍₁₋₄₎ alquil, ciclopropil, C₍₁₋₄₎ alquilC₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquilH, C(O)C₍₁₋₂₎alquil, o OCH₃; o A¹ y A² se pueden tomar junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

15



20



25

R_a es H, F, OC₍₁₋₃₎alquil u OH;

R_b es CH₃, o fenil;

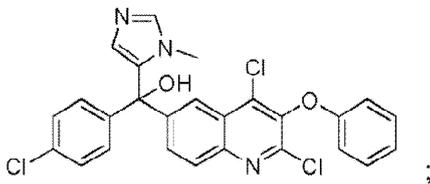
R₈ es H, CH₃, OCH₃ o F;

R₉ es H, o F;

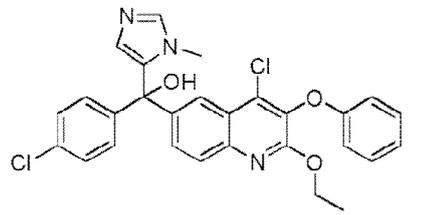
30

y sus sales farmacéuticamente aceptables, siempre que el compuesto no sea

35



40



45

50

55

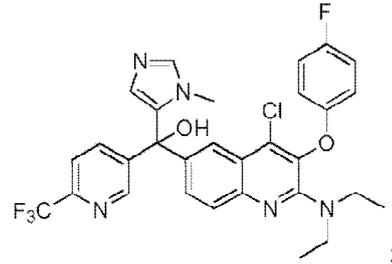
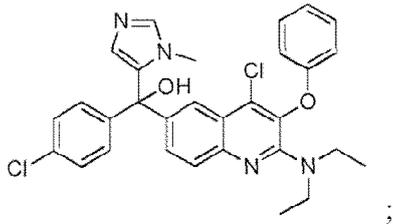
60

65

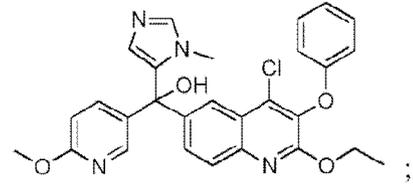
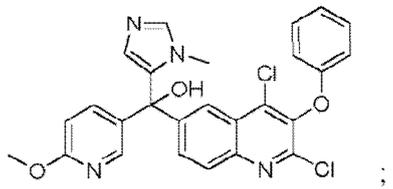
5

10

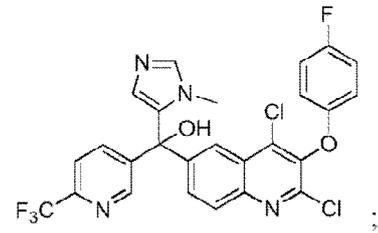
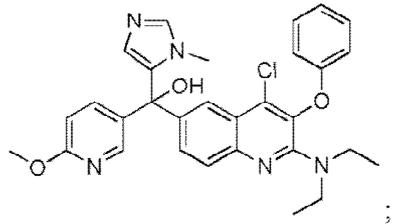
15



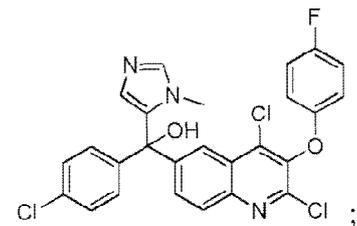
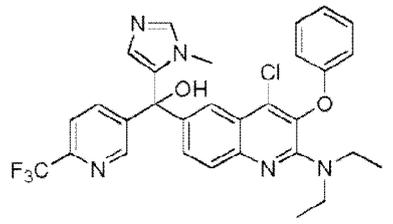
20



25

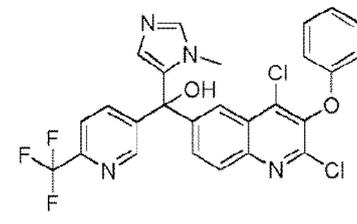
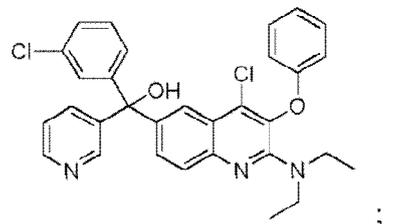


30



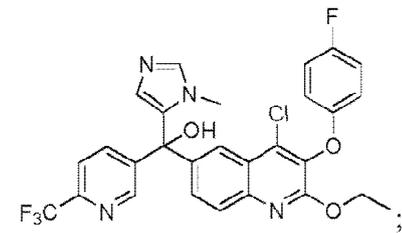
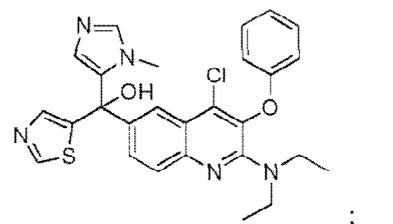
35

40



45

50

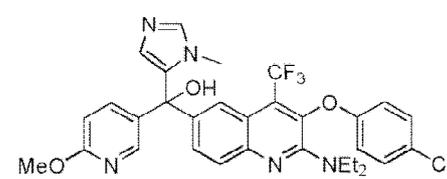
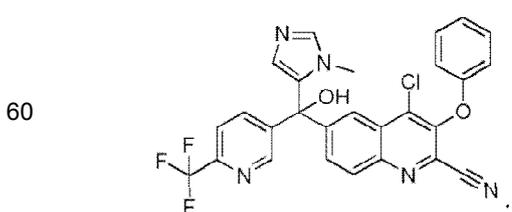
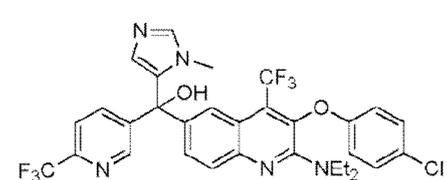
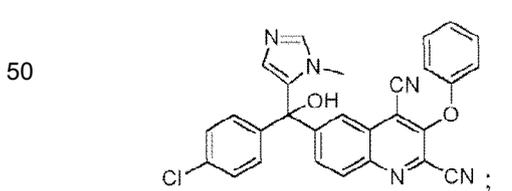
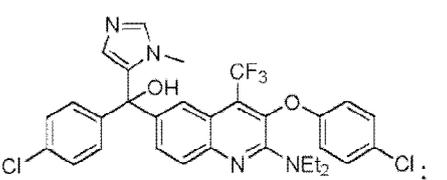
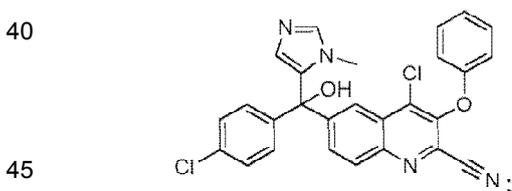
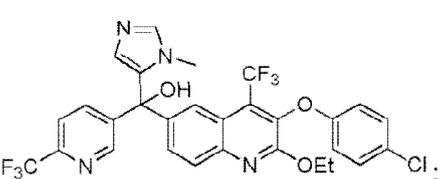
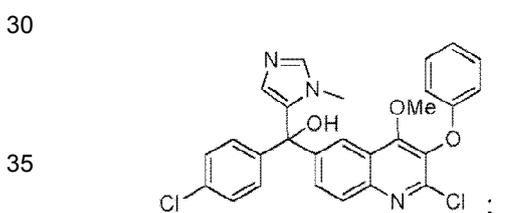
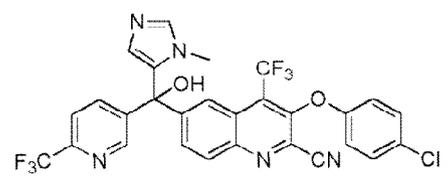
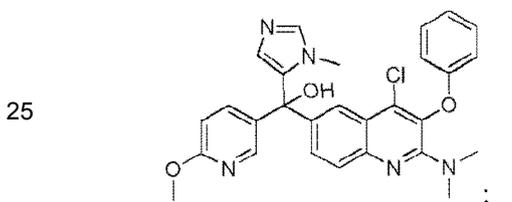
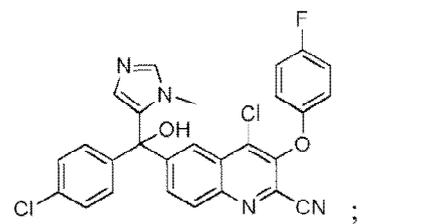
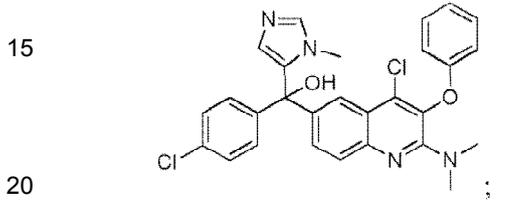
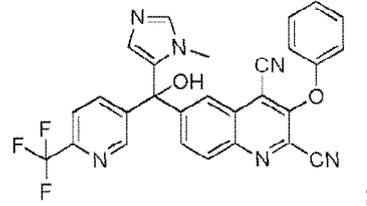
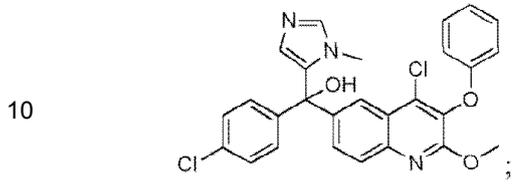


55

60

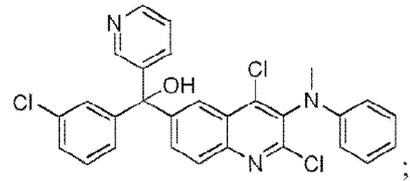
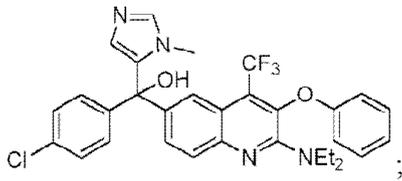
65

5

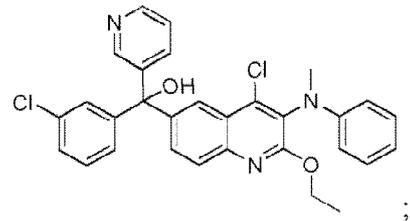
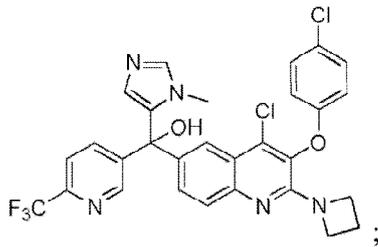


65

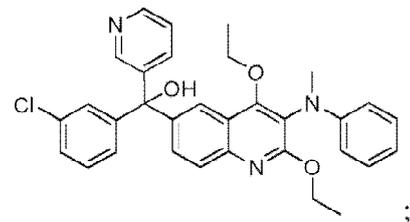
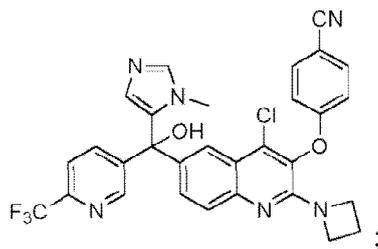
5



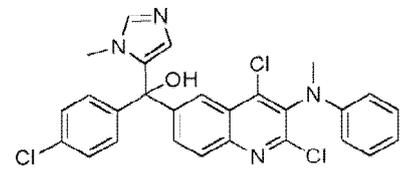
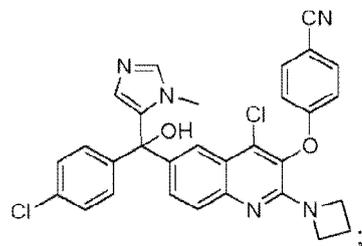
15



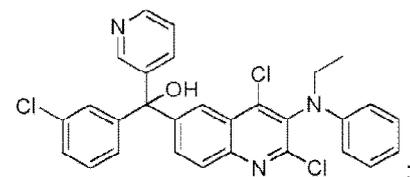
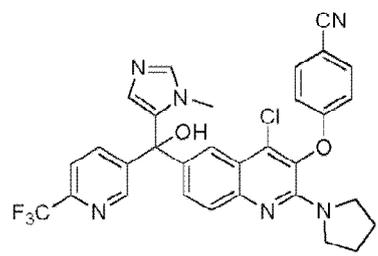
25



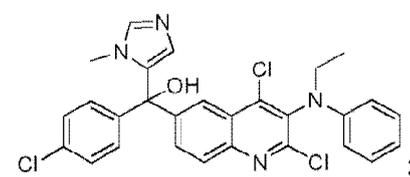
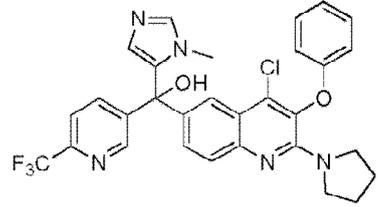
35



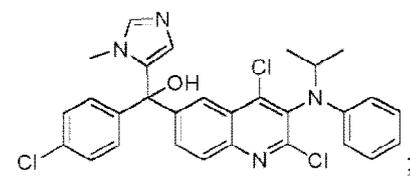
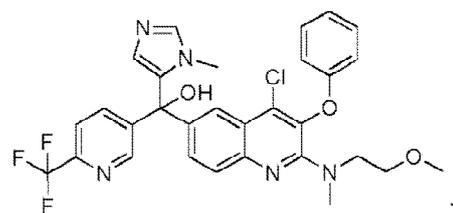
40



45

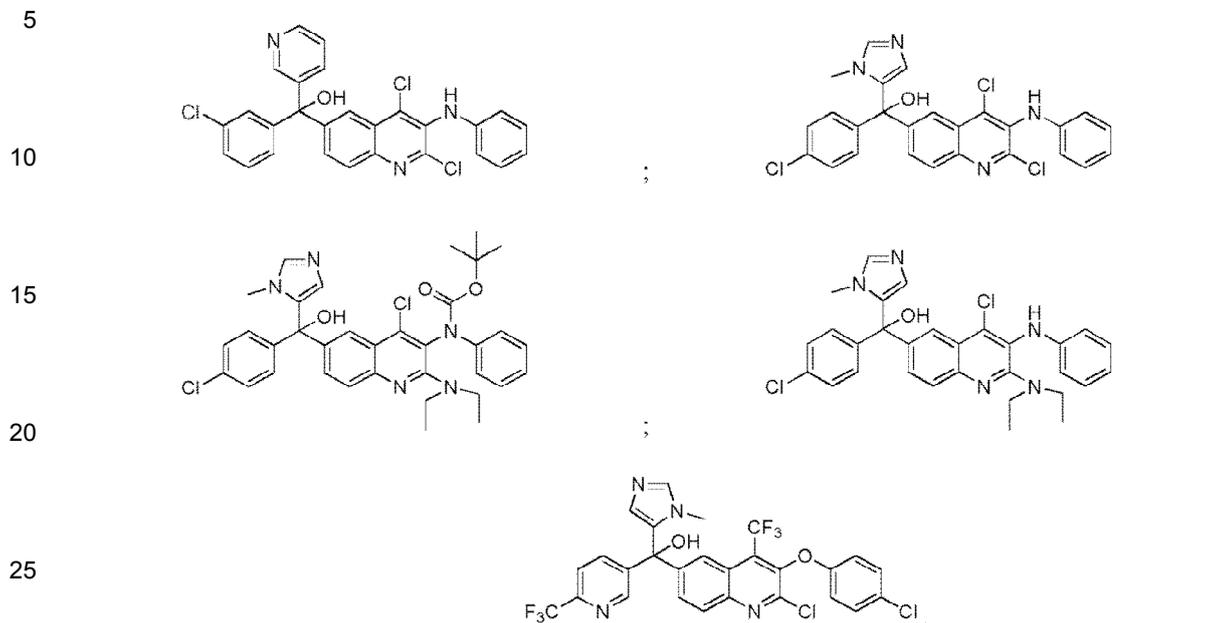


50



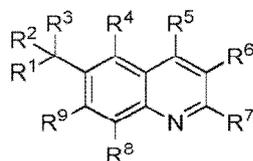
55

60



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0009] La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



en donde:

R¹ es azetidil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tiazolil, piridil, piridil N-óxido, pirazinil, pirimidinil, piridazil, piperidinil, tetrahidropiranil, fenil, oxazolil, isoxazolil, tiofenil, benzoxazolil, o quinolinil; en donde dicho piperidinil, piridil, piridil N-óxido, imidazolil, fenil, tiofenil, benzoxazolilo y pirazolil están opcionalmente sustituidos con SO₂CH₃, C(O)CH₃, C(O)NH₂, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃, N(CH₃)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SCH₃, OH, CO₂H, CO₂C(CH₃)₃, o OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, OCH₃ y CH₃; y en el que dicho triazolil, oxazolil, isoxazolil y tiazolil están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH₃; y en el que dicho azetidil está opcionalmente sustituido con CO₂C(CH₃)₃, C(O)NH₂, CH₃, SO₂CH₃ o C(O)CH₃;

R² es 1-metil-1,2,3-triazolil, piridil, piridil-N-óxido, 1-metil pirazol-4-il, pirimidin-5-il, piridazil, pirazin-2-il, oxazolil, isoxazolil, N-acetil-azetidil-3-il, N-metilsulfonyl-azetidil-3-il, N-Boc-azetidil-3-il, N-metil-azetidil-3-il, N-acetamidil-azetidil-3-il, N-acetil piperidinil, 1-H-piperidinil, N-Boc-piperidinil, N-C₍₁₋₂₎alquil-piperidinil, tiazol-5-il, 1-(3-metoxipropil)-imidazol-5-il, o 1 -C₍₁₋₂₎alquil imidazol-5-ilo (incluyendo 1-metil imidazol-5-ilo); en donde dicho 1-C₍₁₋₂₎alquil imidazol-5-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en SCH₃, y Cl; y dicho piridil y piridil-N-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NH₂, -CN, OCH₃, CF₃, Cl y CH₃; y dichos tiazol-5-il, oxazolilo e isoxazolil están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH₃; y dicho 1-metil pirazol-4-ilo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales;

R³ es H, OH, OCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂ o NH₂;

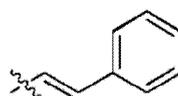
R⁴ es H, o F;

R⁵ es H, Cl, -CN, CF₃, SCH₃, OC₍₁₋₃₎alquil, OH, C₍₁₋₄₎ alquil, N(CH₃) OCH₃, NH(C₍₁₋₂₎alquil), N (C₍₁₋₂₎alquil)₂, NH-ciclo-propil, OCHF₂, 4-hidroxi-piperidinil, azetidil-1-ilo o fur-2-ilo;

R⁶ es -O-fenil, -NHfenil, -N(alquil C₍₁₋₃₎)fenil, -N(CO₂C(CH₃)₃)fenil, -O-piridil, -NHpiridil, -N(C₍₁₋₃₎)alquil)piridil, o -N(CO₂C(CH₃)₃)piridil, en donde dichas porciones de fenil de los mismos o dichas porciones de piridil de los mismos

están opcionalmente sustituidas con OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, imidazol-1-il, pirazol-1-il, 1,2,4-triazol-1-il, CH₃, OCH₃, Cl, F o -CN;

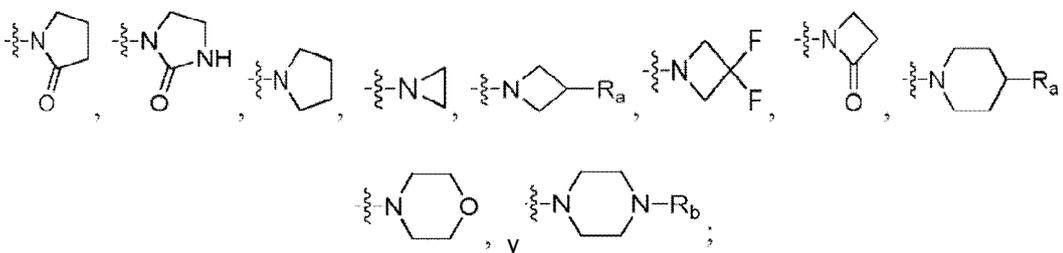
R⁷ es H, Cl, -CN, alquil C₍₁₋₄₎, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, SCH₃, SO₂CH₃, OCHF₂, NA¹A², C(O)NHCH₃, N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A², OCH₂CH₂NA¹A², OC₍₁₋₃₎alquil, OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-il, imidazol-2-il, fur-2-il, pirazol-4-il, pirid-3-ilo o pirimidin-5-ilo; tiofen-3-il, 1-metil-indazol-5-il, 1-metil-indazol-6-il, fenil, o



en el que dicho imidazolil o pirazolil puede estar opcionalmente sustituido con un grupo CH₃;

A¹ es H o alquil C₍₁₋₄₎ (incluyendo CH₂CH₃);

A² es H, alquil C₍₁₋₄₎ (incluyendo CH₂CH₃), ciclopropil, C₍₁₋₄₎alquilOC₍₁₋₄₎alquil, C₍₁₋₄₎alquilOH, C(O)C₍₁₋₂₎alquil, o OCH₃; o A¹ y A² se pueden tomar junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



R^a es H, F, OC₍₁₋₃₎alquil u OH;

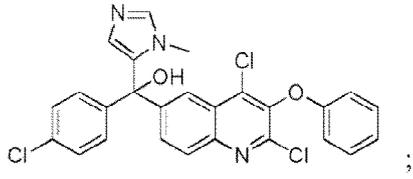
R^b es CH₃, o fenil;

R₈ es H, CH₃, OCH₃ o F;

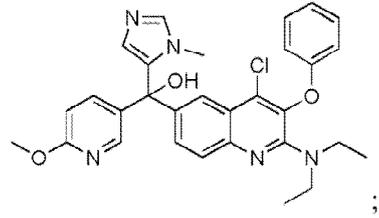
R₉ es H, o F;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, siempre que el compuesto no sea

5

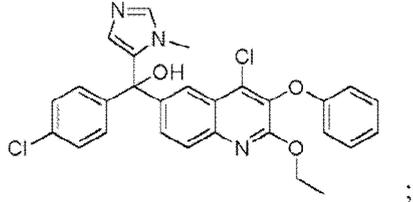


;

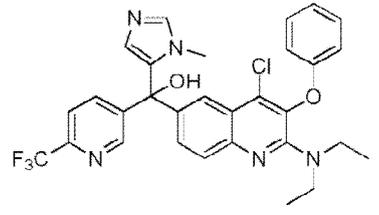


;

10

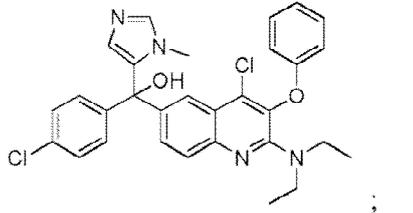


;

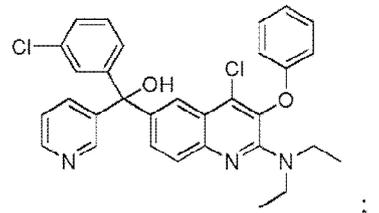


;

15

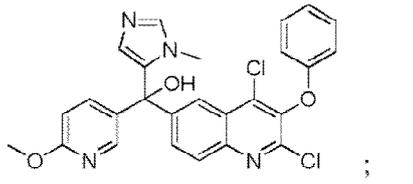


;

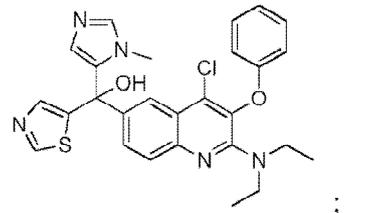


;

20

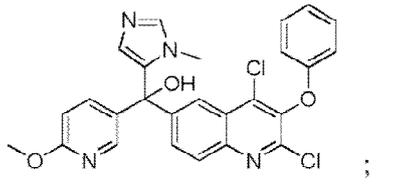


;

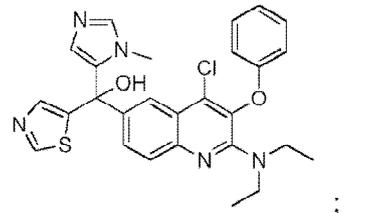


;

25

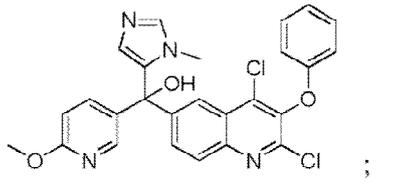


;

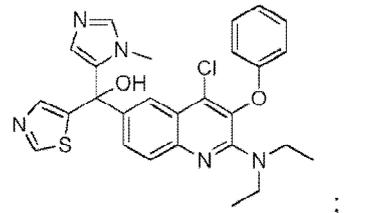


;

30



;



;

35

40

45

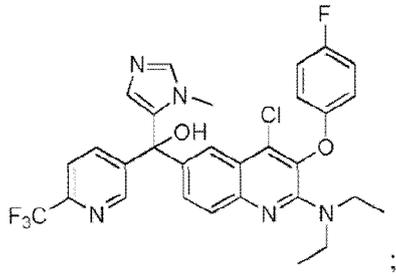
50

55

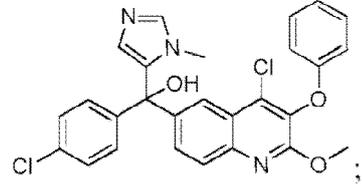
60

65

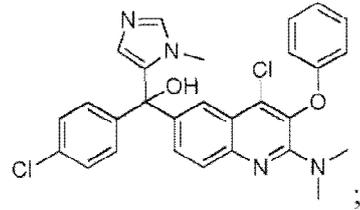
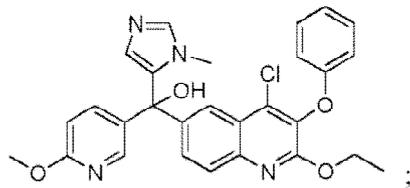
5



10

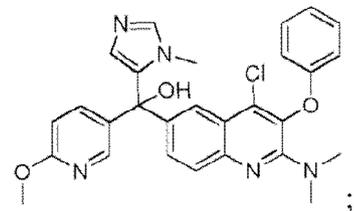
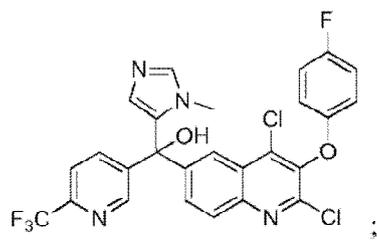


15

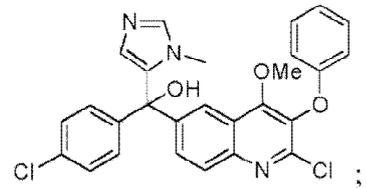
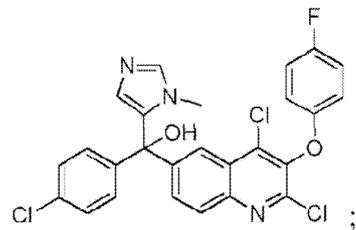


20

25

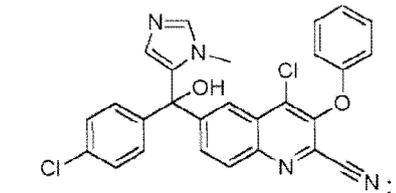
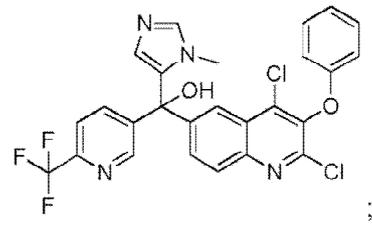


30



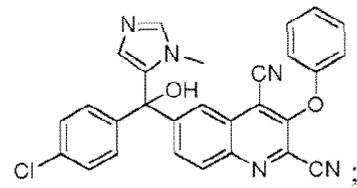
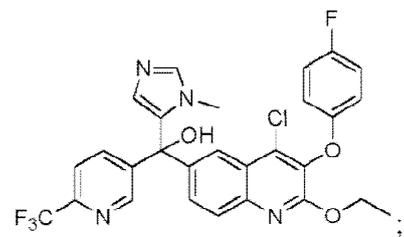
35

40



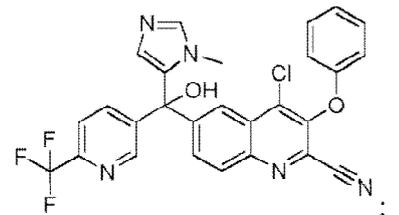
45

50



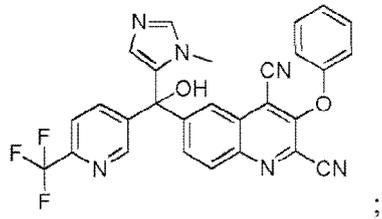
55

60

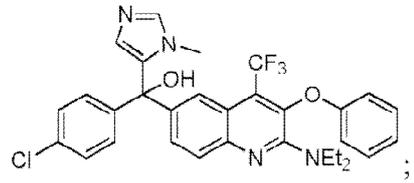


65

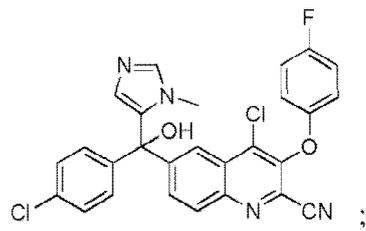
5



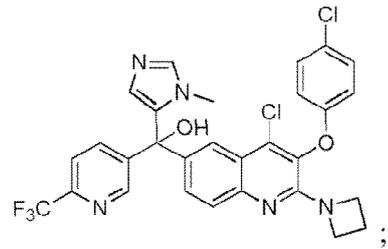
10



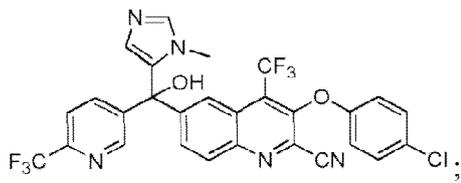
15



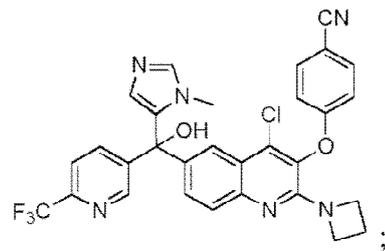
20



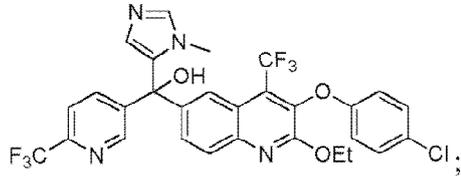
25



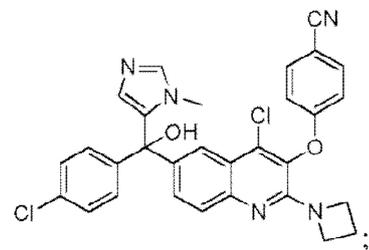
30



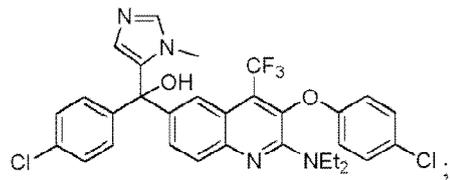
35



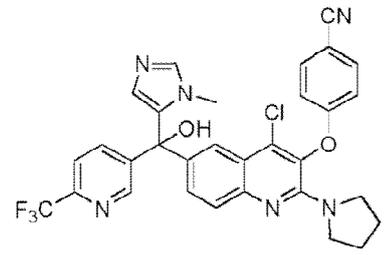
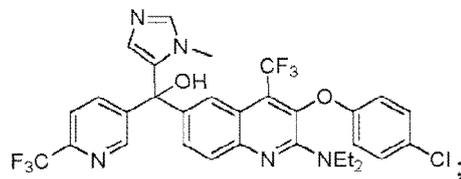
40



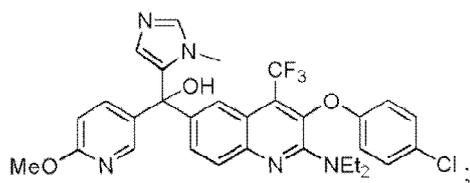
45



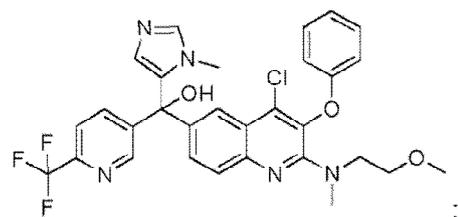
50



55

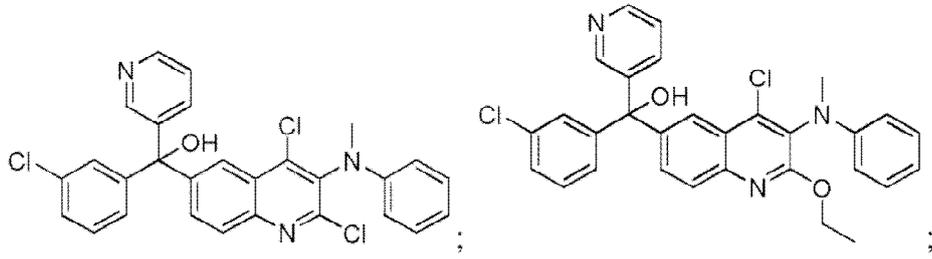


60



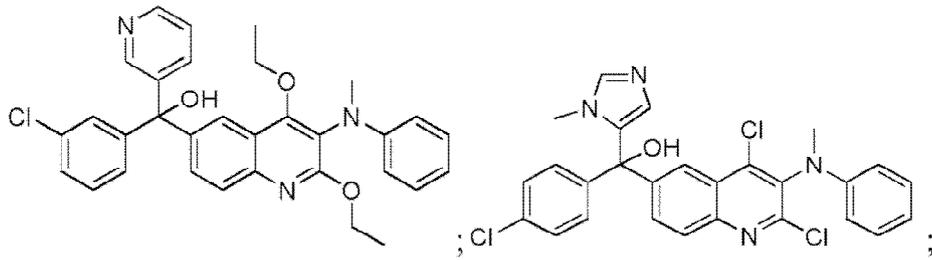
65

5



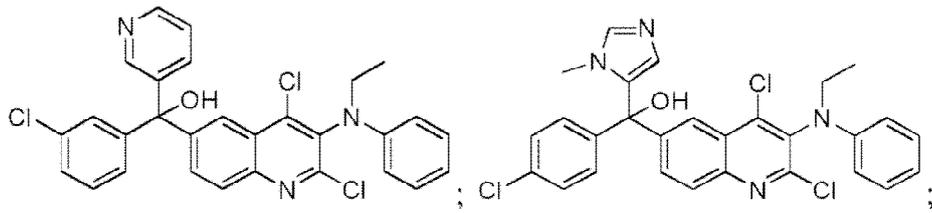
10

15



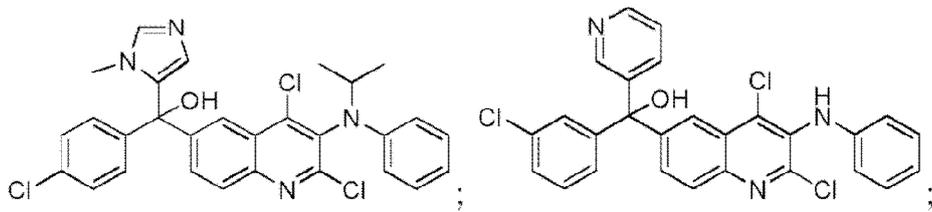
20

25



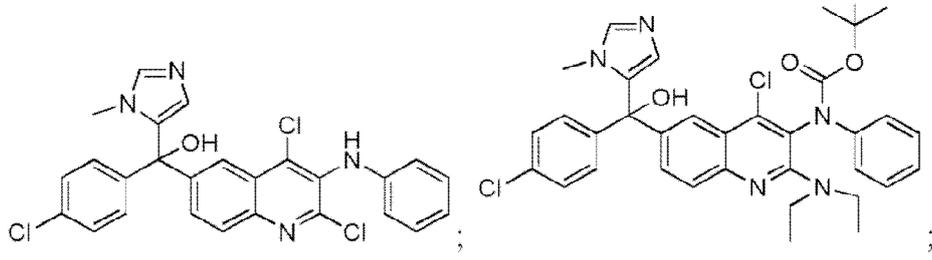
30

35



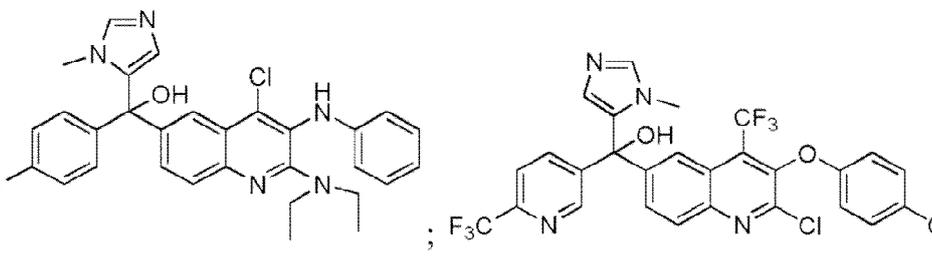
40

45



50

55



60

65

[0010] En otra realización de la invención:

R¹ es 6-trifluorometil pirid-3-il, pirid-2-il, 4-clorofenil o 3-clorofenil;

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

R³ es OH;

R⁴ es H;

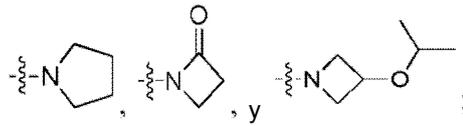
R⁵ es Cl, o -CN;

R⁶ es -O-fenil, o -N(CO₂C(CH₃)₃)fenil, en donde dicho -O-fenil está opcionalmente sustituido con -CN, o Cl;

R⁷ es Cl, NA¹A².

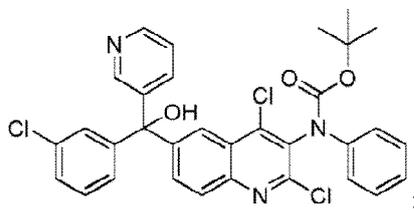
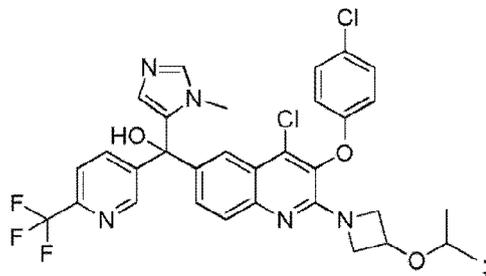
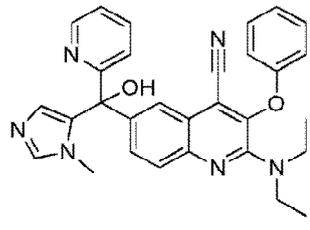
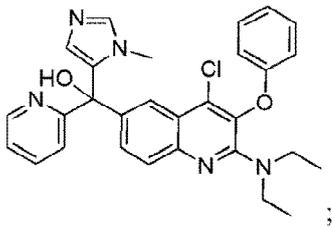
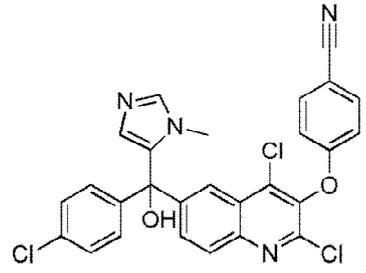
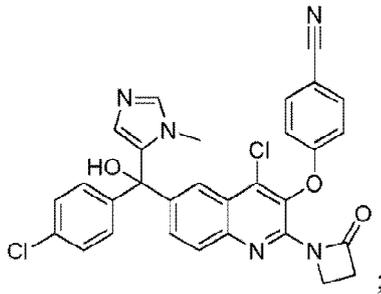
A¹ es CH₂CH₃;

A² es CH₂CH₃; o A¹ y A² se pueden tomar junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0011] Otra realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 **[0012]** Otra realización de la invención comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 **[0013]** La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome inflamatorio mediado por RORyt, un trastorno o enfermedad que comprende administrar a un sujeto que lo necesite y cantidad efectiva de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 **[0014]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo. Consiste en: trastornos oftálmicos, uveítis, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espiniasis anquilosante, nefritis, rechazo de aloinjerto de órganos, pulmón fibroide, fibrosis sistémica, diabetes y complicaciones diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, retinitis diabética, microangiopatía diabética, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcoidosis, estafilococcia invasiva, inflamación después de la cirugía de cataratas, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria crónica, asma, asma alérgica, asma resistente a los esteroides, asma neutrofílica, enfermedades periodontales, periodonitis, gingivitis, enfermedad de las encías, cardiomiopatías diastólicas, infarto cardíaco, miocarditis, insuficiencia cardíaca crónica, angiostenosis, reestenosis, trastornos de reperfusión, glomerulonefritis, tumores sólidos y cánceres, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, mieloma múltiple, mieloma maligno, enfermedad de Hodgkin y carcinomas de vejiga, mama, cérvix, colon, pulmón, próstata o estómago, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

20
25

30 **[0015]** La presente descripción proporciona un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, Enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa.

35 **[0016]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 **[0017]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a los esteroides, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico. Comprende administrar a un sujeto que lo necesite y una cantidad efectiva de dicho compuesto. Fórmula I o una forma, composición o medicamento de la misma.

45

50 **[0018]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, y psoriasis que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

55 **[0019]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I o su composición o medicamento en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, en donde se selecciona dicho síndrome, trastorno o enfermedad del grupo formado por: artritis reumatoide y psoriasis.

60

65 **[0020]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis reumatoide, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

[0021] La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del

mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es psoriasis que comprende administrar a un sujeto en la necesidad de una cantidad efectiva de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

5 **[0022]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es un trastorno pulmonar obstructivo crónico que comprende administrar para un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

10 **[0023]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es artritis psoriásica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

15 **[0024]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es una espondilitis anquilosante que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

20 **[0025]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria del intestino, en la que dicha enfermedad inflamatoria del intestino es una enfermedad de Crohn que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

25 **[0026]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar una enfermedad inflamatoria del intestino, en donde dicha enfermedad inflamatoria del intestino es una colitis ulcerosa que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

30 **[0027]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma neutrofílica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

35 **[0028]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es asma resistente a los esteroides, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

40 **[0029]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

45 **[0030]** La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en el que dicho síndrome, trastorno o enfermedad es un lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

50 **[0031]** La invención también se refiere a al menos un compuesto de Fórmula I para uso en métodos para modular la actividad de ROR γ t en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de dicho al menos un compuesto de Fórmula I.

55 **DEFINICIONES**

[0032] El término "administrar" con respecto al compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en los métodos de la invención, significa un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en una método para prevenir, tratar o mejorar terapéuticamente o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en el presente documento mediante el uso de un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Tales compuestos para uso en métodos incluyen la administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma de compuesto, composición o medicamento en diferentes momentos durante el curso de una terapia o simultáneamente en una forma de combinación. Debe entenderse que la invención abarca todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

65 **[0033]** El término "sujeto" se refiere a un paciente, que puede ser animal, típicamente un mamífero, típicamente un

ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento y está en riesgo de (o es susceptible de) desarrollar un síndrome, trastorno o enfermedad que se asocia con la expresión aberrante de RORyt o la sobreexpresión de RORyt, o un paciente con una afección inflamatoria que acompaña a síndromes, trastornos o enfermedades asociadas con la expresión aberrante de RORyt o la sobreexpresión de RORyt.

[0034] El término "cantidad efectiva" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se está tratando.

[0035] Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0036] El término "alquil" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, *terc*-butil, pentil, isopentil, hexil, isohexil, heptil, octil, 2,2,4-trimetilpentil, nonil, decil, undecilo y dodecilo. Cualquier grupo alquil puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH o hasta dos átomos de flúor.

[0037] El término "C_(ab)" (donde a y b son números enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere a un radical alquil, alquenil, alquinil, alcoxi o cicloalquil o a la porción alquil de un radical en el que el alquil aparece como la raíz del prefijo que contiene de a a b átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C₍₁₋₄₎ denota un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

[0038] El término "cicloalquil" se refiere a un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del anillo. Los radicales cicloalquil típicos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil y ciclooctil. Ejemplos adicionales incluyen cicloalquil C₍₃₋₆₎, cicloalquil C₍₅₋₈₎, decahidronaftalenilo y 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-indenilo. Cualquier grupo cicloalquil puede estar opcionalmente sustituido con un OCH₃, un OH o hasta dos átomos de flúor.

[0039] Como se usa en el presente documento, el término "tiofenil" pretende describir el radical formado eliminando un átomo de hidrógeno de la molécula con la estructura:



SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

[0040] Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no están limitadas a acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, eslato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrate, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y triiodido. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no están limitados a, hidrónico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfónico, ácido sacarínico o trifluoroacético.

[0041] Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a, aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatina, *t*-Butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaina, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, potasio-*t*-butóxido, hidróxido de potasio (acuoso), procaina, quinina, sodio, carbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina o zinc.

[0042] La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo para uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome inflamatorio mediado por RORyt, trastorno o enfermedad que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Dado que RORyt es una isoforma N-terminal de RORY, se reconoce que los compuestos de la presente invención que son moduladores de RORyt probablemente también sean moduladores de RORY. Por lo tanto, la descripción mecánica "moduladores RORyt" pretende abarcar también los moduladores RORY.

[0043] Cuando se emplean como moduladores de RORyt, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g, en dosis únicas o dosis diarias divididas. La dosis administrada se verá afectada por factores como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados.

[0044] También es evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosis óptimas para ser administradas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto en particular que se está tratando, incluyendo la edad del sujeto, el peso, la dieta y el tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, por tanto, ejemplares del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que sean convenientes rangos de dosificación mayores o menores, y estos están dentro del alcance de esta invención.

[0045] Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier vehículo conocido farmacéuticamente aceptable. Los vehículos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier disolvente adecuado, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes isotónicos. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen rellenos, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes.

[0046] Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, alcanforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquil.

[0047] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que cumpla su propósito pretendido. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. De forma alternativa o concurrente, la administración puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

[0048] La presente invención también abarca un método para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas preparadas mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención.

POLIMORFOS Y DISOLVENTES.

[0049] Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y, como tales, pretenden incluirse en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

[0050] Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance polimorfos y solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los compuestos para uso en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un polimorfo o solvato del mismo, que obviamente se incluiría dentro del alcance de la invención aunque no se describa específicamente.

[0051] En otra realización, la invención se refiere a un compuesto como se describe en la Fórmula I para uso como un medicamento.

[0052] En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en la Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con una actividad RORyt elevada o aberrante.

5 [0053] La presente descripción incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por lo tanto, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que no puede ser descrito específicamente, pero que se convierte *in vivo* al compuesto especificado después de la administración al paciente.
10 Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0054] Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de Fórmula I, comprenda todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho elemento, ya sea natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en forma isotópica enriquecida. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de Fórmula I pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .
15
20

[0055] Algunos compuestos de la presente invención pueden existir como atropisómeros. Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de la rotación impedida alrededor de enlaces simples donde la barrera de la tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformadores. Debe entenderse que todos estos conformadores y mezclas de los mismos están incluidas dentro del alcance de la presente invención.
25

[0056] Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un estereocentro, pueden existir en consecuencia como enantiómeros o diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.
30

[0057] Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse ya sea por síntesis enantiospecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.
35
40

[0058] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos de protección pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.
45

50 ABREVIATURAS

[0059] En este documento y en toda la solicitud, se pueden usar las siguientes abreviaturas.
55
60
65

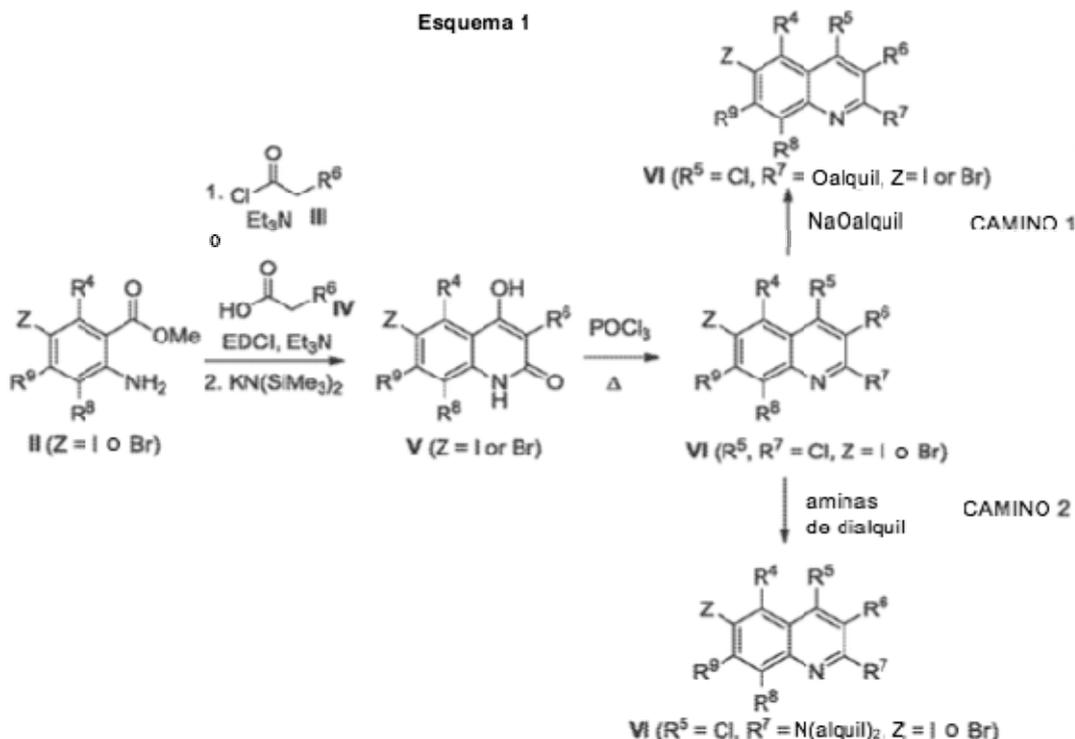
5	1, 8-ANS Å Ac Ar ACN Boc bs Bu n-BuLi d dd dba DCM 15 periodinano Dess-Martin DMAP DMF DMSO 20 dppf dt Reactivo de Eaton EDCI ESI Et Et ₂ O EtOAc EtOH Et ₃ SiCl 30 GSH HATU Base de Hunig HPLC Hz i-PrOH 35 LCMS m M Me 40 ácido de Meldrum MeOH MHz min mL 45 MTBE nm NaO ⁱ Pr NBS RMN 50 Ph ppm Pr q s 55 t td TFA	ácido l-anilinaftaleno-8-sulfónico angstrom acetil aril acetonitril terc-butiloxi carbonil singlete ancho butil n-butillitio doblete doblete de dobletes dibencilidenacetona diclorometano 1, 1, 1-tris(acetiloxi)-1, 1-dihidro-1, 2-benziodoxol-3-(1H)-ona dimetilaminopiridina N, N dimetilformamida dimetilsulfóxido (difenilfosfino)ferroceno doblete de trillizos 7,7% en peso de solución de pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida ionización por electrospray etil éter dietílico acetato de etilo alcohol etílico clorotrietilsilano glutatión Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N",N"-tetrametiluronio N, N-diisopropiletilamina cromatografía líquida de alta presión hertz alcohol isopropílico cromatografía líquida-espectrometría de masas multiplete molar (moles/litro) metil 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona metanol megahercio minutos mililitros éter butílico terciario metílico nanómetros Isopropóxido de sodio N-bromosuccinimida Resonancia magnética nuclear fenil partes por millón propilo cuarteto singlete triplete triplete de dobletes ácido trifluoroacético
---	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

60	THF TLC UV X-phos	tetrahidrofurano Cromatografía de capa fina ultravioleta 2-diciclohexilfosfino-2",4",6"-triisopropilbifenil
----	----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

65 **ESQUEMAS GENERALES:**

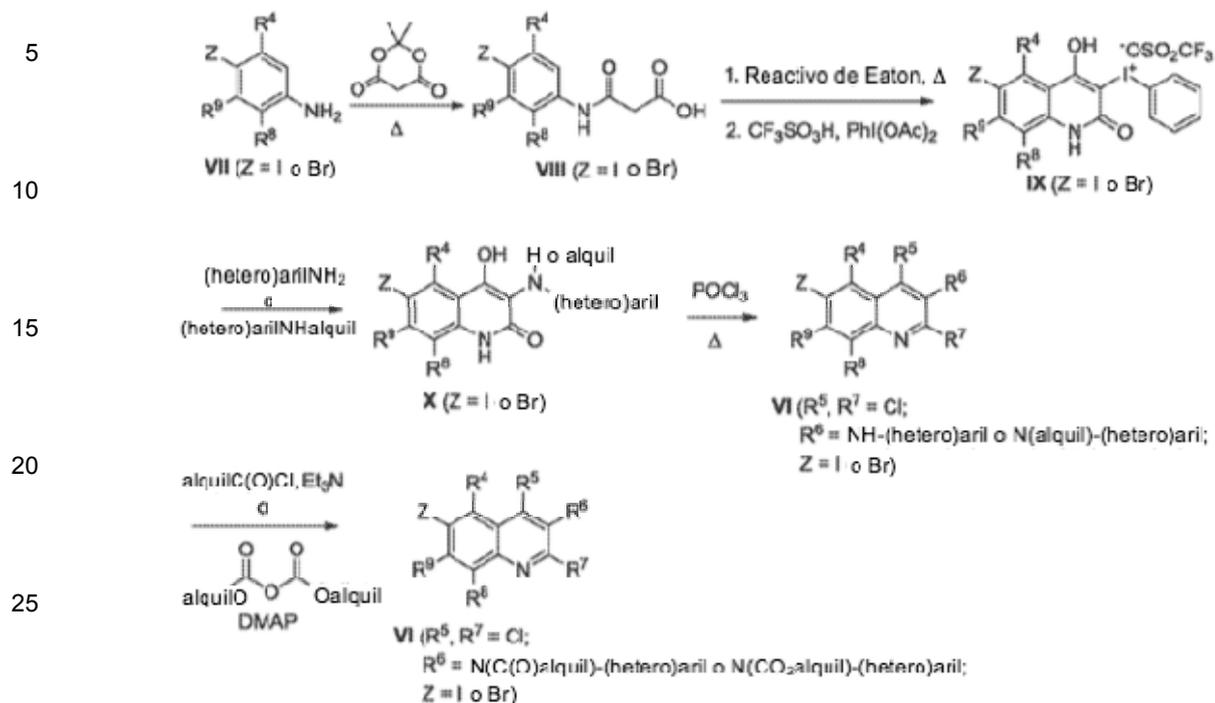
[0060] Los compuestos de Fórmula I en la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes esquemas de reacción solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

Esquema 1



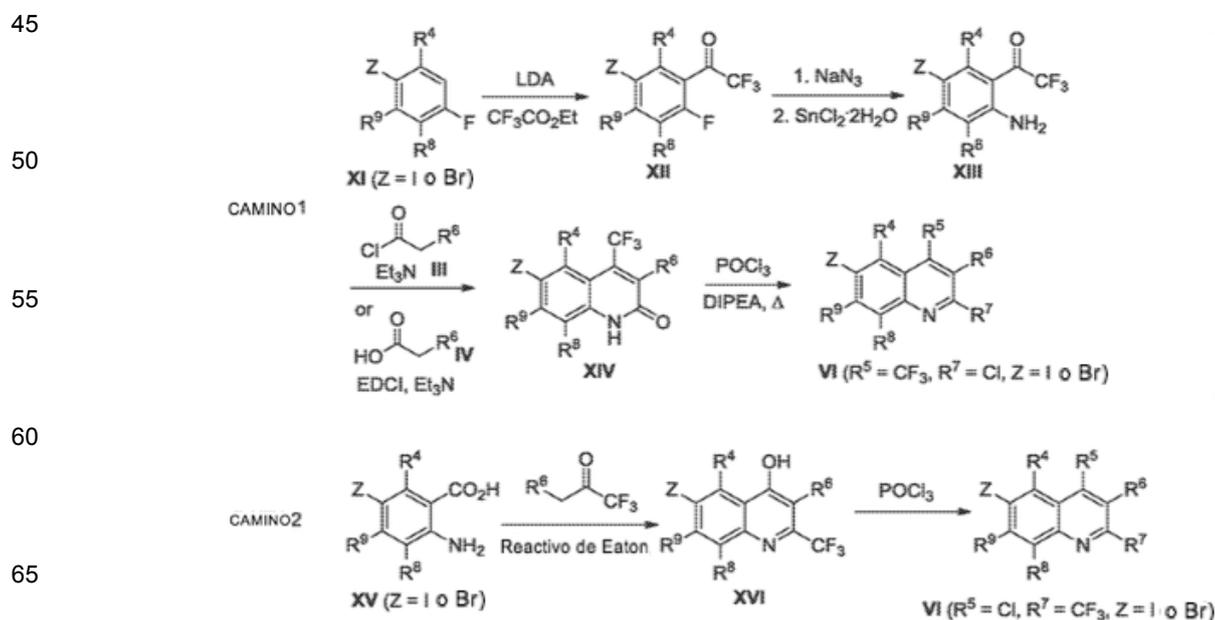
[0061] El Esquema 1 describe la preparación de intermedios de 6-haloquinolina de Fórmula VI. Los 2-amino-5-halobenzoatos de metil II pueden sufrir acilación con cloruros de ácidos sustituidos III (R^6 es arilamino, heteroarilamino, arilxi o heteroarilxi sustituidos como se describió anteriormente), o pueden condensarse con ácidos carboxílicos sustituidos IV utilizando EDCI y una base., para formar intermedios de amida. Los cloruros de ácido III pueden obtenerse comercialmente o prepararse a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos utilizando métodos conocidos en la técnica. Los intermedios de amida se pueden ciclar por tratamiento con una base, como la Bis(trimetilsilil)amida de potasio, para proporcionar 6-halo-4-hidroxiquinolin-2(1H)-onas V. Calentar hidroxiquinolin-2(1H)-onas V con el oxicluro de fósforo, puro o en un disolvente como el acetonitril, produce 2,4-dicloroquinolinas VI. El desplazamiento del 2-Cl de 2,4-dicloroquinolinas VI con alcóxidos de sodio se puede lograr en un disolvente alcohólico como metanol, etanol o isopropanol o a temperaturas elevadas en un disolvente no polar como tolueno (Alan Osborne et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1993) 181 -184 y J. Chem. Research(s), 2002, 4) para proporcionar quinolinas VI sustituidas en las que R^5 es Cl y R^7 es Oalquil (ruta 1). Se pueden obtener intermedios adicionales de Fórmula VI donde R^7 es N(alquil)_2 por desplazamiento del grupo 2-Cl de 2,4-dicloroquinolinas VI con aminas disustituidas, como NHMe_2 , NHEt_2 , NHMeEt o azetidina en un disolvente polar caliente, como MeOH, EtOH o DMF (ruta 2).

Esquema 2



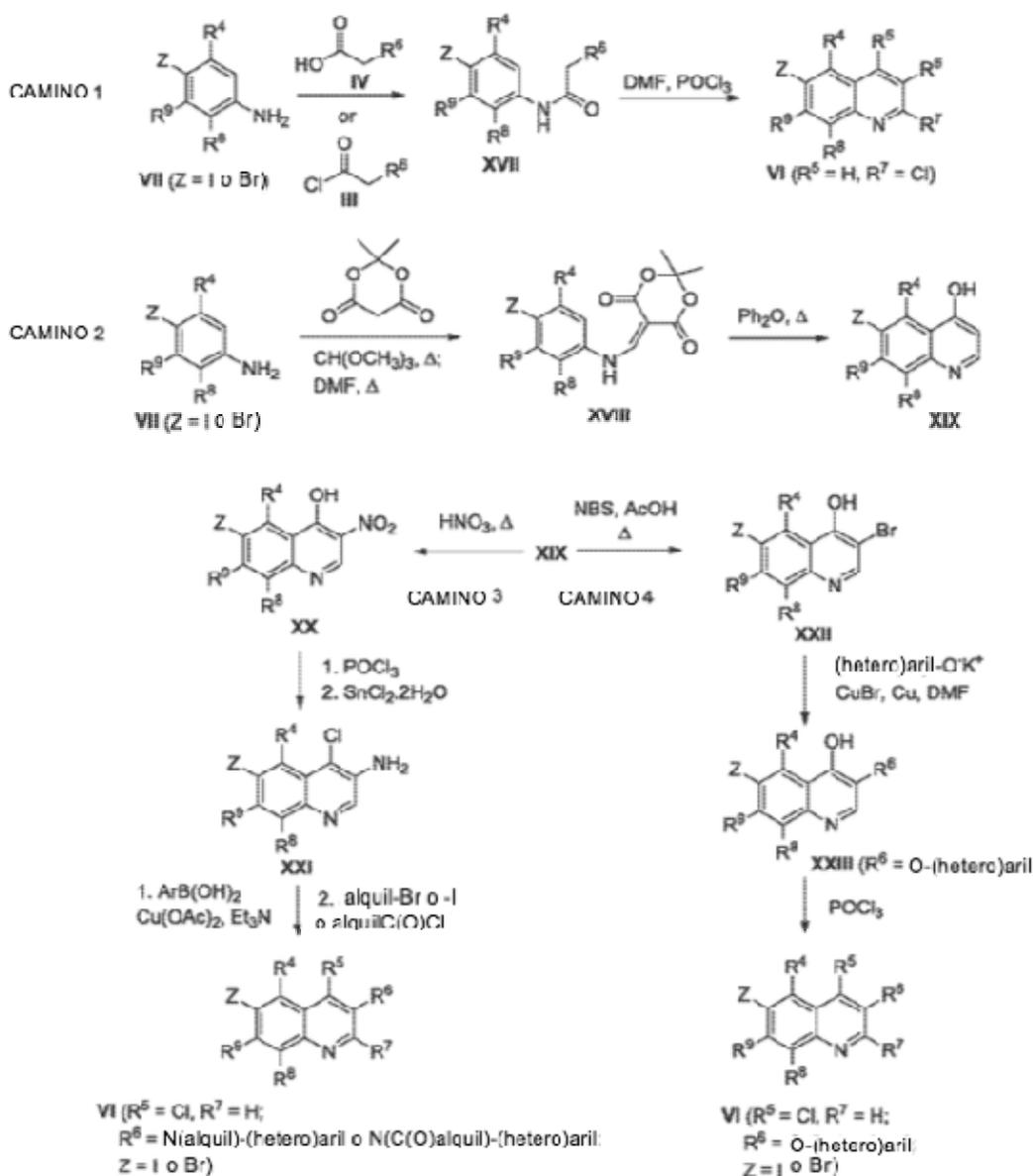
[0062] En el Esquema 2 se muestra una ruta alternativa a las 6-haloquinolinonas **VI** donde R⁶ es arilamino o heteroarilamino sustituido. Las 4-Haloanilinas **VII** se pueden calentar con 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (ácido de Meldrum) para formar ácidos 3-((4-halofenil)amino)-3-oxopropanoicos **VIII**. La ciclación de **VIII** en el reactivo de Eaton a temperatura elevada luego produce intermedios de 4-hidroxiquinolinona (Synth. Commun. 2010, 40, 732), que pueden tratarse con (diacetoxido)benzeno y ácido trifluorometanosulfónico para producir 4-hidroxiquinolinona fenil-diodio-trifluorometano-sulfonatos **IX** (Org.) React. 2001, 57, 327). La reacción de estos intermedios con arilaminas o heteroarilaminas produce 3-amino-4-hidroxiquinolinonas sustituidas **X** (Monatsh. Chem. 1984, 115 (2), 231), que pueden calentarse en oxiclورو de fósforo para proporcionar 2,4-dicloroquinolinonas **VI**. En los casos en que R⁶ es una amina secundaria, estos intermedios pueden ser funcionalizados adicionalmente para formar amidas por reacción con un cloruro de ácido y una base de amina terciaria, o para formar carbamatos por reacción con un dicarbonato de dialquil, como dicarbonato de di-*tert*-butilo y DMAP en un disolvente polar como THF o DMF.

Esquema 3



[0063] El Esquema 3 describe la síntesis de 2- y 4-trifluorometilquinolinas **VI**. El tratamiento de 1-halo-4-fluorobencenos **XI** con diisopropilamida de litio a -78°C , seguido de la adición de trifluoroacetato de etil, da 2-fluorofenil-2,2,2-trifluoroetanonas **XII**. El desplazamiento del sustituyente 2-flúor en **XII** con azida sódica seguido de la reducción de los intermedios de azida, por ejemplo con dihidrato de cloruro de estaño (II), produce anilinas **XIII**. La acilación de anilinas **XIII** con cloruros de ácido **III** o con ácidos carboxílicos **IV** en presencia de un agente de acoplamiento como EDCI y una base, como trietilamina o terc-butóxido de potasio, conduce directamente a quinolin-2(1*H*)-onas **XIV**. Calentar 4-(trifluorometil)quinolin-2(1*H*)-onas **XIV** con oxiclورو de fósforo en presencia de diisopropiletilamina produce 6-haloquinolinas **VI** en donde R^5 es CF_3 y R^7 es Cl (ruta 1). Las 4-cloro-2-(trifluorometil)quinolinas se pueden preparar a partir de los ácidos 2-aminobenzoicos **XV** (ruta 2). La ciclación de **XV** con 1,1,1-trifluoropropan-2-onas sustituidas en el reactivo de Eaton a temperaturas elevadas produce 4-hidroxi-2-(trifluorometil)quinolinas **XVI**, que al calentar en oxiclورو de fósforo produce 6-haloquinolinas **VI** en donde R^5 es Cl y R^7 es CF_3 .

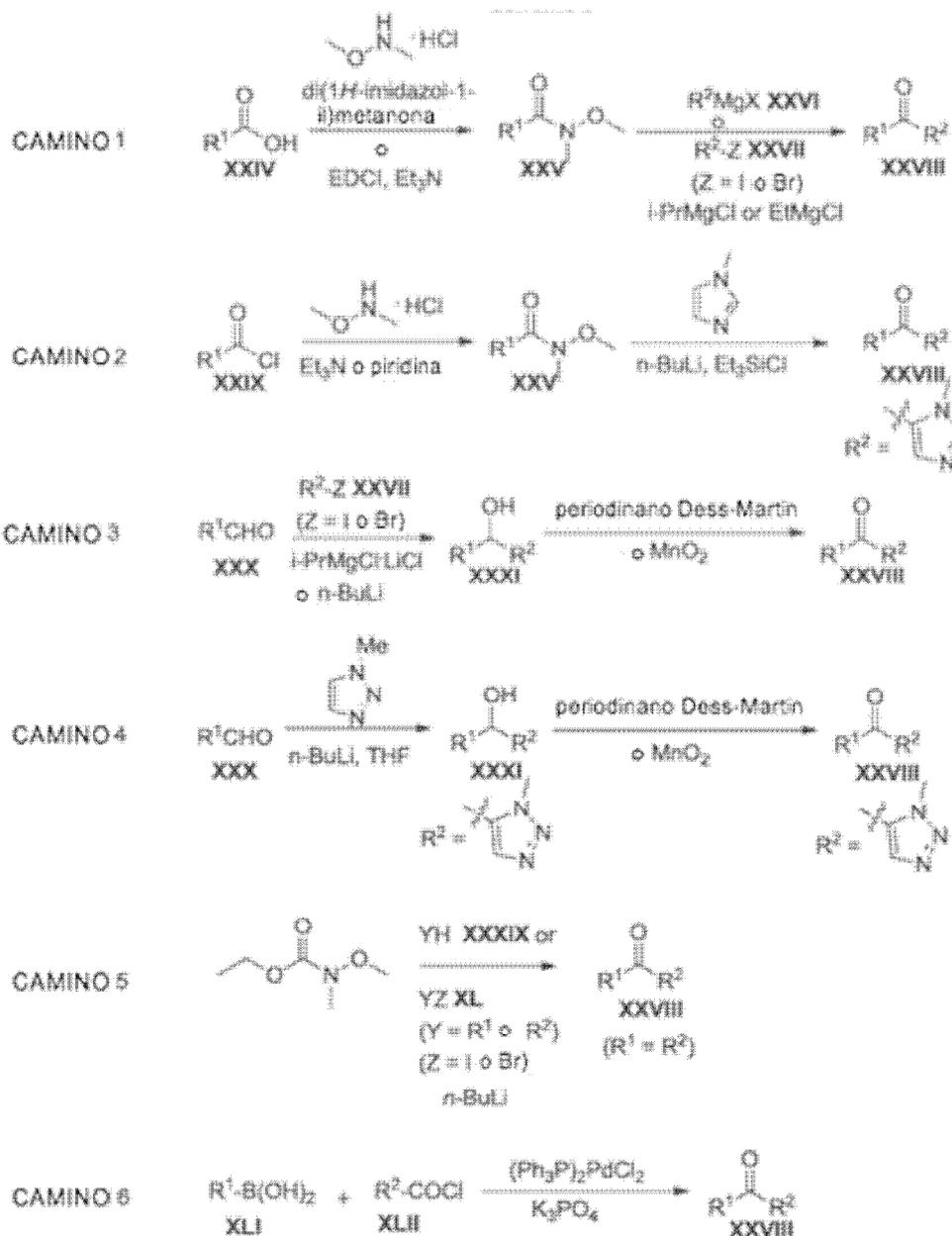
Esquema 4



[0064] El Esquema 4 ilustra métodos para la preparación de intermedios de 6-haloquinolina **VI** en los cuales R^5 o R^7 es hidrógeno. Las amidas **XVII**, formadas por acilación de anilinas **VII** como se describió anteriormente, pueden ciclarse a quinolinas **VI** en donde R^5 es H y R^7 es Cl por formilación usando condiciones de Vilsmeier-Haack (POCl_3/DMF) seguidas de calentamiento para promover la ciclación del anillo (ruta 1). Las 6-haloquinolinas **VI** donde

R⁵ es Cl y R⁷ es H se pueden preparar por los métodos mostrados en las rutas 2, 3 y 4. Las 4-haloanilinas **VII** se pueden hacer reaccionar con ácido Meldrum de metoximetileno *in situ* generado para formar enaminas **XXVIII** que pueden ciclarse por calentamiento en el rango de 250-300°C en un disolvente no polar de alto punto de ebullición, como el éter difenílico, para proporcionar 4-hidroxiquinolinas **XIX** (Madrid, PB y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 1015). Las 4-hidroxiquinolinas **XIX** pueden nitrarse en la posición 3 calentando con ácido nítrico en un disolvente ácido, como el ácido propiónico, para proporcionar 3-nitro-4-hidroxiquinolinas **XX** (ruta 3). Calentando estos intermedios con POCl₃ y reduciendo el grupo nitro, por ejemplo utilizando cloruro de estaño (II) dihidratado, proporciona 3-amino-4-cloroquinolinas **XXI**. La *N*-arilación o la *N*-heteroarilación se pueden lograr utilizando ácidos aril o heteroaril borónicos y una sal de cobre, como Cu(OAc)₂, en presencia de una base de amina terciaria. Las aminas secundarias resultantes se pueden elaborar adicionalmente para 6-haloquinolinas de Fórmula VI donde R⁵ es Cl, R⁶ es arilamino o heteroarilamino sustituido, y R⁷ es H por *N*-alquilación o acilación con un haluro de alquil o cloruro de ácido, respectivamente, en la presencia de una base. Alternativamente, las 4-hidroxiquinolinas **XIX** pueden bromarse en la posición 3 calentando con *N*-bromosuccinamida en ácido acético para proporcionar 3-bromo-4-hidroxiquinolinas **XXII** (ruta 4). El desplazamiento del sustituyente 3-bromo se puede lograr calentando con una sal de fenóxido de aril o heteroaril potasio en presencia de polvo de cobre y bromuro de cobre (I) en un disolvente polar, como DMF, como se describe en Collini, MD et al., US 20050131014. Las 4-hidroxiquinolinas **XXIII** resultantes pueden calentarse en POCl₃ para proporcionar 6-haloquinolinas **VI** donde R⁵ es Cl, R⁶ es arilxi o heteroarilxi, y R⁷ es H.

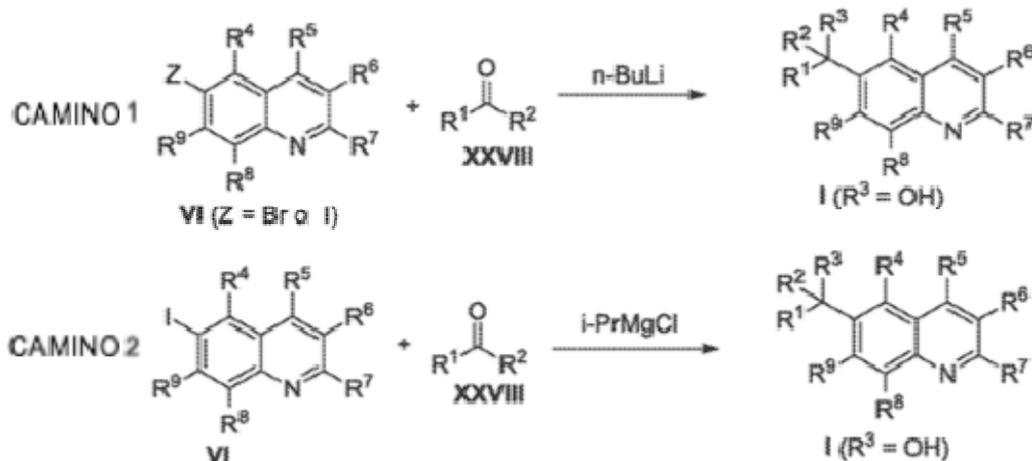
Esquema 5



5 **[0065]** El Esquema 5 ilustra rutas sintéticas (ruta 1 a 6) a cetonas de Fórmula **XXVIII**. En la ruta 1, la amida **XXV** de Weinreb se puede preparar a partir de los ácidos **XXIV** mediante la reacción con clorhidrato de *N,O*-
 10 dimetilhidroxilamina y 1,1-carbonildiimidazol o con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de una base como trietilamina o base de Hunig y reactivo de acoplamiento tal como EDCI. Las amidas **XXV** pueden tratarse
 15 adicionalmente con reactivos de Grignard como R^2MgX (X es Br o Cl) que se pueden obtener comercialmente o preformar mediante tratamiento de R^2Z con reactivos organometálicos como *i*-PrMgCl o EtMgCl en THF. Alternativamente, las amidas **XXV** de Weinreb pueden obtenerse a partir de cloruros de acilo **XXIX**, que pueden
 obtenerse comercialmente o prepararse a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos usando métodos conocidos en la técnica, y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina usando trietilamina o piridina como base. El 1-
 metil-1H-imidazol se puede tratar con un equivalente de *n*-BuLi y un equivalente de clortrietilsilano a $-78^\circ C$ seguido de un equivalente adicional de *n*-BuLi, al que se pueden agregar las amidas de Weinreb **XXV** para producir cetonas
XXVIII, en donde R^2 es imidazolil (camino 2).

[0066] En la ruta 3, el intercambio halogenuro de metal de bromuros o yoduros **XXVII** con *i*-PrMgCl·LiCl o *n*-BuLi, seguido de la adición de aldehídos **XXX** produce alcoholes **XXXI**. La oxidación de **XXXI** con periodinano Dess-Martin o MnO_2 puede proporcionar cetonas **XXVIII**. En la ruta 4, las cetonas **XXVIII**, donde R^2 es triazolil, pueden prepararse por tratamiento de 1-metil-1H-1,2,3-triazol con *n*-BuLi seguido de reacción con aldehídos **XXX** para producir alcoholes **XXXI**, que podrían sufrir oxidación con Periodinano Dess-Martin o MnO_2 . La ruta 5 ejemplifica la preparación de cetonas simétricas **XXVIII**, en donde R^1 y R^2 son iguales. Como se ilustra, un grupo aril o heteroaril que contiene un protón ácido **XXXIX** ($Y = R^1$ o R^2) puede desprotonarse en presencia de una base fuerte como *n*-BuLi, una vez solubilizada en un disolvente preferido como tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 y $-78^\circ C$ luego se agrega en exceso al metilmetoxi (metil)carbamato para proporcionar cetonas de aril **XXVIII** en donde R^1 y R^2 son iguales. El bromuro de aril o heteroaril o yoduro **XL** también se puede litar a través de un intercambio de litio/halógeno con *n*-BuLi antes de agregar en exceso al etilmetoxi (metil)carbamato como se describió anteriormente para proporcionar cetonas simétricas **XXVDI**. La ruta 6, que emplea el acoplamiento cruzado catalizado con paladio de los ácidos arilborónicos **XLI** con los cloruros de ácido **XLII** que utilizan K_3PO_4 como base y $(PH_3P)_2PdCl_2$ como catalizador en un disolvente no polar de alto punto de ebullición, como tolueno, también se puede utilizar para generar cetonas **XXVIII**.

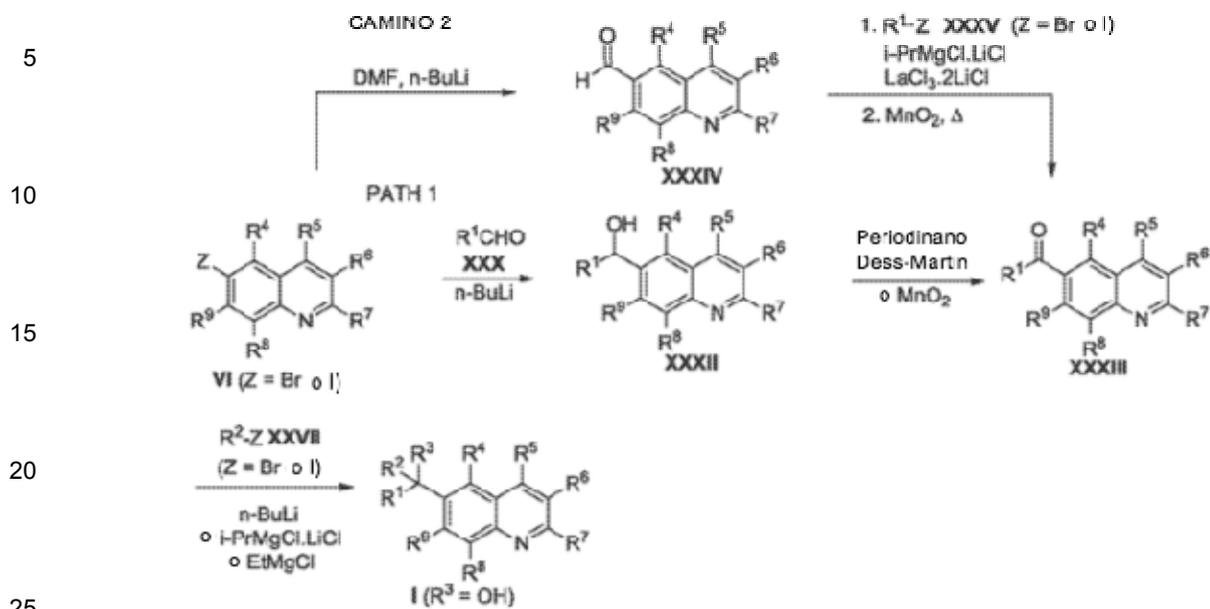
Esquema 6



55 **[0067]** El Esquema 6 ilustra rutas sintéticas que conducen a compuestos de Fórmula I (rutas 1 y 2). Como se ilustra en la ruta 1, una mezcla de las 6-haloquinolinas **VI** en un solvente apropiado como el THF puede premezclarse con las cetonas de aril **XXVIII** a $-78^\circ C$ seguido de la adición de *n*-BuLi o las 6-haloquinolinas **VI** pueden ser pretratadas con *n*-BuLi a $-78^\circ C$ antes de la adición de las cetonas de aril **XXVIII** para obtener los alcoholes terciarios de Fórmula I, en donde R^3 es OH. En la ruta 2, se pueden tratar 6-yodoquinolinas **VI** con *i*-PrMgCl seguido de la adición de cetonas **XXVIII** para producir compuestos de Fórmula I en donde R^3 es OH.

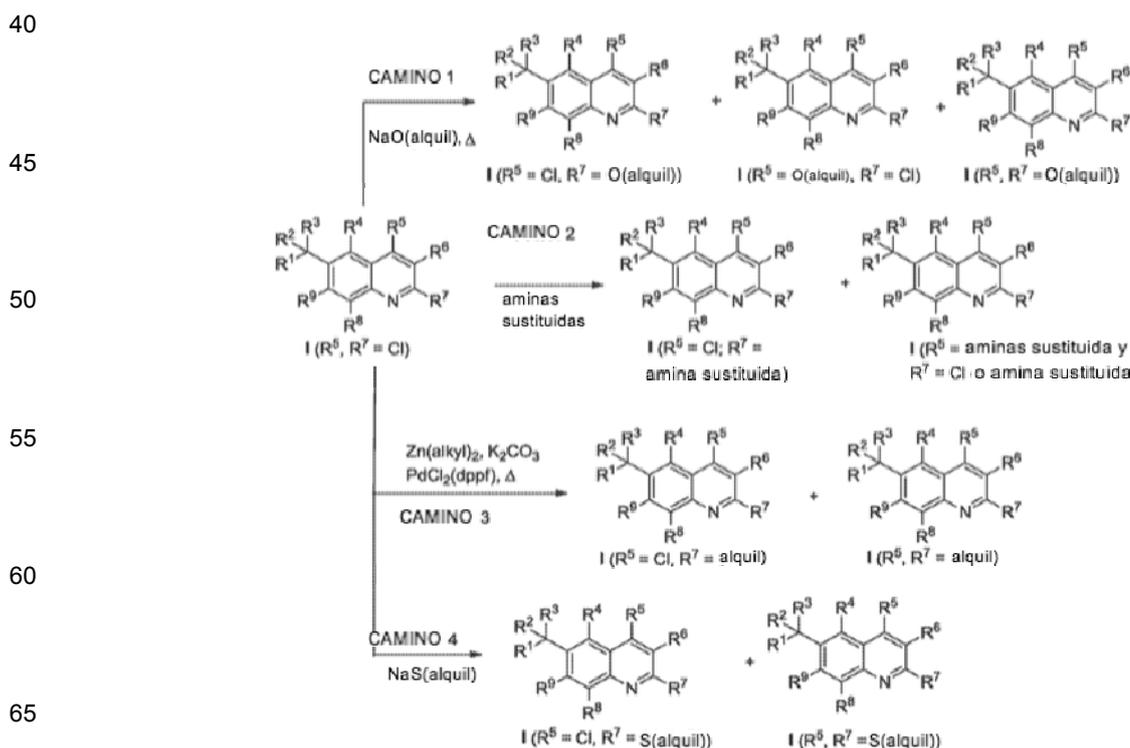
65

Esquema 7



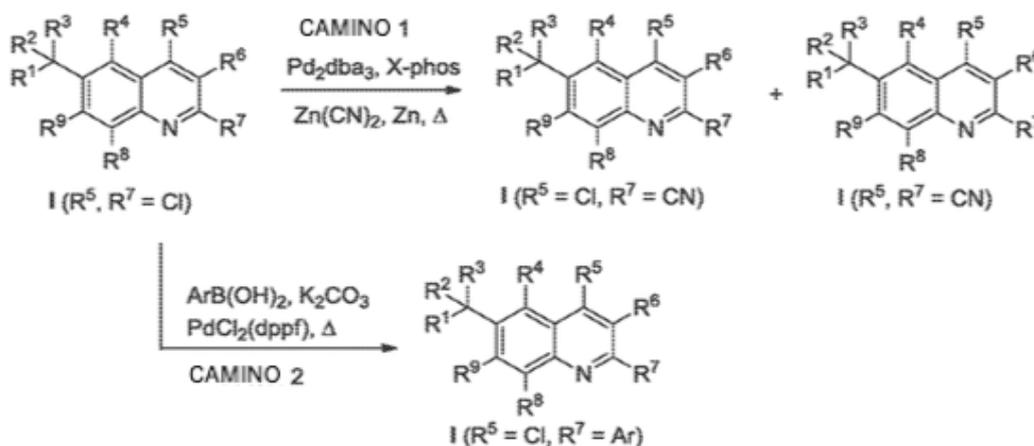
[0068] Se muestra una ruta alternativa a los compuestos de Fórmula I en el Esquema 7, En la ruta 1, el tratamiento de 6-haloquinolinas VI con *n*-BuLi a -78°C seguido de la adición de aldehídos XXX proporciona alcohol secundario quinolinas XXXII, que pueden oxidarse a cetonas XXXIII con periodinano Dess-Martin o MnO_2 . Alternativamente, las cetonas XXXIII pueden prepararse mediante el tratamiento de 6-haloquinolinas VI con *n*-BuLi a -78°C , seguido de una extinción con DMF que produce quinolina carboxaldehído XXXIV. Las cetonas XXXIII se pueden obtener en un proceso de dos pasos mediante la adición de aldehídos XXXIV a una mezcla de reacción de yoduros de aril XXXV e *i*-PrMgCl·LiCl seguido de oxidación con MnO_2 (ruta 2). El intercambio de halogenuro de metal de haluros de aril (yoduro o bromuro) XXXVII con un reactivo organometálico, como *n*-BuLi, *i*-PrMgCl·LiCl, o EtMgCl, a una temperatura apropiada, como -78°C o 0°C , seguido por reacción con cetonas, XXXIII puede producir quinolinas de alcohol terciarias de fórmula I.

Esquema 8



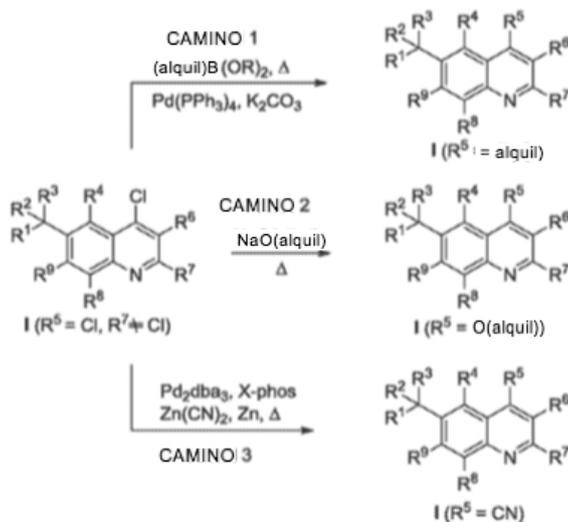
[0069] El Esquema 8 ilustra los métodos utilizados para sintetizar compuestos de Fórmula I en los que el cloro en R⁵ o en ambas posiciones R⁵ y R⁷ se reemplazan con grupos nitrógeno, oxígeno, azufre o alquil. En las rutas 1 y 4, el desplazamiento nucleofílico de las 2,4-dicloroquinolinas I (R⁵ y R⁷ son Cl) con NaO(alquil) o NaS(alquil), como NaOMe, NaSMe, NaOEt o NaOiPr, en un disolvente apropiado, tal como MeOH, EtOH, *i*-PrOH o DMF a temperaturas elevadas o con reactivos hidroxil sustituidos como el 2-metoxietanol en presencia de una base como hidruro de sodio en un solvente no polar como el tolueno, proporciona compuestos de Fórmula I en donde R⁵ es Cl y R⁷ es O(alquil), O(CH₂)₂OCH₃ o S(alquil) y compuestos de Fórmula I en donde R⁵ y R⁷ son O(alquil) o S(alquil). Del mismo modo, el desplazamiento nucleofílico de las 2,4-dicloroquinolinas I (R⁵ y R⁷ son Cl) con aminas de alquil primarias o secundarias, aminas heterocíclicas o *N,O*-dimetil-hidroxilamina en disolventes polares como MeOH, EtOH, Et₂NCHO o DMF proporciona quinolinas de Fórmula I (ruta 2) en donde R⁵ es NH(alquil), N(alquil)₂, N(CH₃)OCH₃ o Cl, y R⁷ es NH(alquil), N(alquil)₂, N(CH₃)OCH₃, NA¹A², NHC₍₂₋₃₎alquilNA¹A² o N(CH₃)C₍₂₋₄₎alquilNA¹A², en donde A¹ y A² son como se han definido anteriormente. La introducción de amidas cíclicas se puede lograr usando condiciones de acoplamiento catalizadas por Buchwald paladio para proporcionar compuestos de Fórmula I, en donde R⁷ son anillos tales como azetidina-2-onas o pirrolidina-2-onas. El reemplazo del cloro en las posiciones 2 y 4 de las quinolinas I (R⁵ y R⁷ son Cl) con grupos alquil se podría realizar usando Zn(alquil)₂ en presencia de K₂CO₃ y un catalizador de paladio, como PdCl₂(dppf), para proporcionar 2-alquil y 2,4-dialquilquinolinas I (ruta 3).

Esquema 9



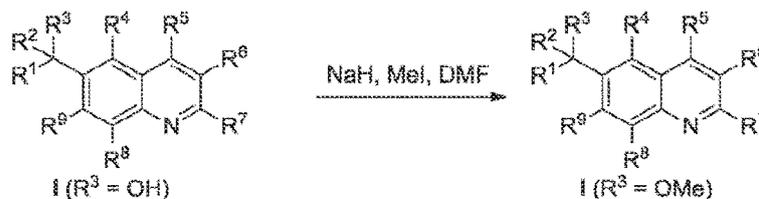
[0070] Las rutas sintéticas para los compuestos de Fórmula I, en donde R⁵ es Cl o CN, y R⁷ es CN o aril, se ilustran en el Esquema 9. En la ruta 1, la cianación de las 2,4-dicloroquinolinas I con Zn(CN)₂ en presencia de Zn (polvo, <10 μM), un catalizador de paladio, como Pd₂dba₃, y un ligando, como dppf o X-phos, a altas temperaturas pueden proporcionar 2-CN y 2,4-diCN quinolinas I. Las 2,4-dicloroquinolinas I también pueden sufrir reacciones de Suzuki con ArB(OH)₂ o ArB(OR)₂ y un catalizador de paladio, como PdCl₂(dppf), que produce compuestos de Fórmula I en donde R⁷ es fenil, fenil sustituido y heteroarilos de anillo de cinco o seis miembros, tales como furano, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, pirrol, pirazol o imidazol (ruta 2).

Esquema 10



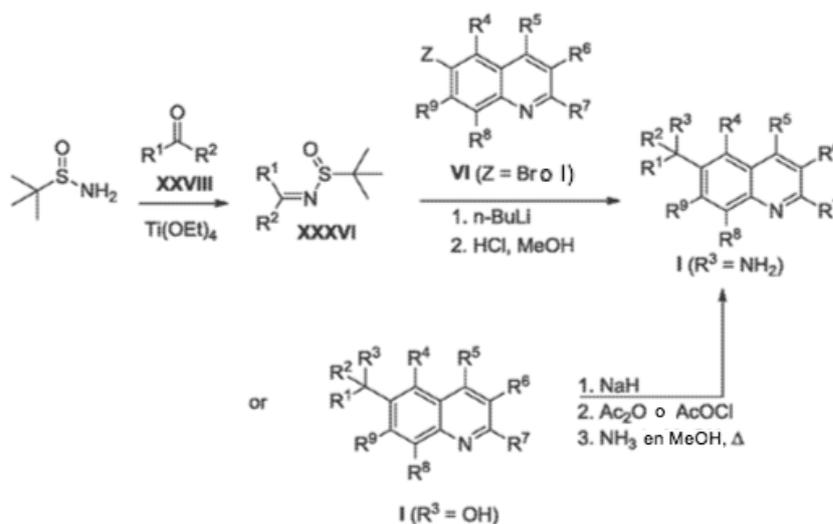
[0071] Como se ilustra en el Esquema 10, los compuestos de Fórmula I preparados en los Esquemas 8 y 9, en donde R⁵ es un cloro y R⁷ no es un cloro, pueden ser sustituidos adicionalmente por tratamiento con ácidos alquilborónicos o ésteres bajo condiciones de reacción de Suzuki (camino 1), con alcóxidos de sodio (camino 2), o con cianuro de zinc (camino 3) usando condiciones previamente descritas para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R⁵ es alquil, O(alquil) o CN y R⁷ es como se describió anteriormente.

Esquema 11



[0072] En el Esquema 11, los alcoholes terciarios I se pueden tratar con una base, tal como NaH, y se pueden alquilar con MeI en DMF para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R³ es OMe.

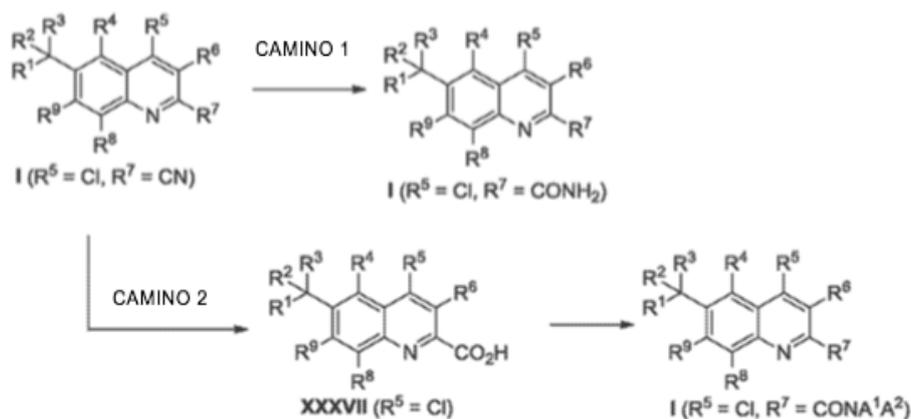
Esquema 12



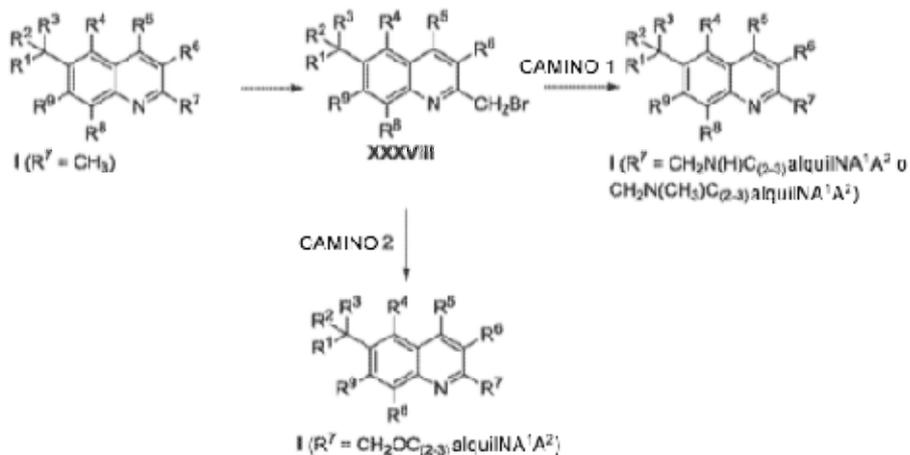
[0073] Las rutas sintéticas para los compuestos de Fórmula I, en donde R³ es NH₂, se ilustran en el Esquema 12. Las cetiminas XXXVI pueden prepararse mediante la condensación mediada por Ti(OEt)₄ de las cetonas XXVIII con 2-metilpropano-2-sulfonamida en THF a reflujo. La adición de n-BuLi a la mezcla de reacción de las cetiminas XXXVI y 6-haloquinolinas VI a -78°C seguida de la escisión del grupo terc-butanosulfonilo con HCl en MeOH libera aminas I. Alternativamente, los compuestos de Fórmula I, en donde R³ es OH se puede tratar con hidruro de sodio seguido de la adición de anhídrido acético o cloruro de acetil y se agita a temperatura ambiente durante un período de 24 a 72 horas para proporcionar el acetato intermedio en el que R³ es OAc. El acetato se puede combinar luego con una solución de amoníaco en metanol y se calienta a temperaturas entre 60 y 85°C para proporcionar compuestos de Fórmula I, en donde R³ es NH₂.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Esquema 13



[0074] Como se muestra en el Esquema 13, las quinolinas de Fórmula I en donde R⁷ es -CN se pueden hidrolizar como se describe en US20080188521 por tratamiento con carbonato de sodio y peróxido de hidrógeno para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R⁷ es CONH₂ (ruta 1) o puede ser tratado con un ácido fuerte como HCl para convertir -CN en un ácido carboxílico (ruta 2). Una vez formado, el ácido XXXVII se puede acoplar adicionalmente a aminas sustituidas utilizando reactivos de acoplamiento apropiados, como EDCI o HATU, en presencia de una base, como trietilamina o base de Hunig, para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R⁷ es CONA¹A².



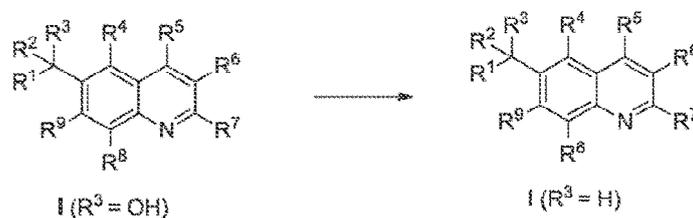
[0075] La síntesis de compuestos de Fórmula I, en donde R⁷ es un aminoalquilaminometileno o un aminoalcoximetileno, se puede preparar a partir de 2-metilquinolinas como se muestra en el Esquema 14. La bromación de 2-metilquinolinas de Fórmula I se puede lograr con N-bromosuccinamida en ácido acético a temperaturas elevadas como se describe en el documento WO2010151740, para proporcionar los intermedios de metilbromuro XXXVIII. El desplazamiento nucleofílico del bromuro en condiciones básicas usando procedimientos conocidos en la técnica podría proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R⁷ es -CH₂N(H)C₍₂₋₃₎alquilINA¹A² o -CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎alquilINA¹A² (ruta 1) o CH₂OC₍₂₋₃₎alquilINA¹A² (ruta 2) y A¹ y A² se definen anteriormente.

[0076] Los compuestos de Fórmula I en la que R¹, R² o R⁶ son piridil pueden tratarse con ácido m-cloroperbenzoico en un disolvente clorado a temperatura ambiente a 40°C para formar los piridil-N-óxidos de Fórmula I.

Esquema 15

5

10



15

[0077] Como se muestra en el Esquema 15, los compuestos de la Fórmula I en la que R³ es H pueden prepararse tratando compuestos de la Fórmula I en la que R³ es OH con un ácido como el ácido trifluoracético en un solvente como el diclorometano a temperatura ambiente o con calentamiento. (WO2009091735).

EJEMPLOS

20

[0078] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos solo pretenden representar ejemplos de la invención y de ninguna manera pretenden ser un límite de la invención.

Intermedio 1: paso a

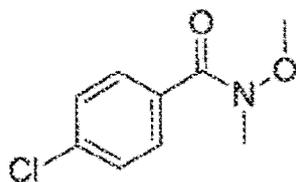
25

4-Cloro-*N*-metoxi-*N*-metilbenzamida

30

[0079]

35



40

[0080] Se añadió piridina (27,6 ml, 343 mmol) a clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (16,7 g, 172 mmol) en DCM (400 mL). Luego se añadió cloruro de 4-clorobenzoil (20 mL, 156 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos se eliminaron por filtración al vacío y se lavaron con DCM. El filtrado se lavó con HCl acuoso 1 N seguido de agua. La fase orgánica se secó (NA₂SO₄), se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título crudo como un líquido incoloro que se usó sin purificación en el siguiente paso.

45

Intermedio 1: paso b

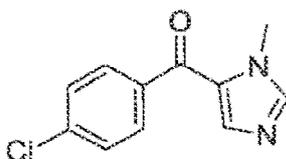
50

(4-Clorofenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona

55

[0081]

60



65

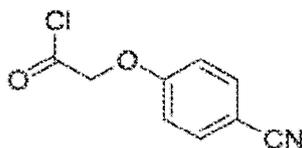
[0082] Se añadió bromuro de etilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 21,5 mL, 64,4 mmol) mediante una jeringa durante unos minutos a una solución incolora transparente de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (10,4 g, 64,4 mmol) en THF (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se formó un precipitado blanco durante la

adición. La mezcla se retiró del baño de hielo y se agitó durante 20 minutos, luego se enfrió nuevamente en un baño de hielo antes de la adición de 4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (10,7 g, 53,6 mmol, Intermedio 1: paso a). La suspensión blanca resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se concentró parcialmente para eliminar el THF y se diluyó con DCM. La mezcla se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N, luego se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando un sólido blanco. El producto bruto se trituró con una mezcla de EtOAc: heptanos (1:1, 150 mL). El sólido precipitado se recogió por filtración al vacío y se lavó con heptanos para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 2: paso a

Cloruro de 2-(4-cianofenoxi)acetil

[0083]

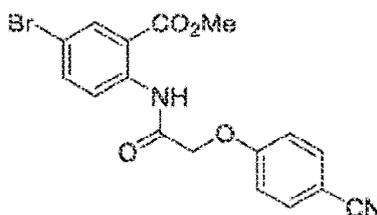


[0084] A una suspensión de ácido 2-(4-cianofenoxi)acético disponible comercialmente (4,0 g, 22,6 mmol) en diclorometano (80 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (2,17 mL, 24,8 mmol). A esta mezcla se le añadió *N,N*-dimetilformamida (30 µL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 horas, durante las cuales se observó un cese de la evolución del gas. La solución resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite que se convirtió en un sólido al almacenarlo en el refrigerador.

Intermedio 2: paso b

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

[0085]



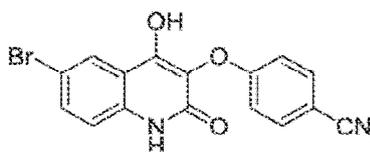
[0086] A una solución de 2-amino-5-bromobenzoato de metil (4,0 g, 17,39 mmol) en diclorometano (60 mL) se le añadió cloruro de 2-(4-cianofenoxi)acetil (3,74 g, 19,13 mmol, Intermedio 2: paso a) para formar una suspensión gruesa. Se añadieron 30 mL adicionales de diclorometano. La reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió gota a gota trietilamina (5,32 mL, 38,25 mmol). El baño frío se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. El filtrado se lavó con agua, seguido de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 20% de EtOAc-heptano) para proporcionar más compuesto del título.

Intermedio 2: paso c

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

[0087]

5



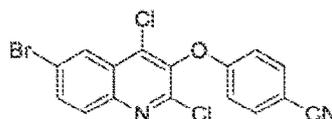
10

[0088] A una suspensión de 5-bromo-2-(2-(4-cianofenoxy)acetamido)benzoato de metil (0,240 g, 0,617 mmol, Intermedio 2: paso b) en THF (6,65 mL) a -78°C se añadió Bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5 M en tolueno, 3,66 mL, 1,83 mmol) durante 1,5 minutos, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El baño de hielo seco/acetona se reemplazó con un baño de hielo húmedo y la reacción se agitó durante 1,5 horas. La reacción se detuvo con agua y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se acidificó con 2 N HCl (se mantuvo a pH por encima de 2). Se formó un precipitado blanquecino que se filtró y el sólido se secó durante la noche en el aire y 1 hora en un horno a 40°C para dar el compuesto del título.

20 **Intermedio 2: paso d****4-((6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo**

[0089]

25



30

[0090] A una suspensión de 4-((6-bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (1,8 g, 5,04 mmol, Intermedio 2: paso c) en acetonitril (10 ml) se añadió oxicloruro de fósforo (2,35 ml, 25,20 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se concentró, se añadió diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título.

35

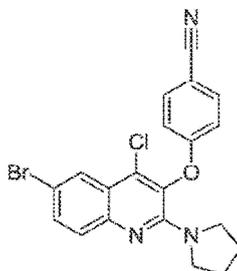
Intermedio 3:

40

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

[0091]

45



50

55

[0092] A 4-((6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (0,330 g, 0,837 mmol, Intermedio 2: paso d) se añadió *N,N* dimetilformamida (3 ml) y pirrolidina (0,070 ml, 0,837 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, seguido de calentamiento a 100°C durante 2 horas. Se añadieron 2 equivalentes adicionales de pirrolidina (0,140 ml, 1,675 mol) y la reacción se calentó durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etil y la capa orgánica se lavó con agua para eliminar la *N,N*-dimetilformamida. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, luego se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título.

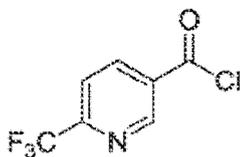
60

65

Intermedio 4: paso a**Cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo**

5 [0093]

10



15

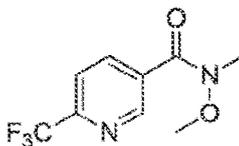
20

[0094] A un matraz de 3 litros de 1 litro equipado con un agitador elevado, un adaptador Claisen, un burbujeador de nitrógeno, un embudo de adición de 60 ml y un termopar, se añadió ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (45,0 g, 236 mmol), diclorometano (540 mL) y DMF (0,910 mL, 11,8 mmol) a través de una jeringa. A esta solución se le añadió cloruro de oxalilo (24,5 ml, 283 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró luego y el filtrado transparente se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido marrón.

Intermedio 4: paso b25 ***N*-metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida**

[0095]

30



35

40

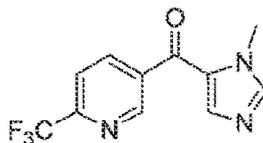
[0096] A un matraz de 3 litros de 1 L equipado con un agitador elevado, un adaptador Claisen, un burbujeador de nitrógeno, un embudo de adición de 125 ml y un termopar, se añadió cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo (49,3 g, 235 mmol, intermedio 4: paso a), diclorometano (493 ml) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (25,63 g, 258,8 mmol). Después de que la mezcla se enfrió a 7°C, se añadió diisopropilamina (90,26 ml, 517,6 mmol) de manera que la temperatura de adición no excedió los 16°C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se transfirió luego a un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml) seguido de agua (100 ml) y luego se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La eliminación del disolvente proporcionó un aceite marrón como el compuesto del título.

45

Intermedio 4: paso c**(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona**

50 [0097]

55



60

65

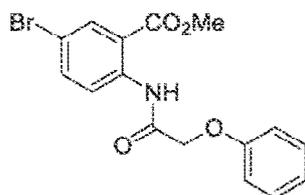
[0098] A un matraz de 3 L de 4 bocas equipado con un agitador elevado, un burbujeador de nitrógeno y un termopar se añadió 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (47,96 g, 297,9 mmol), seguido de THF (537 ml). A esta solución a temperatura ambiente se le añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio (246,8 ml, 320,8 mmol, 1,3 M en THF) (temperatura de adición mantenida entre 16,6 y 25°C) para proporcionar una suspensión lechosa y la reacción se agitó durante 60 minutos y luego se enfrió a 5,3°C en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió una solución de *N*-metoxi-*N*-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (53,66 g, 229,1 mmol, Intermedio 4: paso b) en THF (268

mL) (temperatura de adición entre 5,3 y 5,6°C) para proporcionar una mezcla de naranja. Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió THF (200 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió luego a 4°C con un baño de hielo y se detuvo cuidadosamente con HCl acuoso 2 N a pH = 7, la temperatura de extinción alcanzó 12°C. La mezcla se diluyó con acetato de etil (500 ml), las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente. Se añadió éter caliente y luego se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

Intermedio 5: paso a

5-bromo-2-(2-fenoxiacetamido)benzoato de metil

[0099]

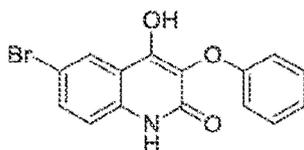


[0100] A una solución de 2-amino-5-bromobenzoato de metil disponible comercialmente (10,0 g, 43,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloruro de 2-fenoxiacetil (6,60 mL, 47,8 mmol). La suspensión blanca formada se enfrió a 0°C y se trató con trietilamina (13,3 ml, 95,6 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 7% de EtOAc-heptano), para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 5: paso b

6-bromo-4-hidroxi-3-fenoxiquinofin-2(1H)-ona

[0101]

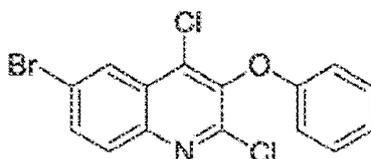


[0102] A una solución de 5-bromo-2-(2-fenoxiacetamido)benzoato de metil (7,28 g, 20,0 mmol, Intermedio 5: paso a) en tetrahidrofurano (215 mL) a -78°C se le añadió potasio bis(trimetilsililo)amida (solución 0,5 M en tolueno, 118,7 ml, 59,37 mmol) durante 7 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos y a 0°C durante 1,5 horas. La solución fría resultante se inactivó con agua. El sólido blanco formado se disolvió completamente mediante la adición de un exceso de agua. La fase acuosa se lavó una vez con EtOAc y luego se acidificó mediante la adición lenta de una solución acuosa de 2 N HCl (se mantuvo el pH por encima de 2). El precipitado blanquecino formado se filtró y se secó al aire durante la noche y a 40°C durante 1 hora para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 5: paso c

6-Bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolona

[0103]

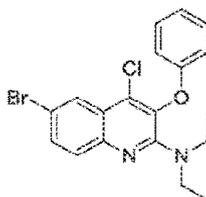


[0104] A una suspensión de 6-bromo-4-hidroxi-3-fenoxiquinolin-2(1H)-ona (4,30 g, 13,0 mmol, Intermedio 5: paso b) en CH₃CN (30 ml) se le añadió cloruro de fosforilo (3,60 mL, 38,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 16 horas. La suspensión oscura se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo sólido se lavó con MeOH frío para proporcionar un sólido blanquecino. El filtrado se concentró hasta un tercio de su volumen, luego se añadió una pequeña cantidad de MeOH y se enfrió a 0°C para proporcionar un segundo lote de suspensión sólida. Esto se filtró y el residuo se lavó con MeOH frío. Los dos lotes de sólido se combinaron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Intermedio 5: paso d

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

[0105]

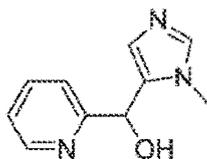


[0106] Una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenoxiquinolina (2,92 g, 7,91 mmol, Intermedio 5, paso c), dietilamina (8,2 ml, 79,1 mmol) y DMF (2 ml) en un sellado. Los tubos se calentaron a 80°C durante 15 horas. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó a fondo con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 5% de EtOAc-heptano), proporcionando el compuesto del título.

Intermedio 6: paso a

(1-metil-1H-imidazol-5-il) (piridin-2-il)metanol

[0107]



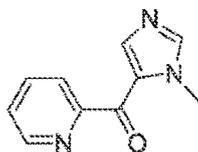
[0108] Se añadió gota a gota una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio (1,3 M en THF, 19,5 ml, 25,35 mmol) con una jeringa a una solución de 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (4,12 g, 25,58 mmol) en THF seco (130 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, la solución de Grignard se añadió mediante canulación a una solución de picolinaldehído (2,0 ml, 20,93 mmol) en THF seco (55 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0°C, luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió luego en un baño de hielo y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, MeOH-DCM al 0-5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Intermedio 6: paso b

(1-Metil-1H-imidazol-5-il) (piridin-2-il)metanona

[0109]

5



10

[0110] Una mezcla heterogénea de (1-metil-1H-imidazol-5-il) (piridin-2-il)metanol (1,41 g, 7,45 mmol, Intermedio 6: paso a) y dióxido de manganeso (3,24 g, 37,27 mmol) en 1,4-dioxano (52 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar luego a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, se enjuagó con DCM y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

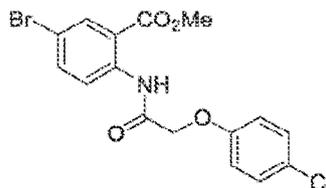
15

Intermedio 7: paso a

5-Bromo-2-(2-(4-clorofenoxi)acetamido)benzoato de metil

[0111]

20



25

30

[0112] A una solución de 2-amino-5-bromobenzoato de metil (3,03 ml, 17,4 mmol) en THF (28 ml) se añadió cloruro de 2-(4-clorofenoxi)acetil (3,92 g, 19,1 mmol) para formar una suspensión. Se añadieron 30 ml adicionales de diclorometano. La reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió gota a gota trietilamina (5,32 ml, 38,3 mmol). El baño frío se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis mostró que la reacción era incompleta, por lo que se añadió cloruro de 2-(4-clorofenoxi)acetil adicional (0,5 ml, 3,22 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 1 hora y luego se transfirió a un embudo de separación con dilución con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de NH₄Cl, luego se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título.

35

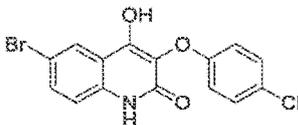
40

Intermedio 7: paso b

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

[0113]

45



50

[0114] A una suspensión de 5-bromo-2-(2-(4-clorofenoxi)acetamido)benzoato de metil (5,15 g, 12,9 mmol, intermedio 7: paso a) en THF (140 ml) a -78°C se añadió bis(trimetilsilil)amida potásica (0,5 M en tolueno, 76,7 ml, 38,4 mmol) durante 4 minutos, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El baño de hielo seco/acetona se reemplazó con un baño de hielo y agua y la reacción se agitó durante 1,5 horas. La reacción se detuvo con agua y se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se acidificó con 2 N HCl (se mantuvo a pH por encima de 2). Se formó un precipitado blanquecino que se filtró y el sólido se secó durante la noche en el aire para producir el compuesto del título.

55

60

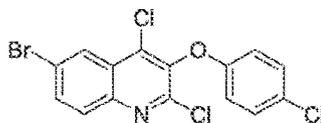
Intermedio 7: paso c

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

65

[0115]

5



10 [0116] A una suspensión de 6-bromo-3-(4-clorofenoxi)-4-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (4,59 g, 12,5 mmol, Intermedio 7: paso b) en acetonitril (40 ml) se añadió oxicloruro de fósforo (3,50 ml, 37,6 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado formado se recogió por filtración en un embudo Buchner para producir la primera cosecha del compuesto del título. Posteriormente, el filtrado se concentró hasta aproximadamente un tercio de su volumen original, luego se enfrió a 0°C y el precipitado se recogió en un embudo Buchner para producir una segunda cosecha del compuesto del título.

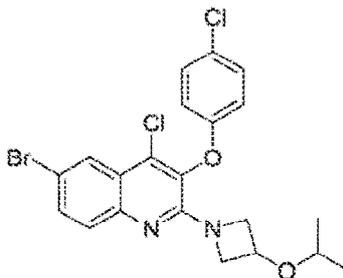
Intermedio 7: paso d

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

20

[0117]

25



30

35

40 [0118] A la 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-clorofenoxi)quinolina (0,50 g, 1,24 mmol, Intermedio 7: paso c) se añadió *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y 3-isopropoxiazetidina-HCl (0,188 g, 1,24 mmol), y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etil y la capa orgánica se lavó con agua cinco veces para eliminar la *N,N*-dimetilformamida. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, luego se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título.

40

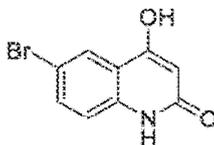
Intermedio 8: paso a

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

45

[0119]

50



55

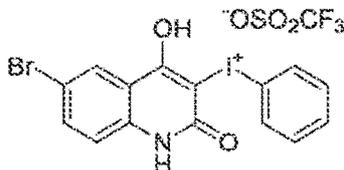
60 [0120] De acuerdo con el método general descrito en Synth. Comun. 2010, 40, 732, una mezcla de 4-bromoanilina (10,0 g, 58,1 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (8,40 g, 58,1 mmol) se calentó a 80°C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente para recibir ácido 3-((4-bromofenil)amino)-3-oxopropanoico como un sólido. Se pasó una corriente de gas nitrógeno sobre el producto sólido para eliminar la acetona líquida formada como un subproducto. A este sólido se le añadió el reactivo de Eaton (40 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante 12 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió agua y se agitó vigorosamente para recibir una suspensión que se filtró. El residuo sólido se lavó con agua y se secó al aire para producir el compuesto del título.

65 Intermedio 8: paso b

(6-bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)(fenil)sulfonato de trifluorometano de yodonio**[0121]**

5

10

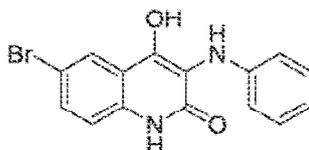


15 **[0122]** A una suspensión de 6-bromo-4-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (11,0 g, 45,8 mmol, Intermedio 8, paso a) y (diacetoxiyodo)benceno (13,4 g, 41,7 mmol) en diclorometano (180) mL a 0°C se agregó ácido trifluorometanosulfónico (4,06 mL, 45,8 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó en un baño de agua con hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas para recibir una suspensión que se filtró. El producto sólido se lavó con diclorometano y se secó a vacío a 50°C durante 12 horas para producir el compuesto del título.

20

Intermedio 8: paso c**6-bromo-4-hidroxi-3-(fenilamino)quinofin-2(1*H*)-ona****[0123]**

30



35

40 **[0124]** Una mezcla de (6-bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)(fenil)sulfonato de trifluorometano de yodonio (1,40 g, 2,36 mmol, Intermedio 8, paso b) y anilina (1 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A esto se le añadió DCM y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó primero con DCM seguido de agua y se secó al aire al vacío a 50°C para producir el compuesto del título.

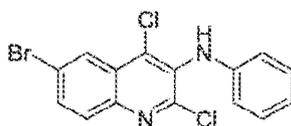
40

Intermedio 8: paso d**6-bromo-2,4-dicloro-N-fenilquinofin-3-amina**

45

[0125]

50



55

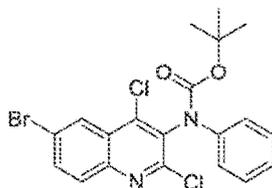
60 **[0126]** A 6-bromo-4-hidroxi-3-(fenilamino)quinolin-2(1*H*)-ona (648 mg, 1,96 mmol, Intermedio 8, paso c) se añadió tricloruro de fosforilo (5 ml, 53,7 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 24 horas. La solución resultante se concentró al vacío para eliminar el exceso de tricloruro de fosforilo y el líquido espeso que quedó se enfrió a 4°C y se trató con hidróxido de amonio acuoso (28 - 30%) gota a gota para llevar la solución a un pH entre 9 y 10. Para esto, se agregó agua y la solución se calentó a 40°C durante 0,5 horas y la suspensión formada se filtró. El sólido, el compuesto del título como aducto de fosforilamida, se suspendió en agua, se acidificó con HCl acuoso concentrado a pH = 2, luego se calentó a 50°C durante la noche y adicionalmente a 90°C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con una solución acuosa de 3 N NaOH y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 10% de EtOAc-heptano) para producir el compuesto del título.

65

Intermedio 8: paso e**terc-Butilo (6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)(fenil)carbamato**

5 [0127]

10



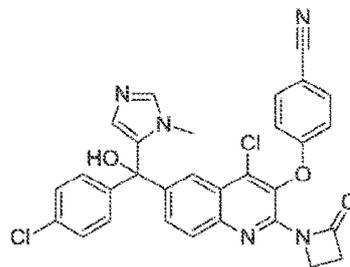
15

[0128] A una solución de 6-bromo-2,4-dicloro-N-fenilquinolin-3-amina (226 mg, 0,610 mmol, Intermedio 8, etapa d) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió di-*terc-butilo* dicarbonato (214 mg, 0,980 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (120 mg, 0,980 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido de salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3% de EtOAc-heptano) para producir el compuesto del título.

25 **Ejemplo 1:4-((4-cloro-6-((4-clorofenil)(hidroxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-2-(2-oxoazetidín-1-il)quinofin-3-il)oxi)benzonitrilo · TFA**

[0129]

30



40

[0130] A un tubo sellado, secado y flameado, con tamices moleculares (33 mg), se añadió 4-((2,4-dicloro-6-((4-clorofenil)(hidroxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)quinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (0,049 g, 0,091 mmol, Ejemplo 4), tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) (0,0043 g, 0,0047 mmol), 2-azetidínona (0,009 g, 0,132 mmol), carbonato de cesio (0,043 g, 0,130 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-Bis(difenilfosfina)xanteno (0,0098 g, 0,0169 mmol). El matraz se cubrió con un tabique de goma y se evacuó con vacío, luego se purgó con nitrógeno (se repitió tres veces). Luego se añadió 1,4-dioxano (1 ml) y se selló el tubo. La reacción se calentó entonces a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etil y se filtró a través de una capa de Celite®. El Celite® se lavó una vez con metanol y el filtrado se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice con metanol al 3% en diclorometano, seguido de purificación en fase inversa con agua/acetonitril/TFA al 0,1% para obtener el producto en forma de sal del ácido trifluoroacético.

45 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,02, 8,59 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,09 Hz, 2H), 7,53 - 7,33 (m, 4H), 7,02 (d, J = 9,09 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 3,90 (t, J = 5,05 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,05 (t, 2H); MS m/e 570,2 [M+H]⁺.

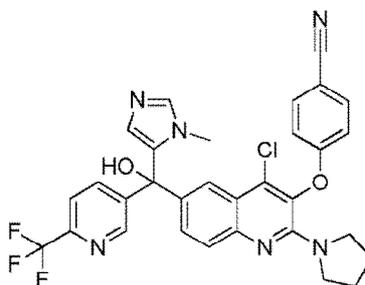
55

Ejemplo 2a (Referencia)**4-((4-Cloro-6-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)quinolina-3-il)oxi)benzonitrilo**

60

65

[0131]

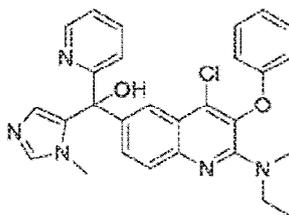


[0132] A 4-((6-bromo-4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)quinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (0,22 g, 0,52 mmol, Intermedio 3) en THF (3 mL) a -78°C se añadió *n*-BuLi [1,6 M en hexanos] (0,390 ml, 0,624 mmol) gota a gota y se agitó durante 5 minutos. A la solución resultante se le añadió (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (0,159 g, 0,624 mmol, Intermedio 4: paso c) en THF (2,2 ml) y la reacción se agitó durante 5 min a -78°C . El baño de hielo seco se reemplazó con un baño de hielo húmedo y la reacción se agitó durante 30 minutos mientras se calentaba a 0°C . A continuación, la reacción se inactivó con agua, se añadió acetato de etil y la capa orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol, seguido de purificación en fase inversa con agua/acetonitril/TFA al 0,1% para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. Las fracciones se combinaron y se concentraron, se añadió acetato de etil, seguido de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase se separó y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,88 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 8,08$ Hz, 2H), 7,58 (bs, 1H), 7,09 - 6,97 (m, ^3H), 3,73 - 3,68 (m, 7H), 1,96 - 1,87 (m, 4H); MS m/e 605,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0133] El **Ejemplo 2a** se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) (Daicel Chiralpak AD-H, 5 micrómetros, UV 254 nm, 50°C , 50 ml/minuto) utilizando una mezcla isocrática de CO_2 /metanol + 0,2% de isopropilamina. 85/15. A continuación, el primer enantiómero eluyente se purificó adicionalmente sobre una columna de gel de sílice con metanol al 8% en diclorometano, se concentró, se disolvió en THF (6 ml) y se añadieron a la solución 2,2 equivalentes de HCl acuoso 1M en éter dietílico, concentrado y secado al vacío para dar el **Ejemplo 2b** $\cdot \text{HCl}$, ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 8,15 - 8,03 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 9,09$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 7,07$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 7H), 1,96 - 1,86 (m, 4H); MS m/e 605,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El segundo enantiómero eluyente se purificó adicionalmente sobre una columna de gel de sílice con metanol al 8% en diclorometano, se concentró, se disolvió en THF (6 ml) y se añadieron a la solución 2,2 equivalentes de HCl acuoso 1M en éter dietílico, luego se concentraron las soluciones y se secaron al vacío para dar el **Ejemplo 2c** $\cdot \text{HCl}$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,14 - 7,00 (m, ^3H), 3,80 - 3,72 (m, 4H), 3,70 - 3,73 (m, ^3H), 2,01 - 1,90 (m, 4H); MS m/e 605,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

[0134]



[0135] Se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,49 ml, 1,2 mmol) con una jeringa a una solución de 6-bromo-4-cloro-*N,N*-dietil-3-fenoxiquinolina-2-amina (0,500 g, 1,23 mmol, Intermedio 5: paso d) en THF

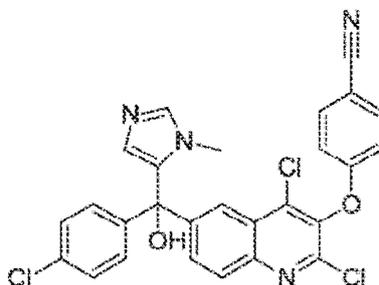
seco (20,5 mL) en un baño de hielo seco-acetona. Después de 1-2 minutos, una solución de (1-metil-1H-imidazol-5-il)(piridin-2-il)metanona (230,9 mg, 1,233 mmol, Intermedio 6: paso b) en THF seco (1,5 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó durante 2 minutos, luego se movió en un baño de hielo durante 7 minutos y finalmente se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se repartió entre agua/salmuera y diclorometano. La fase acuosa separada se extrajo adicionalmente con diclorometano. La fase orgánica se secó (NA₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, EtOAc al 100%), seguido de cromatografía en fase inversa (ACN/H₂O + TFA al 0,05%). Las fracciones del producto se basificaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajeron con DCM, antes de secarse (NA₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,54 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 9,5, 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 14,1, 5,4 Hz, 3H), 7,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,22 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,51 (q, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 4H), 3,25 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); MS m/e 514,3 [M+H]⁺.

[0136] El **Ejemplo 3a** se purificó por HPLC quiral (ChiralPak OD, 80:20 heptano/EtOH) para proporcionar dos enantiómeros puros. El primer enantiómero eluyente es el **Ejemplo 3b**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 6,78 - 6,76 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,45 (s, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); MS m/e 514,2 [M+H]⁺. El segundo enantiómero eluyente es el **Ejemplo 3c**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 1H), 6,78 - 6,76 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,45 (s, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); MS m/e 514,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

4-((2,4-Dicloro-6-((4-clorofenil)(hidroxi)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)quinolin-3-il)oxi)benzonitrilo

[0137]

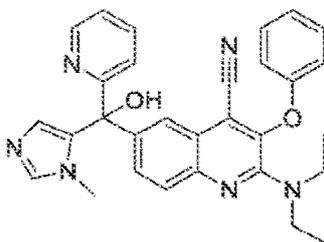


[0138] A 4-((6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)oxi)benzonitrilo (0,350 g, 0,888 mmol, Intermedio 2: paso d) y (4-clorofenil) (1-metil-¹H-imidazol-5-il)metanona (0,274 g, 1,24 mmol, Intermedio 1: paso b) se añadió THF (12 ml) para formar una solución. La reacción se enfrió a -78°C y se convirtió en una suspensión blanca, luego se añadió *n*-BuLi [1,6 M en hexanos] (0,78 ml, 1,2 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C. El baño de hielo seco se reemplazó luego con un baño de hielo húmedo y se agitó durante 15 minutos mientras que se calentaba a 0°C. A continuación, la reacción se inactivó con agua, se añadió acetato de etil y la capa orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y luego se purificó sobre una columna de gel de sílice con 6% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,26 - 8,23 (m, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,83 - 7,82 (m, 2H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,67 (m, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,34 - 6,32 (m, 1H), 3,48 (s, 3H); MS m/e 535,05 [M+H]⁺.

Ejemplo 5a:

2-(dietilamino)-6-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il) (piridin-2-il)metil)-3-fenoxiquinolona-4-carbonitrilo

[0139]



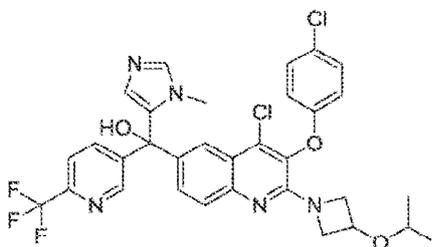
5
10
15 **[0140]** (4-Cloro-2-(dietilamino)-3-fenoxiquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(piridin-2-il)metanol (170 mg, 0,165 mmol, Ejemplo 3a), se cargaron cianuro de zinc (24,5 mg, 0,209 mmol), polvo de zinc (7,6 mg, 0,116 mmol), X-Phos (9,1 mg, 0,0185 mmol) y Pd₂(dba)₃ (16,1 mg, 0,0176 mmol) a un vial de microondas secado al horno. El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno. La dimetilacetamida (1 ml) se roció con argón y se añadió a la mezcla con una jeringa. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y la mezcla se calentó a 120°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (ACN/H₂O + TFA al 0,05%). Las fracciones del producto se basificaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,64 - 8,61 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (dt, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,58 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 3,43 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); MS m/e 505,4 [M+H]⁺.

20
25
30 **[0141]** El **Ejemplo 5a** se purificó por SFC quiral (ChiralPak AD, 75:25 CO₂/PrOH (+ 0,6% iPrNH₂)) para proporcionar dos enantiómeros puros. El primer enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 5b**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,64 - 8,61 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,58 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,43 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); MS m/e 505,3 [M+H]⁺. El segundo enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 5c**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,65 - 8,60 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,58 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,43 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); MS m/e 505,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 6:

40 **(4-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2-(3-isopropoxiazetidín-1-il)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometilo))piridin-3-il)metanol**

[0142]

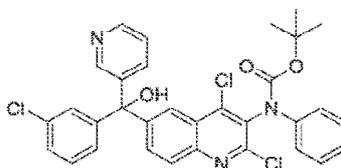


50
55
60 **[0143]** Para 6-bromo-4-cloro-3-(4-clorofenoxi)-2-(3-isopropoxiazetidín-1-il)quinolina (0,35 g, 0,72 mmol, intermedio 7: paso d) en THF (7 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 0,58 ml, 0,93 mmol) gota a gota y se agitó durante 5 minutos. A la solución resultante se le añadió (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (0,22 g, 0,86 mmol, Intermedio 4: paso c) y la reacción se agitó. Durante 5 min a -78°C. El baño de hielo seco se reemplazó con un baño de agua con hielo y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C. Los contenidos fueron luego enfriados nuevamente a -78°C y *n*-BuLi adicional (1,6 M en hexanos, 0,58 mL, 0,93 mmol) y (1-metil-1H-imidazol-5-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona (0,22 g, 0,86 mmol, Intermedio 4: paso c) se agregaron y la reacción se agitó durante 5 minutos. El baño de hielo seco se reemplazó con un baño de hielo y agua y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. a 0°C y luego se apagó con agua. La solución de reacción se transfirió a un

embudo de decantación con acetato de etil diluido, se lavó con agua, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en columna con diclorometano/metanol, seguida de purificación en fase inversa con agua/acetonitril/TFA al 0,1% para obtener el producto como una sal de ácido trifluoroacético. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron, luego se redisolviaron en acetato de etil y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,76 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 3H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H); MS *m/e* 658,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: *terc*-Butil (2,4-dicloro-6-((3-clorofenil)(hidroxi)(piridin-3-il)metil)quinolin-3-il)(fenil)carbamato

[0144]



[0145] A una solución de *terc*-butil (6-bromo-2,4-dicloroquinolin-3-il)(fenil)carbamato (60 mg, 0,13 mmol, intermedio 8, paso e) y (3-clorofenil) (Piridin-3-il)metanona (31 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78°C se añadió *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexanos, 0,10 ml, 0,17 mmol) gota a gota y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis mostró que la reacción era incompleta y, por lo tanto, se añadieron partes alícuotas adicionales de reactivos. La solución resultante se enfrió de nuevo a -78°C y se trató con (3-clorofenil) (piridin-3-il)metanona (10 mg, 0,05 mmol) y *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexanos, 0,050 ml, 0,080 mmol) gota a gota y se agitó a esta temperatura durante 1 hora y luego se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente durante la noche. El análisis mostró que la reacción era incompleta y, por lo tanto, se añadieron nuevamente partes alícuotas adicionales de reactivos. La solución de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se trató con *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexanos, 0,10 ml, 0,16 mmol) gota a gota y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. El análisis mostró que la reacción era incompleta y, por lo tanto, partes alícuotas adicionales de reactivos fueron nuevamente para que la reacción se completara. La solución de reacción se trató con (3-clorofenil)(piridin-3-il)metanona (20 mg, 0,09 mmol) y *n*-butillitio (solución 1,6 M en hexanos, 0,10 ml, 0,16 mmol) gota a gota y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La solución resultante se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, 50% de Et OAc-heptano) para producir el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,58 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 8H), 7,16 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H); MS *m/e* 607,1 [M+H]⁺.

DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO

Ensayo ThermoFluor®

[0146] ThermoFluor® es un ensayo basado en fluorescencia que estima las afinidades de unión al ligando midiendo el efecto de un ligando sobre la estabilidad térmica de la proteína (Pantoliano, MW, Petrella, EC, Kwasnoski, JD, Lobanov, VS, Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, BA, Lane, P. y Salemme, FR (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40, y Matulis, D., Kranz, JK, Salemme, FR, y Todd, MJ (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258-66). Este enfoque es aplicable a una amplia variedad de sistemas y es riguroso en la interpretación teórica a través de la cuantificación de las constantes de enlace de equilibrio (KD).

[0147] En un experimento ThermoFluor® en el que la estabilidad de la proteína se monitoriza a medida que la temperatura aumenta constantemente, un ligando de unión en equilibrio provoca que el punto medio de una transición de desprendimiento (*T_m*) se produzca a una temperatura más alta. El cambio en el punto de fusión descrito como Δ*T_m* es proporcional a la concentración y afinidad del ligando. La potencia del compuesto se puede comparar como un orden de rango de valores de Δ*T_m* en una sola concentración de compuesto o en términos de valores de KD, estimados a partir de curvas de respuesta de concentración.

Constructo de ensayo ThermoFluor® de RORyt

[0148] Para la construcción RORyt utilizada en el ensayo ThermoFluor®, la numeración de las secuencias de nucleótidos se basó en la secuencia de referencia para RORyt humano, variante de transcripción 2, Adhesión de NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO:1). Los nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO: 2) que codifican el dominio de unión al ligando RORyt humano de tipo salvaje (RORyt LBD) se clonaron en el vector pHIS1, un vector de expresión de E. coli pET modificado (Accelagen, San Diego), que contiene una etiqueta His N-terminal y un sitio de escisión de proteasa TurboTEV (ENLYFQG, SEQ ID NO: 3) aguas arriba de la secuencia del inserto clonado. La secuencia de aminoácidos para la construcción RORyt usada en el ensayo de ThermoFluor se muestra como SEQ ID NO: 4.

[0149] Los experimentos ThermoFluor® se llevaron a cabo utilizando instrumentos propiedad de Janssen Research and Discovery, L.L.C. a través de su adquisición de 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. 1,8-ANS (Invitrogen) se usó como un colorante fluorescente. Las soluciones de proteínas y compuestos se dispensan en microplacas de PCR de polipropileno negras de 384 pocillos (Abgene) y se cubren con aceite de silicona (1 μ L, Fluka, tipo DC 200) para evitar la evaporación.

[0150] Las placas de ensayo con código de barras se cargan de forma robótica en un bloque térmico de tipo PCR controlado por termostato y luego se calientan a una velocidad de rampa típica de 1°C/min para todos los experimentos. La fluorescencia se midió mediante iluminación continua con luz UV (Hamamatsu LC6) suministrada a través de fibra óptica y filtrada a través de un filtro de paso de banda (380-400 nm; >6 OD de corte). La emisión de fluorescencia de toda la placa de 384 pocillos se detectó midiendo la intensidad de la luz utilizando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific) filtrada para detectar 500 ± 25 nm, lo que dio como resultado lecturas simultáneas e independientes de los 384 pocillos. Las imágenes se recolectaron a cada temperatura y la suma de la intensidad de píxel en un área determinada de la placa de ensayo se registró frente a la temperatura. Los pocillos de referencia contenían RORyt sin compuestos, y las condiciones del ensayo fueron las siguientes:

0,065 mg/ml RORyt
60 μ M 1,8-ANS
100 mM Hepes, pH 7,0
10 mM NaCl
2,5 mM GSH
0,002% Tween-20

[0151] Los compuestos del proyecto se dispusieron en una placa madre pre-dosificada (Greiner Bio-ona) en la que los compuestos se diluyen en serie en DMSO al 100% en 1:2 desde una alta concentración de 10 μ M en 12 columnas dentro de una serie (la columna 12 es un pozo de referencia que contiene DMSO, sin compuesto). Los compuestos se dispensaron de forma robótica directamente en placas de ensayo (1x = 46 nL) utilizando un instrumento de manejo de líquido capilar de colibrí (Digilab). Después de dispensar el compuesto, se agregaron proteínas y colorantes en el tampón para lograr el volumen de ensayo final de 3 μ l, seguido de 1 μ l de aceite de silicona.

[0152] La afinidad de unión se estimó como se describió anteriormente (Matulis, D., Kranz, JK, Salemme, FR y Todd, MJ (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. Biochemistry 44, 5258-66) utilizando los siguientes parámetros termodinámicos de despliegue de proteínas:

Referencia RORyt T_m : 47,8°C
 $\Delta H (T_m) = 115$ kcal/mol
 $\Delta C_p (T_m) = 3$ kcal/mol

DATOS BIOLÓGICOS BASADOS EN CELULAS

Ensayo de reportero de RORyt

[0153] Se usó un ensayo informador para ensayar la actividad funcional de los compuestos moduladores de RORyt en la activación transcripcional conducida por el RORyt LBD. Las células utilizadas en el ensayo se cotransfectaron con dos construcciones. El primer constructo, pBIND-RORyt LBD, contenía el LORD humano RORyt de tipo salvaje fusionado al dominio de unión al ADN de la proteína GAL4. El segundo constructo, pGL4.31 (Promega Cat no. C935A), contenía múltiples elementos de ADN sensibles a GAL4 aguas arriba de luciferasa de luciérnaga. Para generar un control de fondo, las células se cotransfectaron de manera similar con dos construcciones, pero en la primera construcción, el motivo del aminoácido AF2 en el RORyt LBD se cambió de LYKELF (SEQ ID NO: 5) a LFKELF (SEQ ID NO: 6). Se ha demostrado que la mutación AF2 previene la unión del coactivador al RORyt LBD, evitando así la transcripción de luciferasa de luciérnaga. La construcción mutante se llamó pBIND-RORyt-AF2.

[0154] Para las construcciones de RORyt utilizadas en el ensayo indicador, la numeración de las secuencias de nucleótidos también se basó en la secuencia de referencia para RORyt humano, variante de transcripción 2, acceso NCBI: NM_001001523,1 (SEQ ID NO:1). Para la construcción de LBD de RORyt humano de tipo salvaje, se

clonaron pBIND-ROR γ t LBD, los nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO: 2) que codifican para el LBD de ROR γ t humano de tipo salvaje en los sitios EcoRI y NotI en el vector pBIND (Promega cat. No E245A). El vector pBIND contiene el dominio de unión a ADN GAL4 (DBD GAL4) y el gen de luciferasa de renilla bajo el control de Promotor SV40. La expresión de luciferasa de Renilla sirve como control para la eficacia de la transfección y la viabilidad celular. Para la construcción de control de fondo, pBIND-ROR γ t-AF2, el dominio AF2 de ROR γ t LBD se mutó utilizando el sistema de mutagénesis dirigida al sitio Quik Change II (Stratagene Cat. No. 200519). La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia LBD de ROR γ t con el dominio AF2 mutado se muestra como SEQ ID NO: 7. Las secuencias de aminoácidos para el tipo salvaje ROR γ t LBD y ROR γ t LBD con el dominio AF2 mutado se muestran como SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 9, respectivamente.

[0155] El ensayo de reportero se realizó transfectando transitoriamente células HEK293T con 5 μ g de pBIND-ROR γ t LBD o pBIND-ROR γ t LBD-AF2 y 5 μ g de pGL4.31 (Promega Cat no. C935A) usando Fugene 6 (Invitrogen Cat no. E2691) en una proporción 1:6 de ADN: Fugene 6 en un matraz T-75 en el que las células tenían al menos un 80% de confluencia. Veinticuatro horas después de la transfección en masa, las células se colocaron en placas de 96 pocillos a 50.000 células/pocillo en DMEM sin rojo de fenol que contenía 5% de FCS reducido en lípidos y Pen/Strep. Seis horas después de la siembra, las células se trataron con compuestos durante 24 horas. Se retiraron los medios y las células se lisaron con 50 μ l 1x de tampón de lisis Glo (Promega). Luego se añadió el Reactivo Dual Glo Luciferasa (50 μ l/pocillo) y se leyó la luminiscencia de luciferasa de luciérnaga en un Envision después de una incubación de diez minutos. Finalmente, se añadió el reactivo Stop y Glo (50 μ l/pocillo) y se leyó la luminiscencia de luciferasa de renilla en un Envision después de una incubación de diez minutos. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de ROR γ t, se determinó la relación de luciérnaga a luciferasa de renilla contra la concentración del compuesto. Los compuestos agonistas aumentan la expresión de luciferasa dirigida por ROR γ t, y los compuestos antagonistas o agonistas inversos disminuyen la expresión de luciferasa.

Ensayo de TH17 humano

[0156] El ensayo TH17 humano prueba el efecto de los compuestos moduladores de ROR γ t en la producción de IL-17 por células T CD4 en condiciones que favorecen la diferenciación de TH17.

Se extrajeron células T CD4+ totales de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos utilizando un kit de aislamiento de células T CD4+ II, siguiendo las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Las células se resuspendieron en un medio de RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina, estreptomycin, glutamato y β -mercaptoetanol y se agregaron a placas de 96 pocillos a $1,5 \times 10^5$ por 100 μ l por pocillo. Se añadieron 50 μ l de compuesto a concentraciones tituladas en DMSO a cada pocillo a una concentración final de DMSO al 0,2%. Las células se incubaron durante 1 hora, luego se agregaron 50 μ l de medio de diferenciación de células TH17 a cada pocillo. Las concentraciones finales de anticuerpos y citoquinas (R&D Systems) en medio de diferenciación fueron: 3×10^6 /mL de perlas anti-CD3/CD28 (preparadas con el kit de activación/expansión de células T humanas, Miltenyi Biotec), 10 μ g/mL de anti-IL4, 10 μ g/mL anti-IFN γ , 10 ng/mL IL1 β , 10 ng/mL IL23, 50 ng/mL IL6, 3 ng/mL TGF β y 20 U/mL IL2. Las células se cultivaron a 37°C y 5% de CO $_2$ durante 3 días. Se recogieron los sobrenadantes y se midió el IL-17 acumulado en el cultivo utilizando una placa de citoquinas MULTI-SPOT $\text{\textcircled{R}}$ siguiendo las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). La placa se leyó utilizando Sector Imager 6000, y la concentración de IL-17 se extrapola a partir de la curva estándar. Los CI50 fueron determinados por GraphPad.

Tabla 1

Nº de ejemplo	Ensayo ThermoFluor $\text{\textcircled{R}}$, Kd (μ M)	Ensayo reportero ROR $\text{\textcircled{R}}$ t, CI50 (μ M)	Ensayo reportero ROR $\text{\textcircled{R}}$ t, % inhibición @ 6 μ M	Ensayo humano Th17, CI50 (μ M)
1	0,058	0,18	101	0,3
2a (referencia)	0,066	0,28	99	0,088
2b	0,15	0,29	97	0,32
2c	0,022	0,046	96	0,1
3a	ND	ND	ND	ND
3b	0,14	0,2	101	0,18
3c	0,46	1,1	101	ND
4	ND	ND	ND	ND
5a	ND	ND	ND	ND
5b	ND	0,87	102	ND
5c	>63	0,27	103	0,15
6	11	>6	41	ND
7	23	1,4	72	ND

[0156] Todos los datos que se muestran en la Tabla 1 son el valor de un punto de datos o el promedio de más de un punto de datos. ND - sin datos.

5 **[0157]** Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

LISTADO DE SECUENCIAS

10 **[0158]**

<110> Janssen Pharmaceutica NV

15 <120> MODULADORES DE QUINOLINIL DE RORyt UNIDOS A HETEROARIL

<130> P068180EP

<140> 13789406.9

20 <141> 2013-10-15

<160> 9

<170> PatentIn versión 3.5

25 <210> 1

<211> 3054

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <400> 1

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 708 434 T3

5

agagagctag gtgcagagct tcaggctgag gcgctgctga gagggcctcg ccccgctct 60
 gccgccagct gcaccccact cctggaccac ccctgctga gaaggacagg gagccaaggc 120
 cggcagagcc aaggctcagt catgagaaca caaattgaag tgatcccttg caaatctgt 180
 ggggacaagt cgtctgggat cactacggg gttatcacct gtgaggggtg caagggcttc 240
 ttccgcgga gccagcgtg taacgcggcc tactcctgca cccgtcagca gaactgcccc 300
 atcgaccgca ccagccgaaa ccgatgccag cactgcggcc tgcagaaatg cctggcgtg 360
 ggcatgtccc gagatgtgt caagttcggc cgcattcca agaagcagag ggacagcctg 420
 catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtgttc 480
 aagacccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt ggggctccc 540
 gacgggcagc tccccctggg ctctcgcct gacctgcctg aggcttctgc ctgtccccct 600
 ggctcctga aagcctcagg ctctggggcc tcatattcca acaacttggc caaggcaggg 660
 ctcaatgggg cctcatgcca ccttgaatac agccctgagc ggggcaaggc tgagggcaga 720
 gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact tcgttttgag 780
 gaacacaggc atcctgggct tggggaactg ggacagggcc cagacagcta cggcagcccc 840
 agtttccgca gcacaccgga ggcaccctat gcctccctga cagagataga gcacctggtg 900
 cagagcgtct gcaagtccta cagggagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctgagg 960
 cagcgtcca acatcttctc ccgggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg 1020
 gagatgtggg aacggtgtgc ccaccacctc accgaggcca tcagtacgt ggtggagttc 1080
 gccaaagagg tctcaggctt tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaa 1140
 gcaggagcaa tgaagtgtg gctggtagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc 1200
 acggtctttt ttgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc 1260

45

50

55

60

65

ES 2 708 434 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

gagctcatca gctccatctt tgacttctcc cactccctaa gtgccttgca cttttccgag 1320
gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcatcaatg cccatcggcc agggctccaa 1380
gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtac aatctggagc tggcctttca tcatcatctc 1440
tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc 1500
ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttccagc acctccaccc catcgtggtc 1560
caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacctgtg 1620
gggctgtcca agtgacctgg aagagggact ccttgccctc ccctatggcc tgctggccca 1680
cctccctgga ccccgttcca ccctcacctt tttcctttcc catgaaccct ggaggggtggt 1740
ccccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgcggtggt ctttctgtca gcaggccggc 1800
ctggcagtgg gacaatcggc agaggggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct 1860
ttgacctgtc tcatttccca tattccttca caccagctt ctggaaggca tgggggtggt 1920
gggatttaag gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aaacaggggc atccagggct 1980
ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa 2040
atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctccagagact 2100
ggcagtgaga gcccagaag acctgtataa aatgaatctg gagctttaca ttttctgcct 2160
ctgccttcct ccagctcag caaggaagta tttgggcacc ctacccttta cctgggggtct 2220
aaccaaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgttttat gggatttggg 2280
tgtgggacta ggttacaatg aaggccaaga gcatctcaga catagagtta aaactcaaac 2340
ctcttatgtg cactttaaag atagacttta ggggctggca caaatctgat cagagacaca 2400
tatccataca caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac 2460
atgaacctga cacaatctct ottatcctg aggccacagc ttggaggagc ctagaggcct 2520
caggggaaag tcccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatggtgc tccagtccac 2580
tgatcttggg tctgggtgga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag 2640
aagacccaag agaagcagaa gtcgctcgca ctggctcagtc ggaaggcaag atcagatcct 2700
ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttgtt gtggagaagg aagcagatgt 2760
gatcacatca ccccgctcatt gggcaccgct gactccagca tggaggacac cagggagcag 2820
ggcctgggcc tgtttcccca gctgtgatct tgcccagaac ctctcttggc ttcataaaca 2880
gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg 2940
ttgggggtgg gattgtgtcc tctaagggga cgggttcctc tgagtaaaca taaaccccaa 3000
cttgtgccat tctttataaa atgattttaa aggcacaaaa aaaaaaaaaa aaaa 3054

ES 2 708 434 T3

<210> 2
 <211> 786
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5
 <400> 2

agcacaccgg aggcacccta tgcctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc 60
 10 tgcaagtcct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgctcc 120
 aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg 180
 15 gaacggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtacg tggaggagtt cgccaagagg 240
 ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca 300
 atggaagtgg tgctggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt 360
 20 tttgaaggca aatacgggtg catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc 420
 agctccatct ttgacttctc cactcccta agtgccctgc acttttccga ggatgagatt 480
 gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggtcca agagaaaagg 540
 25 aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact 600
 catcgccaaa gcacccctggc aaagctgcc cccaagggga agcttoggag cctgtgtagc 660
 30 cagcatgtgg aaaggctgca gatcttcag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct 720
 ttccctccac tctacaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780
 aagtga 786

35 <210> 3
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sitio de escisión de proteasa TurboTEV

<400> 3

45
 Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
 1 5

50 <210> 4
 <211> 283
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Constructo usado en el ensayo Thermofluor

<400> 4

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

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

ES 2 708 434 T3

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

ES 2 708 434 T3

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

35 <210> 8
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 8

45

50

55

60

65

ES 2 708 434 T3

5 Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
1 5 10

10 Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
20 30

15 Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
35 40 45

20 Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
50 55 60

25 His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
65 70 75 80

30 Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
85 90 95

35 Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
100 105 110

40 Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
115 120 125

45 Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
130 135 140

50 Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile
145 150 155 160

55 Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu
165 170 175

60 Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala
180 185 190

65 Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys
195 200 205

ES 2 708 434 T3

5 Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu
210 215 220

10 Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala
225 230 235 240

15 Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro
245 250 255

20 Val Gly Leu Ser Lys
260

<210> 9
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> LBD con dominio AF2 mutado

30 <400> 9

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 708 434 T3

5 Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
1 5 10

10 Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
20 30

15 Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
35 40 45

20 Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
50 55 60

25 His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
65 70 75 80

30 Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
85 90 95

35 Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
100 105 110

40 Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
115 120 125

45 Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
130 135 140

50 Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile

50

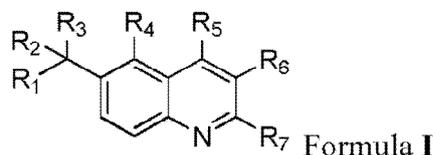
55

60

65

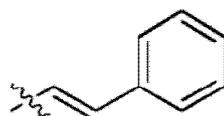
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en donde:

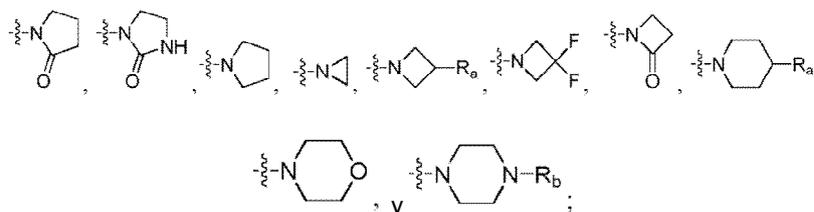
- 15 R¹ es azetidil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, triazolil, tiazolil, piridil, piridil *N*-óxido, pirazinil, pirimidinil, piridazil, piperidinil, tetrahidropiranil, fenil, oxazolil, isoxazolil, tiofenil, benzoxazolil, o quinolinil, en donde dichos piperidinil, piridil, piridil *N*-óxido, imidazolil, fenil, tiofenil, benzoxazolil, y pirazolil están opcionalmente sustituidos con SO₂CH₃, C(O)CH₃, C(O)NH₂, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃, N(CH₃)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SCH₃, OH, CO₂H, CO₂C(CH₃)₃, o OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en Cl, OCH₃ y CH₃; y en donde dicho triazolil, oxazolil, isoxazolil y tiazolil están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH₃; y en donde dicho azetidil está opcionalmente sustituido con CO₂C(CH₃)₃, C(O)NH₂, CH₃, SO₂CH₃ o C(O)CH₃;
- 20 R² es 1-metil-1,2,3-triazolil, piridil, piridil-*N*-óxido, 1-metil pirazol-4-il, pirimidin-5-il, piridazil, pirazin-2-il, oxazolil, isoxazolil, N-acetil-azetidil-3-il, N-metilsulfonil-azetidil-3-il, N-Boc-azetidil-3-il, N-metil-azetidil-3-il, N-acetamidil-azetidil-3-il, N-acetil piperidinil, 1-*H*-piperidinil, N-Boc-piperidinil, *N*-C₍₁₋₂₎alquilpiperidinil, tiazol-5-il, 1-(3-metoxipropil)-imidazol-5-il, o 1-C₍₁₋₂₎alquil imidazol-5-il; en donde dicho 1-C₍₁₋₂₎alquil imidazol-5-il está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en SCH₃ y Cl y dicho piridil y piridil-*N*-óxido están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C(O)NH₂, -CN, OCH₃, CF₃, Cl y CH₃ y dicho tiazol-5-il, oxazolil e isoxazolil están opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos CH₃; y dicho 1-metil pirazol-4-il está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos CH₃ adicionales;
- 25 R³ es H, OH, OCH₃, NHCH₃, N(CH₃)₂ o NH₂;
- R⁴ es H, o F;
- R⁵ es H, Cl, -CN, CF₃, SCH₃, OC₍₁₋₃₎alquil, OH, C₍₁₋₄₎alquil, N(CH₃) OCH₃, NH(C₍₁₋₂₎alquil), N (C₍₁₋₂₎alquil)₂, NH-ciclopropil, OCHF₂, 4-hidroxi-piperidinil, azetidil-1-ilo o fur-2-ilo;
- 30 R⁶ es -O-fenil, -NHfenil, -N(alquil C₍₁₋₃₎)fenil, -N(CO₂C(CH₃)₃)fenil, -O-piridil, -NHpiridil, -N(C₍₁₋₃₎) alquilpiridil, o -N(CO₂C(CH₃)₃)piridil, en donde dichas porciones de fenil de los mismos o dichas porciones de piridil de los mismos están opcionalmente sustituidas con OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, imidazol-1-il, pirazol-1-il, 1,2,4-triazol-1-il, CH₃, OCH₃, Cl, F o -CN;
- 35 R⁷ es H, Cl, -CN, alquil C₍₁₋₄₎, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, SCH₃, SO₂CH₃, OCHF₂, NA¹A², C(O)NHCH₃, N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A², OCH₂CH₂NA¹A², OC₍₁₋₃₎alquil, OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-il, imidazol-2-il, fur-2-il, pirazol-4-il, pirid-3-ilo o pirimidin-5-ilo; tiofen-3-il, 1-metil-indazol-5-il, 1-metil-indazol-6-il, fenil, o



50 en donde dichos imidazolil o pirazolil pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo CH₃;

A¹ es H o alquil C₍₁₋₄₎;

A² es H, C₍₁₋₄₎alquil, ciclopropil, C₍₁₋₄₎ alquilC₍₁₋₄₎alquil, C₍₁₋₄₎ alquilH, C(O)C₍₁₋₂₎alquil, o OCH₃; o A¹ y A² se pueden tomar junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



65 R^a es H, F, OC₍₁₋₃₎alquil u OH;

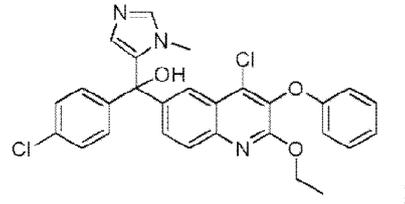
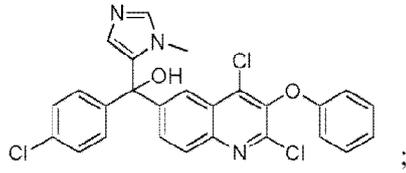
R^b es CH₃, o fenil;

R⁸ es H, CH₃, OCH₃ o F;

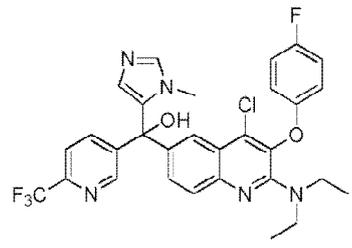
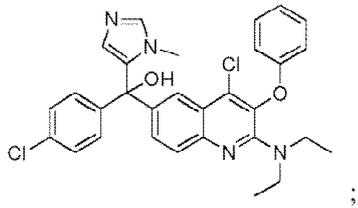
R₉ es H, o F;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, siempre que el compuesto no sea

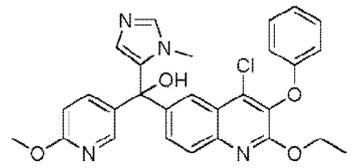
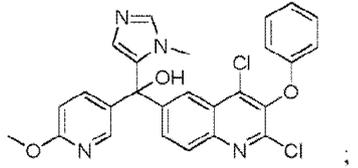
5



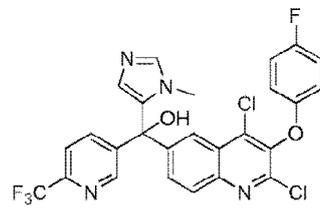
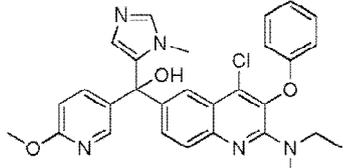
15



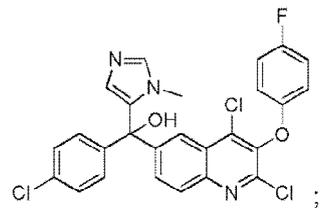
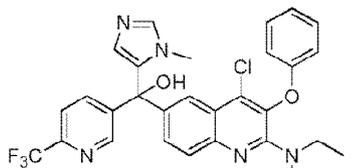
25



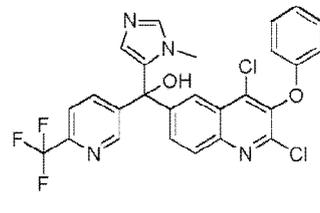
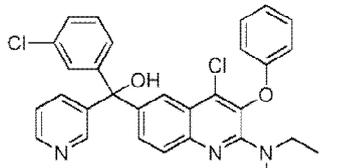
30



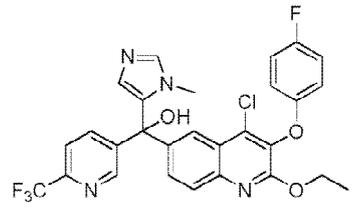
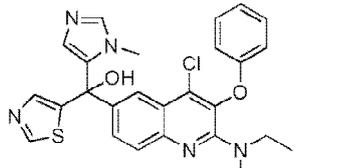
35



40



45



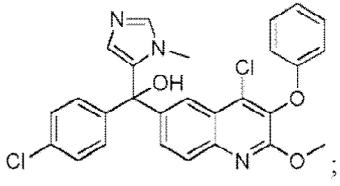
50

55

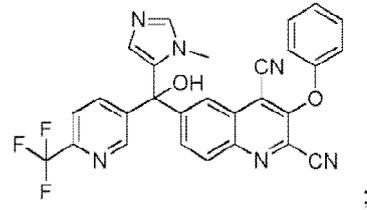
60

65

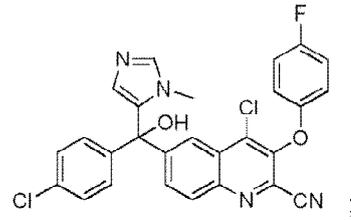
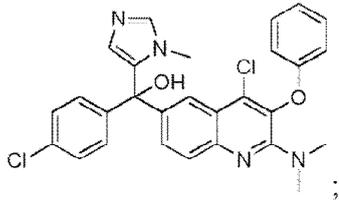
5



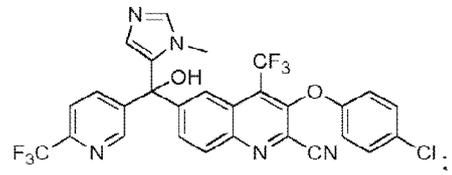
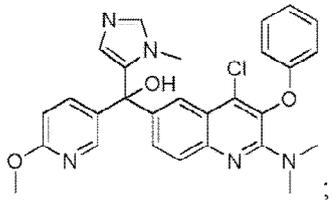
10



15

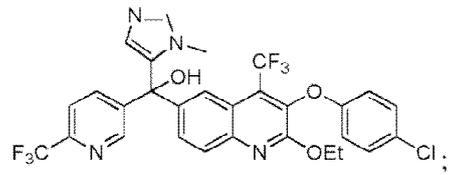
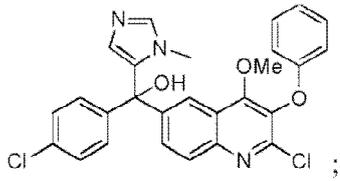


20



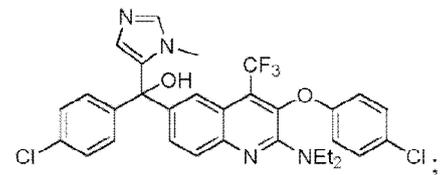
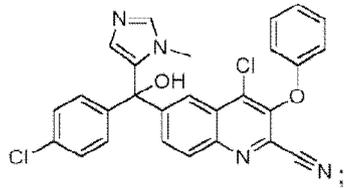
25

30



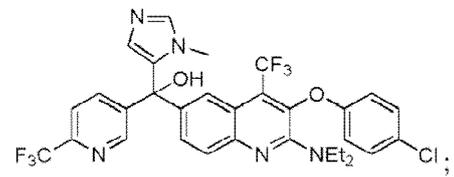
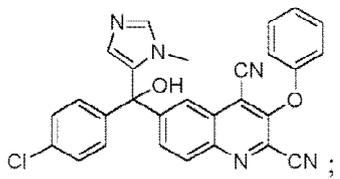
35

40



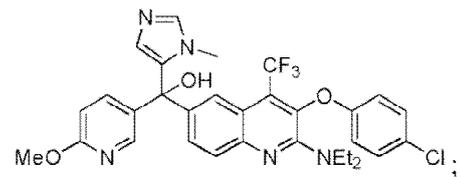
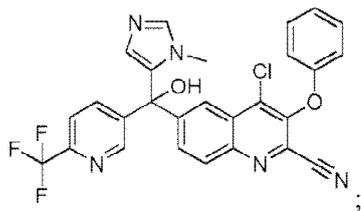
45

50



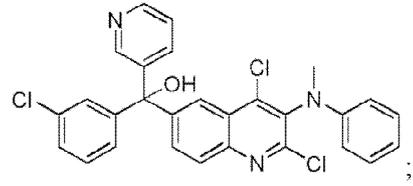
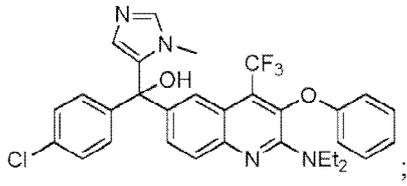
55

60

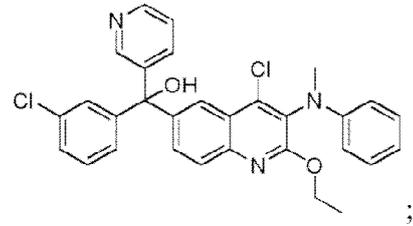
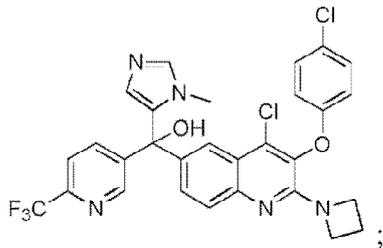


65

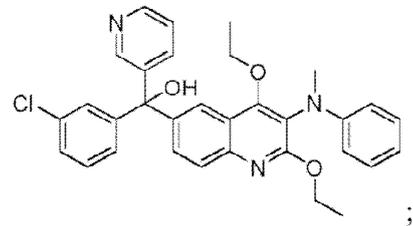
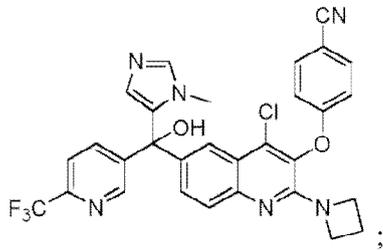
5



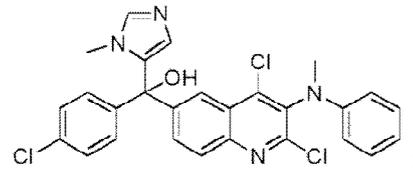
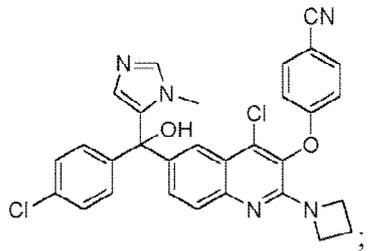
10



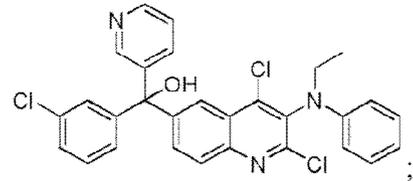
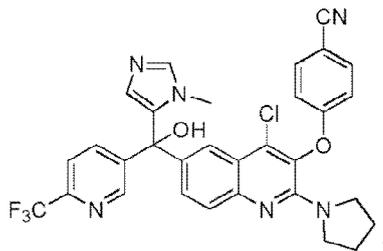
20



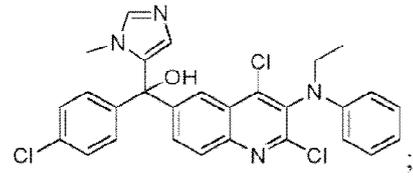
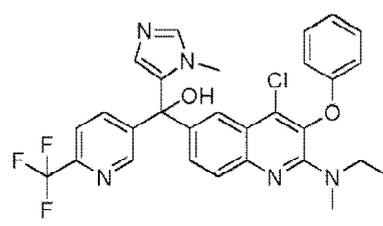
30



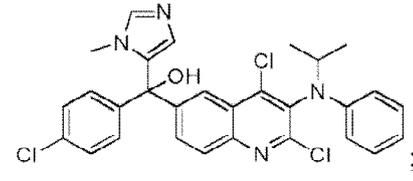
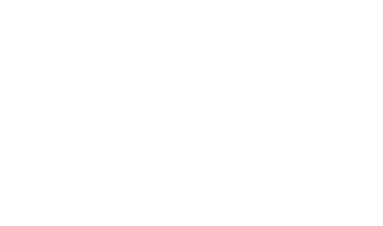
40



50

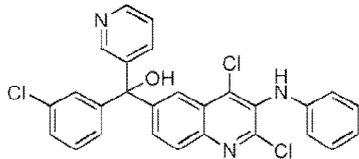


60

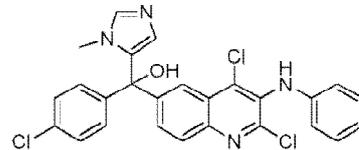


65

5

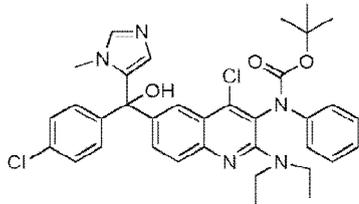


;

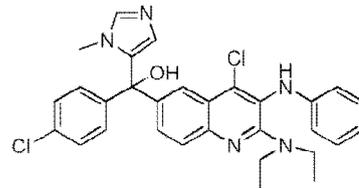


;

10



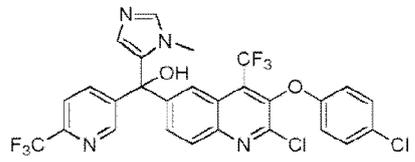
;



;

15

20



25

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

30

R¹ es 6-trifluorometil pirid-3-il, pirid-2-il, 4-clorofenil o 3-clorofenil; R² es 1-metil imidazol-5-il, o pirid-3-ilo;

R³ es OH;

R⁴ es H;

R⁵ es Cl, o -CN;

R⁶ es -O-fenil, o -N(CO₂C(CH₃)₃)fenil, en donde dicho -O-fenil está opcionalmente sustituido con -CN, o Cl;

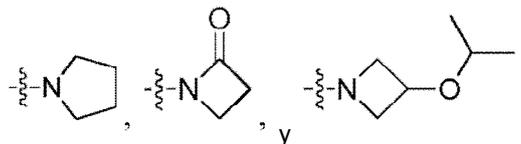
35

R⁷ es Cl, NA¹A²;

A¹ es CH₂CH₃;

A² es CH₂CH₃; o A¹ y A² se pueden tomar junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en:

40



45

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

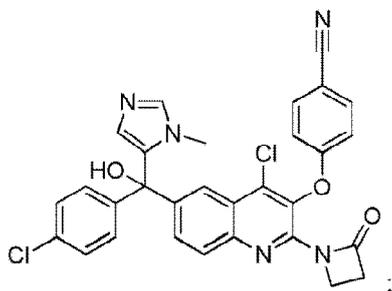
50

55

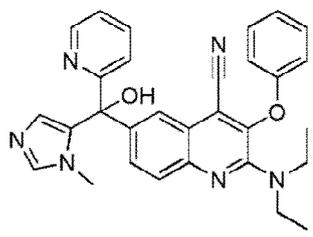
60

65

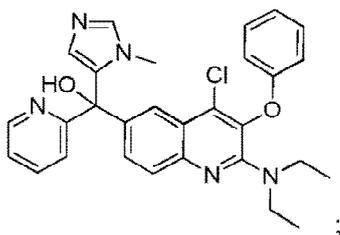
5



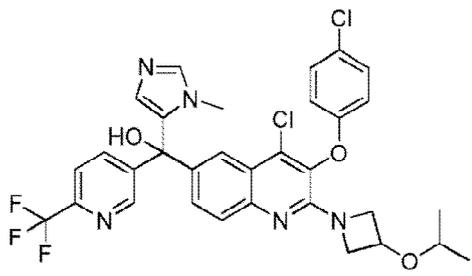
10



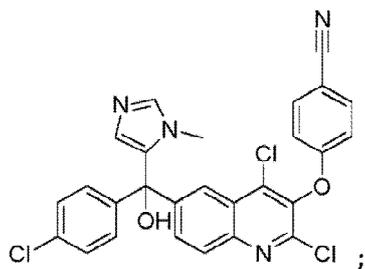
15



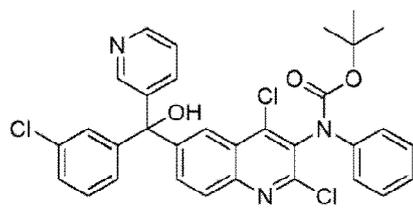
20



25



30



35

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40

4. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

6. Un proceso para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome inflamatorio mediado por ROR γ t, trastorno o enfermedad que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto.

55

8. El compuesto para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a esteroides, esclerosis múltiple, y lupus eritematoso sistémico.

9. El compuesto para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad es psoriasis.

60

10. El compuesto para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad es artritis reumatoide.

11. El compuesto para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad intestinal inflamatoria es una enfermedad ulcerativa.

65

12. El compuesto para uso en un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad intestinal inflamatoria es una enfermedad de Crohn.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una composición o medicamento del mismo para uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o composición o un medicamento de la misma en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide y psoriasis.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65