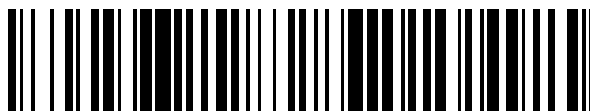


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 099**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2015 PCT/US2015/013699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15116904**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2015 E 15705744 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3102576**

54 Título: **Inhibidores de dihidropirrololidina de ROR-gamma**

30 Prioridad:

03.02.2014 US 201461935162 P

26.03.2014 US 201461970637 P

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

16.12.2019

73 Titular/es:

**VITAE PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
5 Giralda Farms
Madison, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:

**CLAREMON, DAVID, A.;
DILLARD, LAWRENCE, WAYNE;
DONG, CHENGGUO;
FAN, YI;
JIA, LANQI;
LIU, ZHIJIE;
LOTESTA, STEPHEN, D.;
MARCUS, ANDREW;
SINGH, SURESH, B.;
TICE, COLIN, M.;
YUAN, JING;
ZHAO, WEI;
ZHENG, YAJUN y
ZHUANG, LINGHANG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 735 099 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de dihidropirrolpiridina de ROR-gamma

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores del receptor huérfano gamma relacionado con el receptor de ácido retinoico ("ROR γ " o "ROR-gamma"), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos inhibidores, y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, metabólicas, autoinmunes y otras mediadas por ROR γ .

Antecedentes de la invención

Los receptores huérfanos (ROR) relacionados con el receptor de ácido retinoico son una subfamilia de factores de transcripción en la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas nucleares (Jetten y Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355). La familia ROR consiste en ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), cada una codificada por un gen separado (en el ser humano: *RORA*, *RORB* y *RORC*, respectivamente; en ratón: *rora*, *rorb* y *rorc*, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio N-terminal, un dominio de unión a ADN (DBD) altamente conservado que consiste en dos motivos de dedos de cinc, un dominio bisagra, y un dominio de unión a ligando (LBD). Cada gen ROR genera varias isoformas, que difieren solo en sus dominios N-terminales. ROR γ tiene dos isoformas: ROR γ 1 y ROR γ 2 (también conocidos como ROR γ t). ROR γ se refiere a ROR γ 1 y/o ROR γ t. ROR γ 1 se expresa en una diversidad de tejidos incluyendo timo, músculo, riñón e hígado, pero ROR γ t se expresa exclusivamente en las células del sistema inmunológico, tiene un papel crítico en la timopoyesis y en el desarrollo de varios tejidos linfoides secundarios, y es un regulador clave de diferenciación de células Th17 (Jetten, 2009, Nucl. Recept. Signal., 7:e003, doi:10.1621/nrs.07003, Epub 3 de abril de 2009).

Las células Th17 son un subconjunto de linfocitos T auxiliares que producen preferiblemente las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Las células Th17 y sus moléculas efectoras, tales como IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF y CCL20, están asociadas con la patogénesis de varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia y asma (Maddur et al., 2012, Am. J. Pathol., 181:8-18). Los hallazgos recientes apoyan el papel de las células IL17 y Th17 en la patogénesis del acné (Thiboutot et al., 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):307-10, doi: 10.1038/jid.2013.400; Agak et al., 2014, J. Invest. Dermatol., 134(2):366-73, doi: 10.1038/jid.2013.334, Epub 7 de agosto de 2013). Las células Th17 también son potentes inductores de la inflamación asociada con la endometriosis, una enfermedad inflamatoria crónica (Hirata et al., 2010, Endocrinol., 151:5468-5476; Hirata et al., 2011, Fertil Steril., Jul;96(1):113-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060, Epub 20 de mayo de 2011). Adicionalmente, las células Th17 tienen un papel clave en los modelos autoinmunes de ratón de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), artritis inducida por colágeno (CIA) y artritis inducida por adyuvantes (AIA) (Bedoya et al., 2013, Clin. Dev. Immunol., 2013:986789. Epub 26 de diciembre de 2013. Las células Th17 se activan durante los procesos de enfermedades inflamatorias y autoinmunes y son responsables del reclutamiento de otros tipos de células inflamatorias, particularmente neutrófilos, para mediar en la patología de los tejidos diana (Miossec & Kolls, 2012, Nature Rev., 11:763-776; Korn et al., 2009, Annu. Rev. Immunol., 27:485-517). La función de las células Th17 aberrantes se ha implicado en una diversidad de enfermedades autoinmunes, incluida la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. Se cree que la enfermedad autoinmune surge de la alteración del equilibrio entre los linfocitos T efectoras y reguladores (Solt et al., 2012, ACS Chem. Biol., 7:1515-1519, Epub 9 de julio de 2012). La importancia de la diferenciación de ROR γ t con respecto a Th17 y el papel patógeno de las células Th17 se evidencia por el hecho de que los ratones deficientes en ROR γ t tienen muy pocas células Th17 y tienen una reducción en la gravedad de la EAE (Ivanov et al., 2006, Cell, 126:1121-1133).

Los ritmos circadianos son ciclos diarios de cambios conductuales y fisiológicos que están regulados por los relojes circadianos endógenos. Varios estudios han establecido vínculos entre la función y la expresión del receptor nuclear (incluido ROR γ), los circuitos reguladores circadianos y la regulación de diversos procesos fisiológicos (Jetten (2009) *op. cit.*).

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSAS) es una enfermedad inflamatoria crónica regulada por los linfocitos T. Los pacientes con OSAS tienen un aumento significativo en la frecuencia de células Th17 periféricas, los niveles de IL-17 y ROR γ t (Ye et al., 2012, Mediators Inflamm., 815308, doi: 10.1155/2012/815308, Epub 31 de diciembre de 2012).

Varios estudios han proporcionado evidencia de un papel de los ROR en el cáncer. Los ratones deficientes en la expresión de ROR γ exhiben una alta incidencia de linfomas tímicos que metastatizan con frecuencia al hígado y al bazo. Se ha demostrado que la alta expresión de los genes asociados a Th17 (incluido ROR γ) y los altos niveles de células Th17 en el microentorno del tumor se correlacionan con un pronóstico desfavorable en varios cánceres, incluyendo cáncer de pulmón, gástrico, de mama y de colon (Tosolini et al., 2011, Cancer Res., 71:1263-1271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907, Epub 8 de febrero de 2011; Su et al., 2014, Immunol. Res., 58:118-124, doi:

10.1007/s12026-013-8483-y, Epub 9 de enero de 2014; Carmi et al., 2011, J. Immunol., 186:3462-3471, doi: 10.4049/jimmunol.1002901, Epub 7 de febrero de 2011; Chen et al., 2013, Histopathology, 63:225-233, doi: 10.1111/his.12156, Epub 6 de junio de 2013).

- 5 También se ha identificado que ROR γ tiene un papel regulador en la homeostasis de lípidos/glucosa, y se ha visto implicado en el síndrome metabólico, obesidad (Meissburger et al., 2011, EMBO Mol. Med., 3:637-651), hepatoesteatosis, resistencia a la insulina y diabetes.

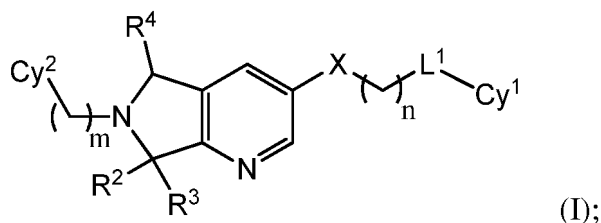
10 Se puede encontrar apoyo adicional para el papel de ROR γ en la patogénesis de enfermedades y trastornos inflamatorios, metabólicos, de efecto circadiano, de cáncer y autoinmunes en las siguientes referencias: Chang et al., 2012, J. Exp. Pharmacol., 4:141-148; Jetten et al., 2013, Frontiers Endocrinol., 4:1-8; Huh & Littman, 2012, Eur. J. Immunol., 42:2232-2237; Martinez et al., 2008, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1143:188-211; Pantelyushin et al., 2012, J. Clin. Invest., 122:2252-2256; Jetten & Ueda, 2002, Cell Death Differen., 9:1167-1171; Solt et al., 2010, Curr. Opin. Lipidol., 21:204-211.

15 A la luz del papel que desempeña ROR γ en la patogénesis de la enfermedad, la inhibición de la actividad de ROR γ y la diferenciación y actividad de las células Th17, incluida la producción de IL17, tendrán un beneficio terapéutico significativo. Por lo tanto, es deseable preparar compuestos que inhiban la actividad de ROR γ y, por lo tanto, tengan utilidad en el tratamiento de efectos inflamatorios, autoinmunes, metabólicas, de efecto circadiano, cáncer, y otras enfermedades mediadas por ROR γ , tales como, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, psoriasis, artritis psoriásica, asma resistente a esteroides y artritis reumatoide.

25 Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que los compuestos descritos en el presente documento, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores eficaces de ROR γ (véase, por ejemplo, la Tabla 2). Dichos compuestos incluyen los de Fórmula (I):

30



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada uno de R², R³, R⁴, X, L¹, n, m, Cy¹, y Cy² son como se definen y se describen en el presente documento.

35

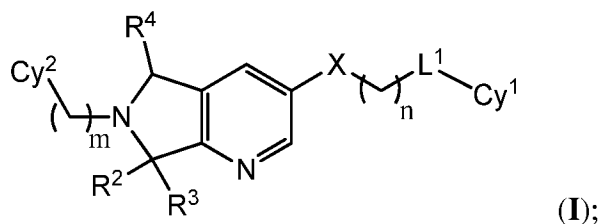
Los compuestos proporcionados, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son agonistas inversos o antagonistas de ROR γ y son útiles para tratar una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones. Dichas enfermedades, trastornos, o afecciones incluyen los descritos en el presente documento.

40 Los compuestos proporcionados se pueden usar solos (es decir, como una monoterapia) o en combinación con uno o más agentes terapéuticos eficaces para tratar cualquiera de las indicaciones descritas en el presente documento.

Descripción detallada de ciertas realizaciones

45 1. Descripción general de compuestos de la invención

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



50

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

cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, cicloalquilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, o alquilo (C₁-C₆), en la que el alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, y ciano;

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₃), o =O;

X es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

L¹ está ausente o es SO₂ o CR⁷R⁸;

Cy¹ está ausente o se selecciona de alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo, en la que el arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos cada uno con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R⁵;

Cy² está ausente o se selecciona de alcoxicarbonilo (C₁-C₆), fenilalcoxicarbonilo (C₁-C₃), haloalcoxicarbonilo (C₁-C₃), arilo, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico, y heterociclilo monocíclico, en la que el arilo, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico, y heterociclilo monocíclico están opcionalmente sustituidos cada uno con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de R⁶;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxilo, alquilo (C₁-C₆), heterociclilo, hidroxialquilo (C₁-C₆), CO₂H, (CH₂)₁₋₃COOH, alquilcarboniloxi (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxicicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquilalquilo (C₄-C₇), alqueno (C₂-C₆), haloalqueno (C₂-C₆), hidroxialqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquil (C₃-C₆)-alquino (C₂-C₄), haloalquilo (C₁-C₆), halocicloalquilo (C₃-C₆), halocicloalquilalquilo (C₄-C₇), alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), cicloalquilalcoxi (C₄-C₇), haloalcoxi (C₁-C₆), halocicloalcoxi (C₃-C₆), halocicloalquilalcoxi (C₄-C₇), alquiltio (C₁-C₆), cicloalquiltio (C₃-C₆), cicloalquilalquiltio (C₄-C₇), haloalquiltio (C₁-C₆), halocicloalquiltio (C₃-C₆), halocicloalquilalquiltio (C₄-C₇), cicloalquilsulfinilo (C₃-C₆), cicloalquilalquilsulfinilo (C₄-C₇), haloalquilsulfinilo (C₁-C₆), halocicloalquilsulfinilo (C₃-C₆), halocicloalquilalquilsulfinilo (C₄-C₇), alquilsulfinilo (C₁-C₆), cicloalquilsulfinilo (C₃-C₆), cicloalquilalquilsulfinilo (C₄-C₇), haloalquilsulfinilo (C₁-C₆), halocicloalquilsulfinilo (C₃-C₆), halocicloalquilalquilsulfinilo (C₄-C₇), alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), H₂NCO, H₂NSO₂, alquilaminocarbonilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₃)-alquilaminocarbonilo (C₁-C₃), heterociclicarbonilo, alquilaminosulfinilo (C₁-C₆), dialquilaminosulfinilo (C₁-C₆), heterociclicarbonilo, alquilcarbonilamino (C₁-C₆), alquilcarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilsulfinilamino (C₁-C₆), alquilsulfinilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcoxicarbonil (C₁-C₆)-alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆)-alquiltio (C₁-C₆), hidroxialcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, oxo, aminoalquilo (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)-alcoxi (C₂-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), hidroxialquilcarbonilo (C₁-C₆), alquilhidroxycarbonilo (C₁-C₆), alquilhidroxilo (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)} {alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilo, dicicloalquilaminocarbonilo (C₃-C₆), cicloalquilaminosulfinilo (C₃-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)} {alquil (C₁-C₆)}aminosulfinilo, dicicloalquilaminosulfinilo (C₃-C₆), cianoalquilo (C₁-C₆), aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), alquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), dialquilaminocarbonil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆), {cicloalquil (C₃-C₆)} {alquil (C₁-C₆)}aminocarbonilalquilo (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)-heterociclicil (C₄-C₆)]alquilo (C₁-C₆), y dicicloalquilaminocarbonil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆); y cada uno de R⁷ y R⁸ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), monoalquilamino (C₁-C₃), dialquilamino (C₁-C₃), CO₂H, (CH₂)₁₋₃COOH, heterociclilo monocíclico, alcoxicarbonilo (C₁-C₃), alquil (C₁-C₃)-alcoxicarbonilo (C₁-C₃), haloalquilo, haloalquilalquilo (C₁-C₃), o quinolin-2(1H)ona-4-il-metilo; o R⁷ y R⁸, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros.

2. Compuestos y definiciones

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), y yodo (yodo, -I).

El término "alquilo", usado en solitario o como parte de un resto mayor, tal como, por ejemplo, "haloalquilo", significa un radical hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificado que tiene, a menos que se especifique de otro modo, 1-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares. "Monovalente" significa unido al resto de la molécula en un punto.

El término "haloalquilo" o "halocicloalquilo" incluyen grupos mono, poli, y perhaloalquilo, donde los halógenos se seleccionan independientemente de flúor, cloro y bromo.

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalifático", usados solos o como parte de un resto mayor, se refieren a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico alifático cíclico, como se describe en el presente documento, que tiene de, a menos que se especifique de otro modo, 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclooctilo. Se entenderá que cuando se especifique, los sustituyentes opcionales en un grupo cicloalquilo o cicloalifático pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la

posición en la que se une el grupo cicloalquilo o cicloalifático.

5 El término "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico" usado solo o como parte de un resto mayor se refiere a sistemas de anillo saturados, parcialmente saturados o aromáticos que comprenden todos los átomos de carbono que tienen, a menos que se especifique de otro modo, un total de 3 a 10 miembros en el anillo. Se entenderá que cuando se especifique, los sustituyentes opcionales en un carbociclo, carbociclilo, carbociclo o carbocíclico pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que está unido el cicloalquilo.

10 El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a un sistema de anillo carbocíclico aromático que tiene, a menos que se especifique de otro modo, un total de 6 a 10 miembros en el anillo. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con la expresión "anillo de arilo", "grupo arilo", "resto arilo", o "radical arilo". En determinadas realizaciones de la presente divulgación, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero sin limitación, fenilo (abreviado como "Ph"), naftilo y similares. Se entenderá que cuando se especifique, los sustituyentes opcionales en un grupo arilo pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que se une el arilo.

20 El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor, como en "heteroarilalquilo", "heteroarilalcoxi", o "heteroarilaminoalquilo", se refiere a un radical aromático de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S e incluye, por ejemplo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con las expresiones "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático". Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se utiliza en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos de arilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. Se entenderá que cuando se especifique, los sustituyentes opcionales en un grupo heteroarilo pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e incluyen, *por ejemplo*, la posición en la que se une el heteroarilo.

30 El término "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 y 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", y las expresiones "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico", se usan de forma intercambiable en el presente documento. Un anillo de heterociclilo puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, morfolinilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, y tetrahidropirimidinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. A menos que se especifique de otro modo, los grupos heterociclilo bicíclicos incluyen, *por ejemplo*, radicales heterocíclicos insaturados fusionados a otro radical heterocíclico insaturado o anillo aromático o heteroarilo, tales como, por ejemplo, tetrahidronaftiridina, indolinona, dihidropirrolotriazol, imidazopirimidina, quinolinona, dioxaespirodecano. También se entenderá que cuando se especifique, los sustituyentes opcionales en un grupo heterociclilo pueden estar presentes en cualquier posición sustituible e incluyen, por ejemplo, la posición en la que se une el heterociclilo.

45 Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se pueden usar indistintamente, y significan un mamífero que necesita tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano que necesita tratamiento.

50 Algunos de los compuestos divulgados pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente porque contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa un par de moléculas que son imágenes especulares la una de la otra y no son superponibles. Los diastereoisómeros son estereoisómeros que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo "*" en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. Por lo tanto, "R*" y "S*" representan las configuraciones relativas de los sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto con cantidades equimolares de dos enantiómeros, en el que dichas mezclas no muestran actividad óptica, es decir, no rotan el plano de la luz polarizada.

65 "Isómero geométrico" significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, con un anillo de cicloalquilo, o con un sistema bicíclico puenteado. Los átomos

(distintos de H) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono pueden estar en una configuración E (los sustituyentes están en los lados opuestos del doble enlace carbono-carbono) o la configuración Z (los sustituyentes están orientados en el mismo lado). "R," "S," "S*," "R*," "E," "Z," "cis," y "trans," indican configuraciones relativas a la molécula central.

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse como enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o resolverse a partir de una mezcla enantioméricamente enriquecida. Las técnicas de resolución óptica convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par enantiomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formar la sal de la forma de ácido de cada enantiómero de un par enantiomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un éster o amida de cada uno de los enantiómeros de un par enantiomérico usando un ácido ópticamente puro, amina o alcohol (seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral), o resolver una mezcla enantiomérica de un material de partida o un producto final usando diversos métodos cromatográficos bien conocidos.

15 Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o se representa mediante una estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o un 99,9 % en peso puro con respecto a los demás estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se nombra o representa mediante una estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o un 99,9 % en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

20 Cuando un compuesto divulgado se nombra o se representa con una estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene al menos un centro quiral, debe entenderse que el nombre o la estructura incluye un enantiómero de compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su isómero óptico correspondiente.

30 Cuando un compuesto divulgado se nombra o se representa con una estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, debe entenderse que el nombre o la estructura incluye un diastereómero libre de otros diastereoisómeros, un par de diastereómeros libres de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereoisómeros en las que un diastereómero se enriquece con respecto al otro u otros diastereómeros, y mezclas de pares de diastereoisoméricos en los que un par diastereomérico se enriquece con respecto al otro u otros pares diastereoméricos.

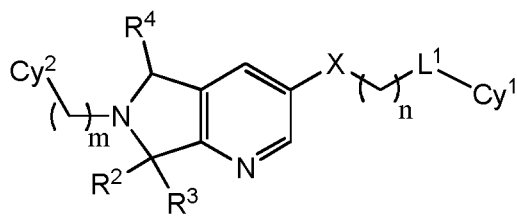
35 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las formas de sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

40 Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, n-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

45 Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, *por ejemplo*, el acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, carbonato, citrato, diclorhidrato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, malato, maleato, malonato, mesilato, nitrato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, y tosilato.

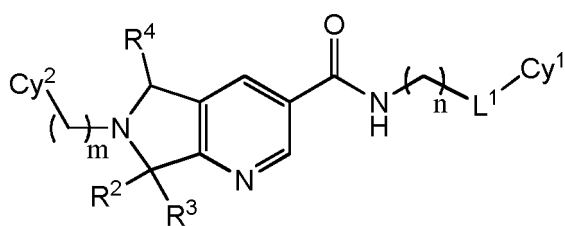
3. Descripción de compuestos a modo de ejemplo

50 En el presente documento se describe un compuesto de Fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables son como se han descrito anteriormente.

55 También como se describe en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) que es de la Fórmula (II):

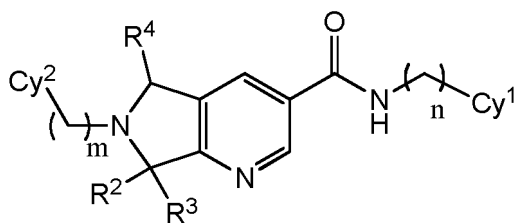


(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (II) son como se describen para la Fórmula (I).

5

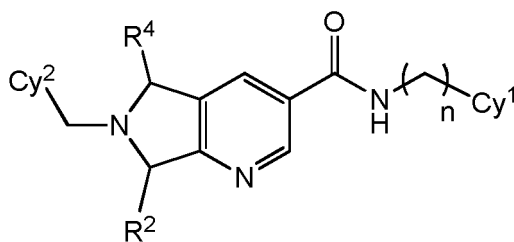
También como se describe en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) es de la Fórmula (III):



(III);

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (III) son como se describen para la Fórmula (I).

En una realización, la presente invención proporciona, el compuesto de Fórmula (I) es de la Fórmula (IV):

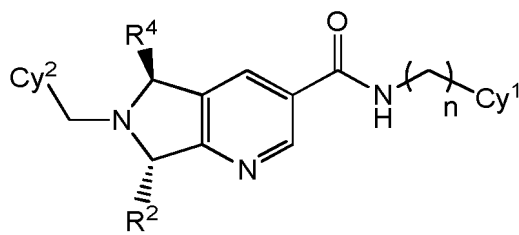


(IV);

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (IV) son como se describen para la Fórmula (I).

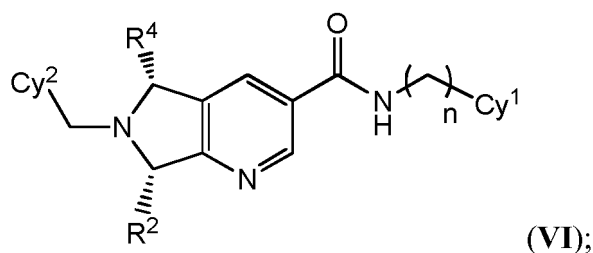
20 En una realización adicional, el compuesto de Fórmula (I) es de la Fórmula (V):



(V);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (V) son como se describen para la Fórmula (I).

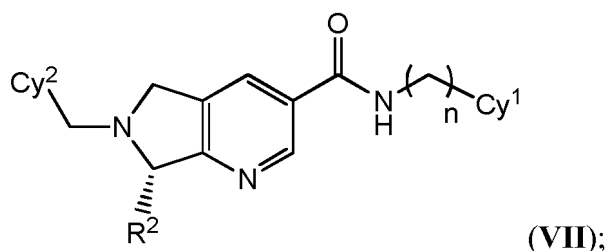
En una realización adicional, el compuesto de Fórmula (I) es de la Fórmula (VI):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (VI) son como se describen para la Fórmula (I).

5

En una realización adicional, el compuesto de Fórmula (I) es de la Fórmula (VII):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables en la Fórmula estructural (VII) son como se describen para la Fórmula (I).

Como se describe en el presente documento, cada uno de R^2 y R^3 en las Fórmulas (I) a (VII) es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o alquilo (C_1-C_3), en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I).

15

Como se describe en el presente documento, Cy^2 en las Fórmulas (I) a (VII) está presente y se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo monocíclico, y heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R^6 , en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) o las realizaciones anteriores.

20

En una realización más y las características descritas en el presente documento, Cy^2 en las Fórmulas (I) a (VII) es fenilo, pirimidinilo, ciclohexilo, o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R^6 , en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

25

En una realización más y las características descritas en el presente documento, Cy^1 en las Fórmulas (I) a (VII) es fenilo, piperidinilo, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopianilo, piridinilo, piperazinilo, azetidino, imidazolilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazolilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, o imidazo[1,2-a]pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R^5 , en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

30

En una realización más y las características descritas en el presente documento, Cy^1 en las Fórmulas (I) a (VII) es fenilo, piperidinilo, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopianilo, piridinilo, piperazinilo, azetidino, imidazolilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazolilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridinilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, o imidazo[1,2-a]pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R^5 , en las que al menos un R^5 es alquilsulfonilo (C_1-C_3) o alquilaminosulfonilo (C_1-C_3), y en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

35

Como se describe en el presente documento, R^2 en las Fórmulas (I) a (VII) es alquilo (C_1-C_3); n es 1 o 2; y Cy^1 es fenilo, piridinilo, o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R^5 , en las que al menos un R^5 es alquilsulfonilo (C_1-C_3) o alquilaminosulfonilo (C_1-C_3), y en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

40

Como se describe en el presente documento, Cy^2 en las Fórmulas (I) a (VII) es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R^6 , en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

45

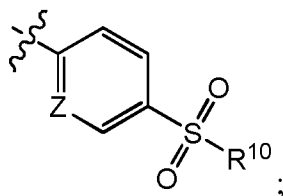
50 Como se describe en el presente documento, R^5 se selecciona de halo, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), ciano,

50

5 hidroxialquilo (C₁₋₃), alcoxycarbonilo (C₁₋₃), alquilsulfonilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₃), haloalcoxi (C₁₋₃), oxo, hidroxil, alquilcarbonilo (C₁₋₃), hidroxialquilcarbonilo (C₁₋₃), alquilhidroxycarbonilo (C₁₋₃), alquilaminosulfonilo (C₁₋₃), alquilaminocarbonilo (C₁₋₃), dialquilamino (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₆), alcoxycarbonilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₃)-heterociclico (C₄₋₆)]alquilo (C₁₋₃), y alquilhidroxil (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); y R⁶ se selecciona de halo, alquilo (C₁₋₃), haloalquilo (C₁₋₃), ciano, hidroxialquilo (C₁₋₃), alcoxycarbonilo (C₁₋₃), alquilsulfonilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₃), haloalcoxi (C₁₋₃), oxo, hidroxil, arilalcoxycarbonilo (C₁₋₃), alquilhidroxil (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃), heteroarilo, y alcoxycarbonilo (C₁₋₃), en los que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

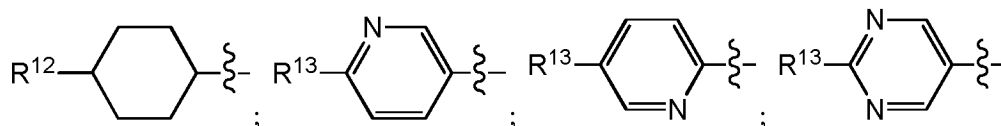
10 Como alternativa, R⁵ se selecciona de halo, alcoxi (C₁₋₃), hidroxil, alquilo (C₁₋₃), hidroxialquilo (C₁₋₃), haloalquilo (C₁₋₃), alcoxycarbonilo (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₃)-alcoxi (C₂₋₆), [alquil (C₁₋₃)-heterociclico (C₄₋₆)] alquilo (C₁₋₃), oxo, alquilcarbonilo (C₁₋₃), alquilaminosulfonilo (C₁₋₃), alquilsulfonilo (C₁₋₃), y ciano; y R⁶ se selecciona de haloalquilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₃), halo, ciano, alcoxycarbonilo (C₁₋₃), alquilhidroxil (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃), 2-metil-2H-tetrazolilo, hidroxialquilo (C₁₋₃), y haloalcoxi (C₁₋₃), en los que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y la octava, novena, décima, decimoprimera, decimosegunda, decimotercera o decimocuarta realización. En otra alternativa, R⁵ se selecciona de halo, ciano, alquilo (C₁₋₃), alquilaminosulfonilo (C₁₋₃), y alquilsulfonilo (C₁₋₃); y R⁶ se selecciona de haloalquilo (C₁₋₃), alcoxi (C₁₋₃), halo, ciano, alcoxycarbonilo (C₁₋₃), 2-metil-2H-tetrazolilo, y haloalcoxi (C₁₋₃), en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

20 En una realización más y las características descritas en el presente documento, Cy¹ en las Fórmulas (I) a (VII) es

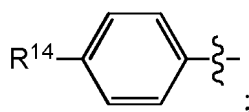


25 R¹⁰ es alquilo (C₁₋₃) o alquilamino (C₁₋₃); y Z es CH o N, en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

En una realización más y las características descritas en el presente documento, Cy² en las Fórmulas (I) a (VII) es



30 o

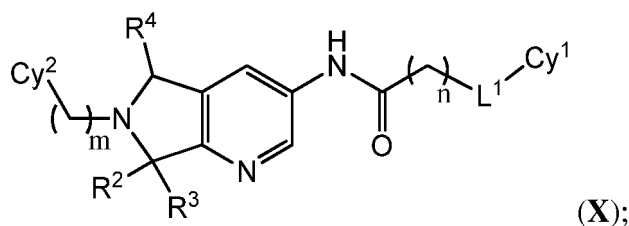


35 R¹² es alcoxycarbonilo (C₁₋₃), halo, dihalo, alcoxi (C₁₋₃), o haloalquilo (C₁₋₃); R¹³ es halo o haloalquilo (C₁₋₃); y R¹⁴ es halo, ciano, haloalquilo (C₁₋₃), haloalcoxi (C₁₋₃), o 2-metil-2H-tetrazolilo, en las que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

40 En una realización más y las características descritas en el presente documento, R¹² a R¹⁴ son cada uno CF₃, en los que el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

En una realización más y las características descritas en el presente documento, R² en las Fórmulas (I) a (VII) es isopropilo y el resto de las variables son como se describen en la Fórmula (I) y las realizaciones anteriores.

45 También como se describe en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) es de la Fórmula (X):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L¹ está ausente; Cy¹ es fenilo opcionalmente sustituido con SO₂alquilo (C₁-C₃) o SO₂alquilamino (C₁-C₃); n es 0 o 1; R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); cada uno de R² y R³ es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); m es 0 o 1; y Cy² es fenilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con haloalquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), halo, o CN.

Los ejemplos específicos de compuestos de la invención se proporcionan en los EJEMPLOS. Las sales farmacéuticamente aceptables, así como las formas neutras de estos compuestos, están incluidas en la invención.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente (por ejemplo, un ser humano) con un trastorno mediado por ROR γ que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto con cualquier compuesto descrito en el presente documento, o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Usos, Formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

La invención describe un método para tratar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) con un trastorno mediado por ROR γ usando una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto de Fórmula (I) en una composición proporcionada es de tal forma que es eficaz como agonista inverso o antagonista de ROR γ en una muestra biológica o en un sujeto. En determinadas realizaciones, una composición proporcionada se formula para su administración a un sujeto que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición proporcionada se formula para su administración oral a un sujeto.

El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los transportadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en

1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U. S. P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, a) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polvinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos proporcionados también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos única o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones inclusorias que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. El componente activo se premezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y/o colirios también se incluyen en el alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto

al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas en el presente documento pueden formularse para administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación se administran con alimento.

La cantidad de compuestos proporcionados que pueden combinarse con materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del paciente a tratar y del modo de administración particular.

Debe entenderse también que los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de varios factores, incluyendo la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico a cargo del tratamiento, y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. La cantidad de un compuesto proporcionado en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de ROR γ . Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunes mediados por ROR γ , que comprende administrar un compuesto o composición proporcionada. Más particularmente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento actúan como agonistas inversos o antagonistas de ROR γ .

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo, como se describe en este documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas, es decir, un tratamiento terapéutico. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la vista de antecedentes de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad), es decir, un tratamiento profiláctico. El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar la recaída.

Las enfermedades y afecciones tratables de acuerdo con los usos de la invención incluyen, pero sin limitación, enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunes mediados por ROR γ . Estas enfermedades y afecciones incluyen, por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto, esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmune, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), síndrome del intestino irritable (IBS), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatoesteatosis, inflamación asociada con el tejido adiposo, resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular relacionada con la edad, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, psoriasis, artritis psoriásica (PsA), asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSAS), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad de injerto contra huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmune de tipo I, síndrome poliendocrino autoinmune de tipo II, enfermedad celíaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis nasosinusal, y cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de colon.

También se incluyen enfermedades o trastornos que están implicados por la regulación del ritmo circadiano de los individuos e incluyen, por ejemplo, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastorno bipolar, autismo, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, y otros trastornos del sistema nervioso central (SNC) asociados con alteración del sueño y/o los ritmos circadianos.

En una realización, el compuesto para su uso de Fórmula (I) y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, está presente en una cantidad para tratar o mejorar una o más de las enfermedades y afecciones enumeradas anteriormente. En una realización alternativa, las enfermedades y afecciones tratadas o mejoradas por un compuesto de Fórmula (I) incluyen, por ejemplo, asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de

Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerodermia, psoriasis, artritis psoriásica (PsA), asma resistente a esteroides y artritis reumatoide en el paciente.

5 La invención se refiere además a una terapia de combinación para tratar o mejorar una enfermedad o un trastorno descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto representado por la Fórmula estructural I en combinación con uno o más agentes para tratar o mejorar enfermedades o trastornos inflamatorios, metabólicos y autoinmunes mediados por RORy. En algunas realizaciones, la terapia de combinación comprende administrar al menos un compuesto representado por la
 10 Fórmula estructural I en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades, incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto, esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmune, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), síndrome del intestino irritable (IBS), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatoesteatosis, inflamación asociada con el tejido adiposo, resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular relacionada con la edad, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, psoriasis, artritis psoriásica (PsA), asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, PTSD, trastorno bipolar, autismo, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, trastornos del SNC asociados con alteración del sueño y/o los ritmos circadianos, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSAS), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad de injerto contra huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmune de tipo I, síndrome poliendocrino autoinmune de tipo II, enfermedad celíaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis nasosinusal, y cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de colon.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con inmunoterapias para el
 30 tratamiento de una enfermedad o trastorno divulgado en el presente documento.

La terapia de combinación incluye, por ejemplo, la administración conjunta de un compuesto de la invención y uno o más agentes, la administración secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes diferentes, la administración de una composición que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes diferentes, o la administración simultánea de composiciones separadas que contienen un compuesto de la invención y uno o más agentes diferentes.

La invención proporciona además un método para tratar a un sujeto, tal como un ser humano, que padece uno de los trastornos o enfermedades que se han mencionado anteriormente.

40 La invención se refiere además al uso de compuestos proporcionados para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o la profilaxis y/o la mejora de las enfermedades y trastornos mencionados en el presente documento.

Los compuestos o composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos proporcionados se formulan preferiblemente en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente divulgación la decidirá el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance de un buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, género y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

60 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta divulgación pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, pomadas, o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso

corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

La expresión "muestra biológica", como se utiliza en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos, material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo, y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La cantidad de tanto un compuesto proporcionado como un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto proporcionado pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será inferior del necesario en una monoterapia usando solamente dicho agente terapéutico.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta divulgación será no mayor de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo.

Ejemplos

Como se representa gráficamente en los ejemplos siguientes, en determinadas realizaciones ilustrativas, los compuestos se preparan con de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se entenderá que, aunque los métodos generales representan la síntesis de algunos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos de la persona normalmente experta en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. Muchas de las reacciones también pueden realizarse en condiciones de microondas (MO) o utilizando calentamiento convencional o utilizando otras tecnologías tales como reactivos/secuestrantes en fase sólida, o química de flujo. En estas reacciones, también es posible aprovechar las variantes que son conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. Adicionalmente, otros métodos para preparar compuestos de la invención pueden ser fácilmente evidentes para un experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los casos en que los intermedios sintéticos y los productos finales contienen grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico, que pueden interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del intermedio. Los métodos para la selección, introducción y posterior eliminación de grupos protectores se conocen bien por los expertos en la técnica. En el análisis a continuación, las variables tienen los significados indicados anteriormente, a menos que se indique de otro modo. Las abreviaturas utilizadas en estos detalles experimentales se enumeran a continuación, y un experto en la técnica de la síntesis debe conocer otras adicionales. Además, se pueden consultar las siguientes referencias para los métodos de síntesis adecuados descritos en marzo, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1991, y Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 4ª edición, VCH publishers Inc., 1989.

Generalmente, los reactivos en los esquemas de reacción se usan en cantidades equimolares; sin embargo, en ciertos casos, puede ser deseable usar un exceso de un reactivo para completar una reacción. Este es especialmente el caso cuando el exceso de reactivo puede eliminarse fácilmente por evaporación o extracción. Las bases empleadas para neutralizar el HCl en las mezclas de reacción se usan generalmente en exceso de leve a sustancial (1,05 - 5 equivalentes).

Cuando se presentan los datos de RMN, los espectros se obtuvieron en un Varian 400 (400 MHz) o 300 (300 MHz) y se informaron como ppm campo abajo del tetrametilsilano con un número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento indicadas entre paréntesis junto con referencia a un disolvente deuterado.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en los que se pueden emplear las siguientes abreviaturas.

Abreviatura	Significado
ACN, MeCN, CH ₃ CN	acetonitrilo

(continuación)

Abreviatura	Significado
AIBN	azobisisobutironitrilo
ac.	acuoso
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo o <i>t</i> -butoxicarbonilo
salmuera	NaCl acuoso saturado
Cbz	benciloxicarbonilo
CeCl ₃	cloruro cérico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CuI	yoduro cuproso
DCM o CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
DIEA	diisopropil etil amina
DMF	dimetilformamida
DMS/Me ₂ S	sulfuro de dimetilo
DMSO	dimetil sulfóxido
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtI	yoduro de etilo
Et	etilo
Et ₂ O	éter etílico
Et ₃ SiH	trietilsilano
Et ₃ N	trietilamina
EtOAc, AE, AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
FeCl ₃	cloruro férrico
h, hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O	agua
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>i</i> -BuOCOCI	cloruro de iso-butoxicarbonilo
ICI	cloruro de yodo
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDA	diiisopropilamida de litio
LiCl	cloruro de litio
LiOH	hidróxido de litio

(continuación)

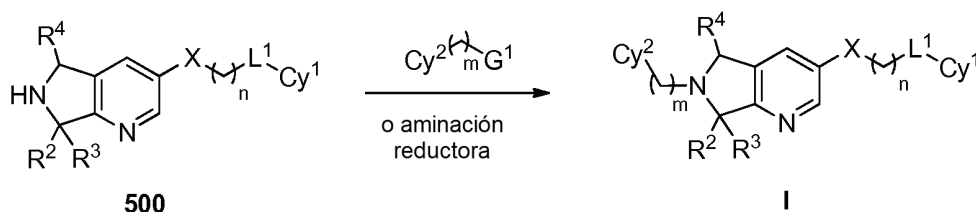
Abreviatura	Significado
MCPBA, <i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	metanol
Mel	yoduro de metilo
Me	metilo
mg	miligramo
MgSO ₄	sulfato de magnesio (anhidro)
min	minuto o minutos
ml	mililitros
mmol	milimoles
pf., p.f.	punto de fusión
MS	espectrometría de masas
MO, uondas	microondas
NaBH ₄	borohidruro sódico
NaBH ₃ CN	cianoborohidruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
NaOMe	metóxido de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato sódico
Na ₂ S ₂ O ₅	ditionato sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
(NH ₄) ₂ CO ₃	carbonato de amonio
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaH	hidruro sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
NMM	<i>N</i> -metil-morfolina
NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidin-2-ona
OTf	trifluorometanosulfonato
OTs	tosilato
PdCl ₂ dppf	[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (ii)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PE	éter de petróleo
ta	temperatura ambiente

(continuación)

Abreviatura	Significado
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido potásico
<i>t</i> -BuLi	<i>terc</i> butil litio
<i>t</i> -BuOOH	peróxido de <i>terc</i> butilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Ti(OEt) ₄	tetraetóxido de titanio
Zn	cinc
Zn(CN) ₂	cianuro de cinc

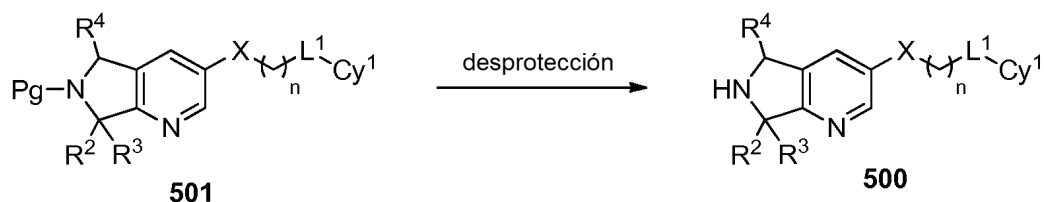
Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (500) con un haluro de alquilo o arilo, de acuerdo con el Esquema de reacción 1, una reacción que se realiza en un disolvente aprótico polar, tales como, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, tales como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina o carbonato potásico. Como alternativa, los compuestos finales de acuerdo con la Fórmula (I), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (500) con un aldehído o cetona, de acuerdo con el Esquema de reacción 1, siguiendo un procedimiento de aminación reductora conocido en la técnica, en el disolvente típico, tales como, por ejemplo, dicloroetano, diclorometano, o metanol; en presencia de un reactivo reductor adecuado, tales como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico. En el Esquema de reacción 1, todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y G¹ es un grupo saliente, tales como, por ejemplo, bromuro, cloruro, mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenosulfonato), o yoduro.

Esquema 1.



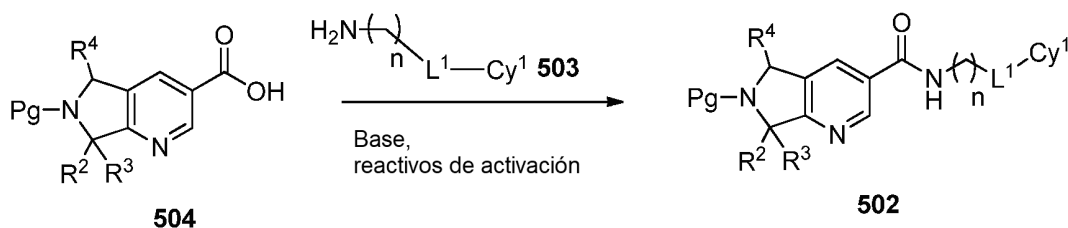
El compuesto intermedio de Fórmula (500) puede prepararse desprotegiendo un compuesto intermedio de Fórmula (501), en la que Pg es un grupo protector de nitrógeno adecuado (Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1991), por ejemplo, Pg = *terc*-butoxicarbonilo, eliminado con ácido trifluoroacético de acuerdo con el Esquema 2. En el Esquema de reacción 2, todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Esquema 2.



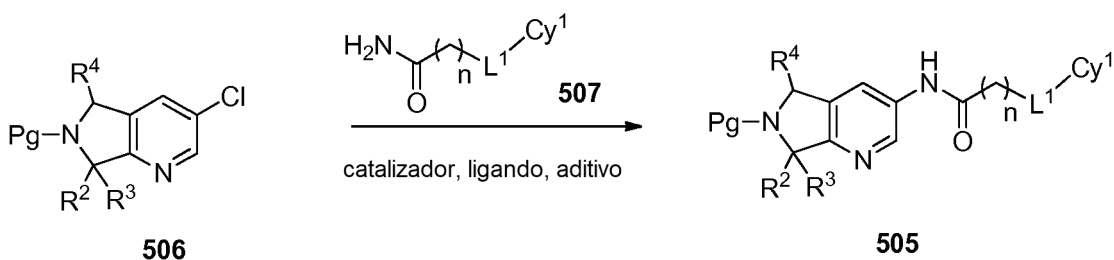
5 El compuesto intermedio de Fórmula (502), en la que X es C(=O)NH, puede prepararse a partir de un ácido carboxílico (504) y una amina (503), de acuerdo con el Esquema 3. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 60 °C.

10 **Esquema 3.**



15 El compuesto intermedio de Fórmula (505), en la que X es NHC=O, puede prepararse a partir de un compuesto intermedio de Fórmula (506) y una amida (507), de acuerdo con el Esquema 4. La reacción se realiza en presencia de un catalizador, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃), en un disolvente orgánico, por ejemplo, dioxano o *tert*-butanol, en presencia de un aditivo, por ejemplo, fosfato de potasio, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 80 a 150 °C.

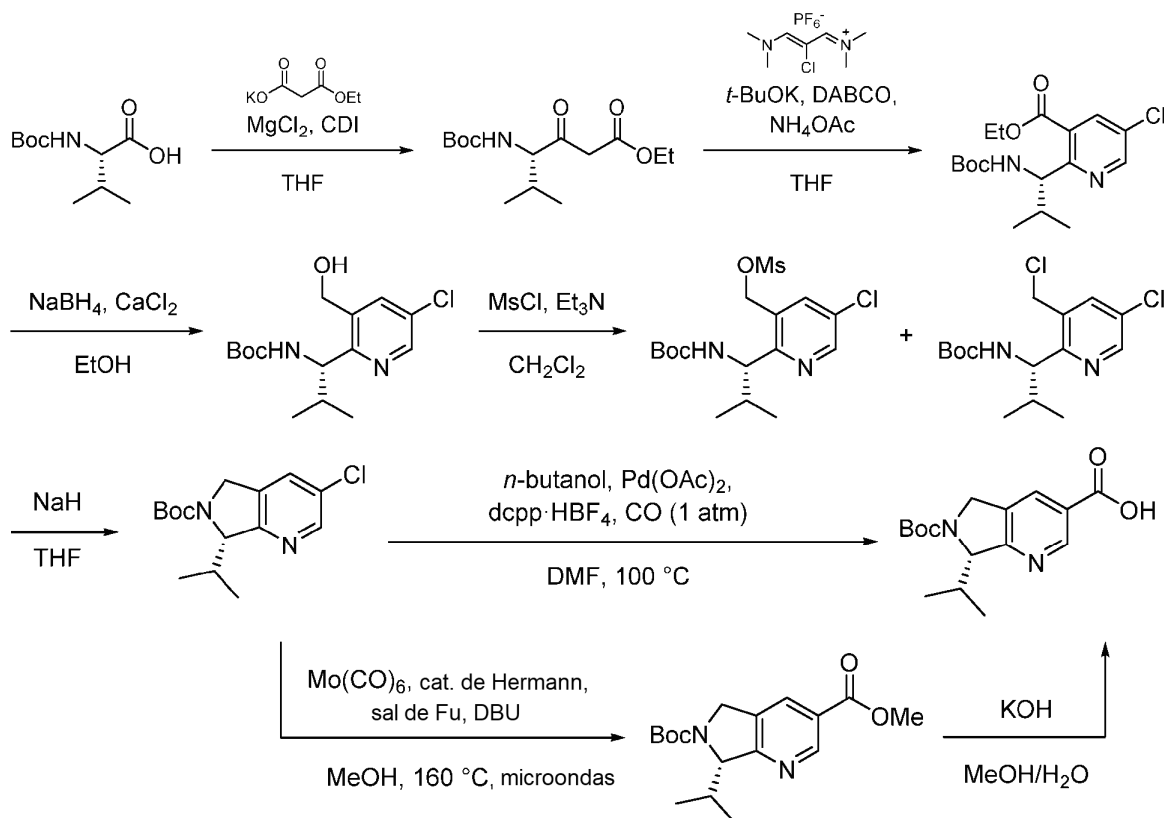
20 **Esquema 4.**



PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

25 Como ejemplo representativo, el compuesto intermedio de Fórmula (504) en la que R⁴ es H, R² es isopropilo, R³ es H y Pg es *tert*-butoxicarbonilo, puede prepararse siguiendo las etapas de reacción mostradas en el Esquema 5. Un compuesto intermedio de Fórmula (504) con las variables R⁴, R² y R³ puede prepararse fácilmente de acuerdo con el Esquema 5, o modificaciones del mismo, usando materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles.

30 **Esquema 5.**



5 A una solución agitada del compuesto Boc-Val-OH (3,11 g, 14,3 mmol) en THF (40 ml) a ta se le añadió 1,1'-
 carbonildiimidazol (3,48 g, 21,5 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, después se añadieron sucesivamente
 cloruro de magnesio (1,36 g, 14,3 mmol) y malonato de etil potasio (2,44 g, 14,3 mmol). Después, la mezcla se
 calentó a 50 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta y se inactivó con HCl 1 N (100 ml). La fase acuosa
 se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), después la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La capa
 orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
 10 cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar (S)-4-((*tert*-
 butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (3,53 g, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite de color
 amarillo. t_R de LC-MS = 0,91 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 288,3 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃,
 400 MHz): δ 5,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 4,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,27-
 2,17 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

15 A una mezcla de (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (9,68 g, 33,7 mmol) del anterior
 en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió *tert*-butóxido potásico (3,78 g, 35,4 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó
 durante 45 min, momento en el que se añadieron sucesivamente 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (3,78 g, 33,7 mmol) y
 hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-bis(dimetilamino)trimetinio (15,5 g, 50,5 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C y se
 agitó durante 3 h, momento en el que se añadió acetato amónico (5,19 g, 67,4 mmol). Después, la mezcla se calentó
 a reflujo y se agitó durante 15 h. Después, se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se cargó seco
 20 sobre una columna de gel de sílice y se purificó (eluyendo con EtOAc al 5 % en hexanos, gradiente al 15 %) para
 producir 6,09 g de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo (51 %). t_R de LC-MS =
 1,14 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 357,3 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,61 (d, J = 2,4 Hz,
 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 5,2 Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,42 (c, J = 7,2 Hz, 2H),
 25 2,08-2,00 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

A una solución agitada de (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo (6,09 g,
 17,1 mmol) a 0 °C en EtOH (70 ml) se le añadió borohidruro sódico (1,30 g, 34,1 mmol). Se añadió en porciones
 cloruro de calcio (1,89 g, 17,1 mmol) mientras se mantuvo la temperatura entre 0 °C y 5 °C. La mezcla resultante se
 agitó a 0 °C durante 90 min, después se inactivó lentamente a 0 °C con una solución acuosa saturada de cloruro de
 amonio (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), después la capa orgánica combinada se lavó
 con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El (S)-1-(5-cloro-3-
 30 (hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación
 alguna. t_R de LC-MS = 0,94 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 315,3 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz):
 δ 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,54 (t,
 35 J = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,0 Hz, 12,4 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,10

(d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

A una solución de (S)-(1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *terc-butilo* (5,33 g, 16,9 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) a 0 °C se le añadieron trietilamina (3,54 ml, 25,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,44 ml, 18,6 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 3 h, momento en el que se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto (una mezcla 3:1 de metanosulfonato de (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo y (S)-(1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *terc-butilo*) se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna. t_R de LC-MS = 1,01 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 393,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). Datos de caracterización de una muestra purificada de metanosulfonato de (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo.

A una solución de metanosulfonato de (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo y (S)-(1-(5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *terc-butilo* (mezcla 3:1, 6,39 g, 16,9 mmol) en THF (75 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 811 mg, 20,3 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 15 h, momento en el que se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5 % en hexanos, gradiente al 10 %) para dar (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc-butilo* (4,31 g, rendimiento del 85 % en 3 etapas) en forma de un aceite de color amarillo. t_R de LC-MS = 1,12 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 297,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, mezcla de rotámetros): δ 8,43 (s, 1H), 7,56 (s, 0,6H), 7,50 (s, 0,4H), 4,96 (s, 0,4H), 4,87 (s, 0,6H), 4,86 (d, $J = 16,0$ Hz, 0,6H), 4,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,4H), 4,52 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,4H), 4,49 (d, $J = 15,2$ Hz, 0,6H), 2,60-2,51 (m, 0,4H), 2,40-2,36 (m, 0,6H), 1,49 (s, 9H), 1,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,2H), 0,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,8H), 0,78 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8H), 0,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H).

Carbonato potásico (758 mg, 5,49 mmol) y tamices moleculares 4 Å (250 mg) se pusieron en un matraz de fondo redondo de 50 ml que después se secó a la llama. En el matraz se añadieron acetato de paladio (II) (32,8 mg, 146 μmol) y bis (tetrafluoroborato) de 1,3-bis(diciclohexilfosfonio)propano (179 mg, 292 μmol), que después se selló con un tapón. Se disolvió (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc-butilo* (1,09 g, 3,66 mmol) en DMF (12 ml) y se añadió al matraz, seguido de 1-butanol (3,34 ml, 36,6 mmol). Después, el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con CO tres veces, con el momento final en un globo de 1 atm de CO. El matraz se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se inactivó con NaOH 1 N (25 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, momento en el que se añadió acetato de isopropilo (50 ml). Las fases se separaron, después la fase orgánica se extrajo con NaOH 1 N (2 x 50 ml), después la capa acuosa combinada se acidificó a pH = 2 con HCl concentrado. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), después la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo ácido (S)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna.

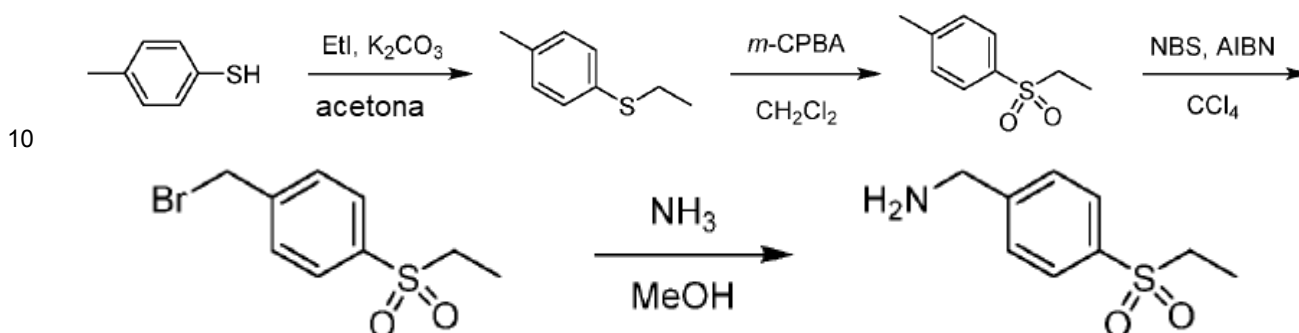
Procedimiento de dos etapas alternativo para ácido (S)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico: A una solución de (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc-butilo* (158 mg, 532 μmol) en MeOH (2,5 ml) en un vial para microondas se le añadieron molibdeno hexacarbonilo (155 mg, 587 μmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (279 μl , 1,86 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 15 min, momento en el que se añadieron trans-bis(acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)benzil]dipaladio (II) (25,0 mg, 26,6 μmol) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (30,9 mg, 107 μmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 160 °C durante 20 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró a través de Celite con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos, gradiente al 25 %) para proporcionar 70,7 mg de (S)-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-(*terc*-butil) 3-metilo (rendimiento del 41 %). t_R de LC-MS = 1,04 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 321,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, mezcla de rotámetros): δ 9,10 (s, 1H), 8,17 (s, 0,6H), 8,13 (s, 0,4H), 5,05 (s, 0,4H), 4,95 (s, 0,6H), 4,90 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,6H), 4,79 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,4H), 4,58 (d, $J = 11,2$ Hz, 0,4H), 4,54 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,6H), 3,96 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 0,4H), 2,45-2,38 (m, 0,6H), 1,52 (s, 9H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H), 0,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,8H), 0,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8H), 0,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H).

A una solución de (S)-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-(*terc*-butil) 3-metilo (70,7 mg, 221 μmol) en MeOH se le añadió hidróxido potásico (solución 5,9 M en H_2O , 187 μl , 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h, momento en el que se enfrió a ta y se repartió entre éter dietílico (25 ml) y NaOH 1 N (25 ml). La fase orgánica se extrajo con NaOH 1 N (2 x 25 ml), después la capa acuosa combinada se acidificó a pH = 2 con HCl concentrado. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), después la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo ácido (S)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico en bruto se usó en la siguiente

etapa sin purificación alguna. t_R de LC-MS = 0,93 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 307,4 $[M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz, mezcla de rotámeros): δ 9,19 (s, 1H), 8,23 (s, 0,6H), 8,19 (s, 0,4H), 5,09 (s, 0,4H), 4,99 (s, 0,6H), 4,94 (d, $J = 15,6$ Hz, 0,6H), 4,82 (d, $J = 14,4$ Hz, 0,4H), 4,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,4H), 4,57 (d, $J = 16,0$ Hz, 0,6H), 2,65-2,57 (m, 0,4H), 2,49-2,41 (m, 0,6H), 1,53 (s, 9H), 1,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,2H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8H), 0,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,8H), 0,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,2H).

Se preparó (4-(etilsulfonil)fenil)metanamina siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 6.

Esquema 6.



15 A una mezcla de 4-metilbencenotiol (100 g, 0,8 mol) en acetona (1 l) se le añadieron yodoetano (190 g, 1,2 mol) y carbonato potásico (220 g, 1,6 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar etil(p-tolil)sulfano en bruto (120 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 A una solución de etil(p-tolil)sulfano en bruto (35 g, 0,23 mol) en CH_2Cl_2 (1,5 l) se le añadió ácido m-cloroperoxisulfónico (101 g, 0,59 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla se filtró. Al filtrado se le añadió a Na_2SO_3 acuoso saturado (500 ml) y después se agitó durante 0,5 h. Después del reparto, la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(etilsulfonil)-4-metilbenceno en bruto (42,3 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 A una solución de 1-(etilsulfonil)-4-metilbenceno (5 g, 25,7 mmol) en CCl_4 (30 ml) se le añadieron N-bromosuccinimida (5,54 g, 30,8 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,46 g, 2,57 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 40 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(bromometil)-4-(etilsulfonil)benzene en bruto (6,62 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

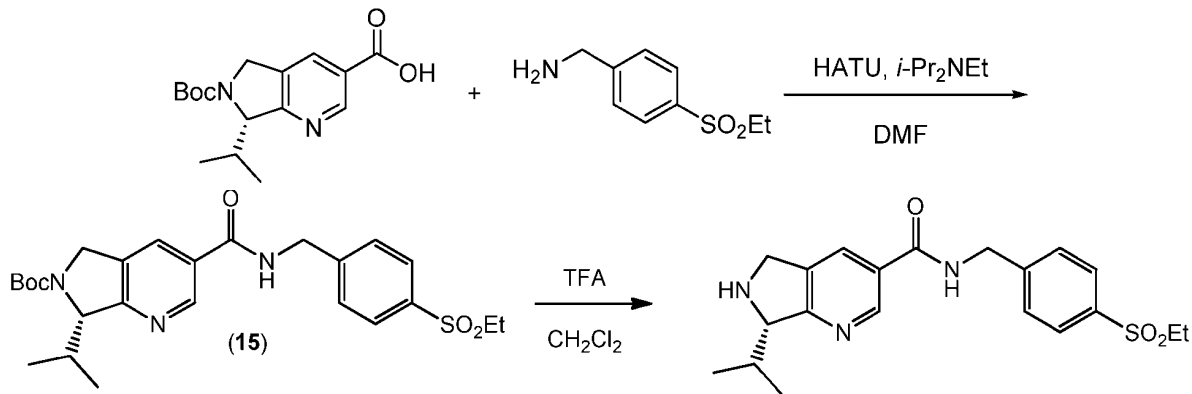
35 A una solución de 1-(bromometil)-4-(etilsulfonil)benzene (6,62 g, 25,2 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió una solución acuosa al 28 % de hidróxido de amonio (30 ml). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por separación por HPLC básica para proporcionar (4-(etilsulfonil)fenil)metanamina (1,5 g, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. t_R de LC-MS = 1,747 min en 0-30CD_3 min de cromatografía (Durashell C18, 2,1*30 mm, 3 μ m), MS (ESI) m/z 200,0 $[M + H]^+$ y 399,0 $[2M + H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,10 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). Método de HPLC preparativa básica fase móvil A: agua con una solución al 0,05 % de $NH_3 \cdot H_2O$; fase móvil B: MeCN; caudal: 30 ml/min; detección: UV 220 nm/254 nm; columna: Synergi 200 mm x 25 mm x 5 μ m; temperatura de la columna: 30 °C

Tiempo en min	% de A	% de B
0,0	63	37
8,0	33	67
8,10	0	100
10,0	0	100
10,1	70	30
12	70	30

Se preparó (S)-N-(4-(etilsulfonil)fenil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida siguiendo la ruta

de síntesis mostrada en el Esquema 7.

Esquema 7.



5

A una solución de ácido (*S*)-6-(*tert*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico (83,3 mg, 281 μ mol) y (4-(etilsulfonil)fenil)metanamina (67,1 mg, 337 μ mol) en DMF (2 ml) a ta se le añadieron HATU (160 mg, 421 μ mol) y diisopropiletilamina (97,8 μ l, 561 μ mol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h, momento en el que se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml). Se añadió EtOAc (25 ml), después las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50 % en hexanos, gradiente al 100 %) para proporcionar 98,0 mg de (*S*)-3-((4-(etilsulfonil)bencil)carbamoyl)-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo, (**15**), (77 %). t_R de LC-MS = 0,92 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 488,5 [M + H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, mezcla de rotámeros): δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56-2,42 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,74 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H).

10

15

20

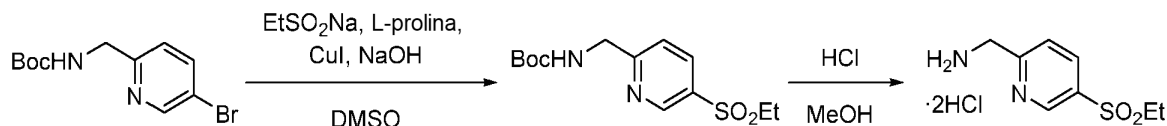
A una solución de (*S*)-3-((4-(etilsulfonil)bencil)carbamoyl)-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (98,0 mg, 201 μ mol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a ta se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La solución se agitó durante 30 min, después se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se calentó a ta, después se añadieron NaOH 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 25 ml), después la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La (*S*)-*N*-(4-(etilsulfonil)bencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna. t_R de LC-MS = 0,49 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 388,4 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,06 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

25

30

Se preparó (5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metanamina siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 8.

Esquema 8.



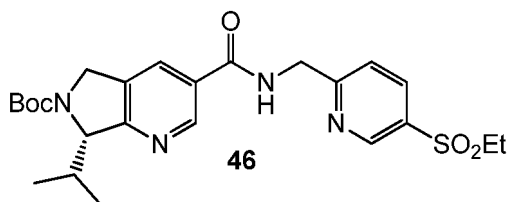
35

En un matraz secado a la llama equipado con una barra de agitación se añadieron ((5-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (2,92 g, 10,2 mmol), sal sódica del ácido etanosulfínico (2,36 g, 20,3 mmol), L-prolina (234 mg, 2,03 mmol), yoduro de cobre (I) (194 mg, 1,02 mmol) e hidróxido sódico (81,3 mg, 2,03 mmol). El matraz se purgó con N₂, después se añadió DMSO (35 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 15 h. Después, el matraz se enfrió a ta y la mezcla se repartió entre EtOAc (150 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 35 % en hexanos, gradiente al 60 %) para proporcionar 1,81 g ((5-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (59 %). t_R de LC-MS = 0,74 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 301,4 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,02 (dd, J = 0,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 0,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,49 (s ancho, 1H), 4,55 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

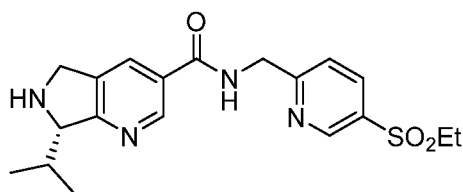
40

45

A una solución de ((5-bromopiridin-2-il)metil)carbamoato de *tert*-butilo (1,81 g, 6,03 mmol) en MeOH (40 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (4,30 ml, 60,3 mmol) durante 5 min. La solución se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir 1,64 g de bisclorhidrato de (5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metanamina (-100 %). t_R de LC-MS = 0,25 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 201,2 [M + H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,31 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



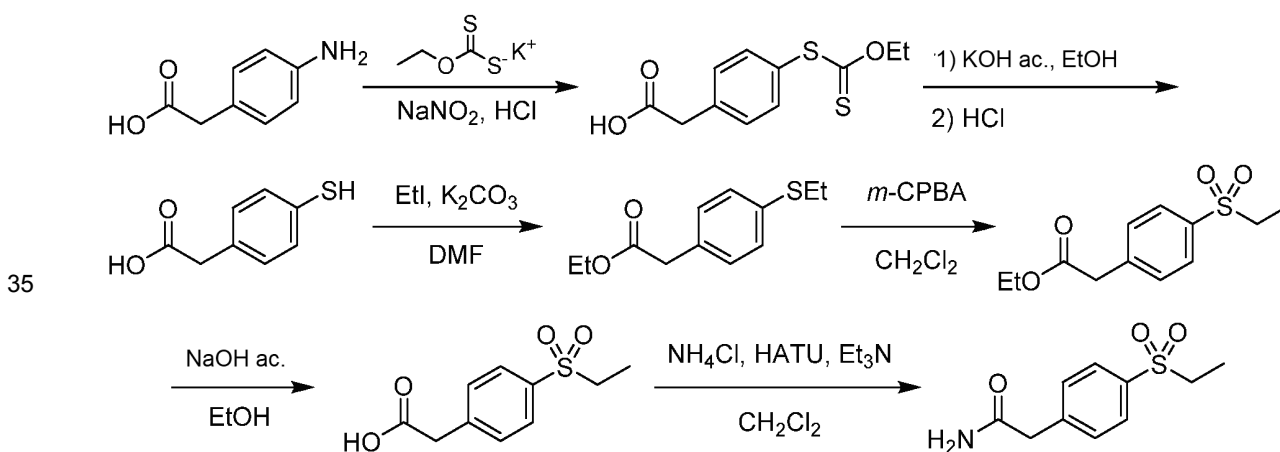
(S)-3-(((5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metil)carbamoil)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b] piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (**46**): El procedimiento fue el mismo que para (S)-3-(((4-(etilsulfonyl)encil)carbamoil)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo, usando (5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metanamina como material de partida. t_R de LC-MS = 0,86 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 489,4 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, mezcla de rotámeros): δ 9,06 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 4,80 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,17 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,63-2,54 (m, 0,5H), 2,48-2,39 (m, 0,5H), 1,52 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,73 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H).



(S)-N-(((5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida: El procedimiento fue el mismo que para (S)-N-(4-(etilsulfonyl)encil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida, usando (S)-3-(((5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metil)carbamoil)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida. t_R de LC-MS = 0,48 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 389,3 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,06 (dd, J = 0,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,93 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,89 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,35 (dd, J = 1,2 Hz, 4,0 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,17 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Se preparó 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 9.

Esquema 9.



Una solución de nitrito sódico (18,4 g, 0,267 mol) en agua (133 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de ácido

2-(4-aminofenil)acético (40,3 g, 0,267 mol) en agua (133 ml) y HCl conc. (54 ml, 0,65 mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 min. Después, la solución de la sal diazonio fría se añadió gota a gota a una mezcla de etil xantano potásico (49,3 g, 0,31 mol), agua (80 ml) y una solución acuosa de carbonato sódico (200 ml, 2 M) a ta. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a 45 °C y se agitó a esta temperatura hasta que se detuvo el desprendimiento de gas (de aproximadamente 3 h hasta durante una noche). La mezcla se enfrió a ta y se ajustó a pH = 1 con HCl conc. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(4-((etoxicarbonotioil)tio)fenil)acético en bruto (50 g, 73 %) en forma de un líquido de color rojo oscuro, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (purificado por pre-TLC, CDCl₃ 300 MHz): δ 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,54 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

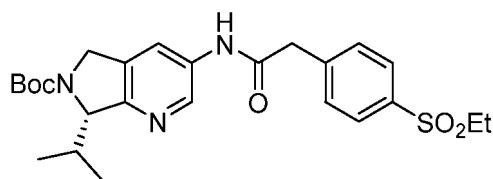
A una solución de ácido 2-(4-((etoxicarbonotioil)tio)fenil)acético (50,0 g, en bruto, 0,195 mol) en EtOH (180 ml) se le añadió una solución de KOH (40,5 g, 0,724 mol) en agua (180 ml). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el EtOH. La fase acuosa se ajustó a pH = 1~2 con HCl conc. Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(4-mercaptofenil)acético en bruto (32,0 g, 98 %) en forma de un sólido de color gris, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (purificado por pre-TLC, CD₃OD, 400 MHz): δ 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H).

A una solución de ácido 2-(4-mercaptofenil)acético (32 g, en bruto, 0,19 mol) en DMF seca (300 ml) se le añadieron carbonato potásico (105 g, 0,76 mol) y yodoetano (118 g, 0,76 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadieron acetato de etilo (800 ml) y agua (600 ml) a la mezcla. Después del reparto, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 800 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 30:1 de éter de petróleo:acetato de etilo) para dar 2-(4-(etiltio)fenil)acetato de etilo (15,3 g, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo. *t_R* de LC-MS = 0,881 min en 5-95AB_1,5 min de cromatografía (Welch Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 um), MS (ESI) *m/z* 224,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,89 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,67 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,07-0,97 (m, 6H).

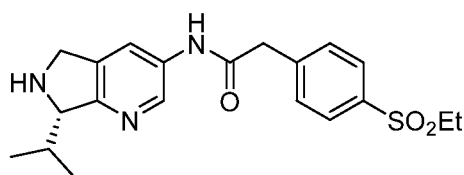
A una solución de 2-(4-(etiltio)fenil)acetato de etilo (7,8 g, 35 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió en porciones ácido *m*-cloroperoxibenzoico (21 g, 123 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se filtró. Se añadió CH₂Cl₂ (200 ml) al filtrado y después la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (200 ml). Después del reparto, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (200 ml) y después una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (300 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 15 % en éter de petróleo, gradiente al 25 %) para proporcionar 2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetato de etilo (7,0 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. *t_R* de LC-MS = 0,807 min en 5-95AB_2 min de cromatografía (Welch Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 um), MS (ESI) *m/z* 256,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,18 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,11 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,30-1,25 (m, 6H).

A una solución de 2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetato de etilo (10,0 g, 39 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió una solución de NaOH (5,7 g, 142,5 mmol) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El EtOH se retiró a presión reducida. La capa acuosa se ajustó a pH = 1 con HCl ac. 6 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado ácido 2-(4-(etilsulfonil)fenil)acético (7,3 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. *t_R* de LC-MS = 0,573 min en 5-95AB_1,5 min de cromatografía (Welch Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 um), MS (ESI) *m/z* 228,8 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): δ 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,12 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

A una mezcla de ácido 2-(4-(etilsulfonil)fenil)acético (3 g, 13,2 mmol), Et₃N (4,0 g, 39,6 mmol) y HATU (5,93 g, 15,6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (100 ml) se le añadió NH₄Cl (1,54 g, 26,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua (3 x 80 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50 % en éter de petróleo, gradiente al 100 %) para proporcionar 2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamida en bruto. El producto en bruto se añadió a éter de petróleo/acetato de etilo (20 ml, 1/1), y después la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó al vacío para dar 2-(4-(etilsulfonil)fenil)acetamida (1,5 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. *t_R* de LC-MS = 0,900 min en 0-30AB_2 min de cromatografía (Welch Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 um), MS (ESI) *m/z* 269,0 [M + H + CH₃CN]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (s ancho, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (s ancho, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,25 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).



(S)-3-(2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamido)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo: En un vial secado a la llama equipado con una barra de agitación se añadieron (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (74,7 mg, 252 μ mol), 2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamida (68,6 mg, 302 μ mol) y fosfato potásico (64,1 mg, 302 μ mol). Se añadió *terc*-butanol (1,5 ml), después la mezcla se desgasificó con N₂ durante 15 min. Se añadieron a la mezcla tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (2,3 mg, 252 nmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-*l*-propil-1, 1'-bifenilo (4,9 mg, 10,1 μ mol), después el vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, después se repartió entre EtOAc (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos, gradiente al 100 %) para proporcionar 70,2 mg de (S)-3-(2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamido)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (57 %). t_R de LC-MS = 0,90 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 488,5 [M + H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, mezcla de rotámeros): δ 8,58 (s, 0,5H), 8,54 (s, 0,5H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 0,77 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 0,73 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H).

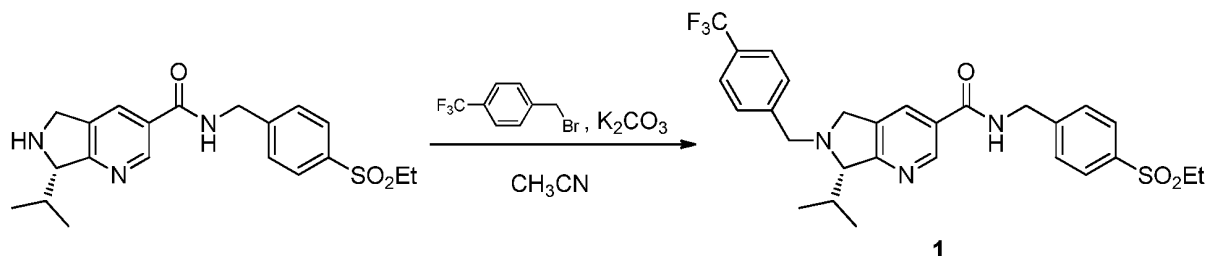


(S)-2-(4-(etilsulfonyl)fenil)-N-(7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida: El procedimiento fue el mismo que para (S)-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida, usando (S)-3-(2-(4-(etilsulfonyl)fenil)acetamido)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida. t_R de LC-MS = 0,50 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 388,3 [M + H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de Fórmula (I) se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos a continuación.

Procedimiento general A: (S)-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (1).

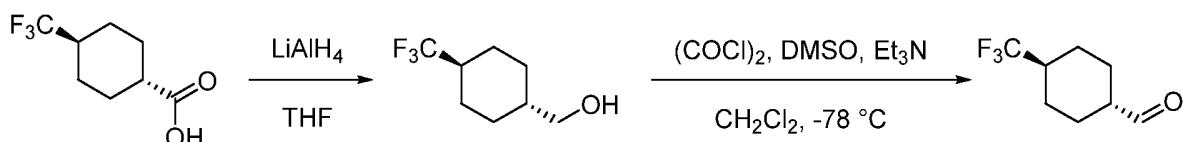


(S)-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (11,3 mg, 29,2 μ mol), bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (10,5 mg, 43,9 μ mol) y carbonato potásico (8,1 mg, 58,6 μ mol) se agitaron juntos en CH₃CN (1 ml) a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50 % en hexanos, gradiente al 100 %), después se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para producir 5,2 mg de la sal HCl de (S)-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (1, 31 %). LC-MS m/z 546,5 [M + H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H),

7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,03 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,42-2,29 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Trans-4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carbaldehído (se preparó siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 10).

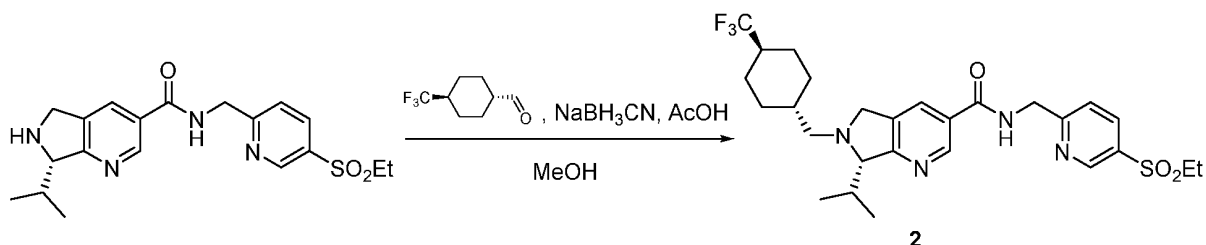
Esquema 10.



A una solución de ácido *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico (789 mg, 4,02 mmol) en THF (12 ml) a ta se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 4,02 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. Después, se enfrió a 0 °C y se inactivó sucesivamente con agua (152 μ l), hidróxido sódico acuoso al 15 % (152 μ l), y agua (456 μ l). Después, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El (*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanol líquido en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna y sin ponerse a alto vacío debido a su volatilidad.

A una solución de cloruro de oxalilo (6,2 ml, 87,4 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (300 ml) se le añadió gota a gota DMSO (12,5 ml, 0,17 mol) a -78 °C en una atmósfera de N_2 . Después de la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de (*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metanol (5,3 g, 29,1 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna por debajo de -65 °C. Después de agitarse durante 30 min, se añadió gota a gota lentamente una solución de Et_3N (40,5 ml, 0,29 mol) en CH_2Cl_2 (60 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, y se calentó a ta durante una noche. La mezcla se lavó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyendo con EtOAc al 15 % en éter de petróleo) para dar *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carbaldehído (4,6 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Procedimiento general B: (*S*)-*N*-((5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (**2**).



A una solución de (*S*)-*N*-((5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (3,6 g, 9,25 mmol), *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carbaldehído (3,3 g, 18,5 mmol) en MeOH anhidro (100 ml) se le añadió gota a gota ácido acético hasta que el pH estuvo entre 6 y 7. Se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (1,7 g, 27,75 mmol) a ta. La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 h. Tras completarse, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), después la fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 50 % en hexanos, gradiente al 100 %), después se purificó adicionalmente por una columna quiral usando las siguientes condiciones: instrumento: Berger MultiGram™ SFC, Mettler Toledo Co, Ltd; columna: AD 300 mm x 50 mm, 10 μ m; fase móvil: A: CO_2 supercrítico, B: /PrOH (dietilamina al 0,05 %), A:B = 60:40 a 200 ml/min; temp. de columna: 38 °C; presión de la boquilla: 100 bar; temp. de la boquilla: 60 °C; temp. del evaporador: 20 °C; temp. del cortador: 25 °C; longitud de onda: 220 nm. El isómero SFC $t_R = 2,28$ min en 12 min de cromatografía se aisló como el isómero principal, que después se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para dar (*S*)-*N*-((5-(etilsulfonyl)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6-((*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (**2**, sal HCl) en forma de un sólido de color amarillo claro. t_R de LC-MS = 0,69 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 553,1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 9,12 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,89-4,87 (m, 2H), 4,73 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 3H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 6H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). Método de HPLC preparativa de HCl fase móvil A: agua con HCl al 0,05 %; fase móvil B: CH_3CN ; caudal: 80 ml/min; detección: UV 220 nm/254 nm; columna:

Phenomenex Gemini C18 (250 mm x 50 mm x 5 µm); temperatura de la columna: 30 °C.

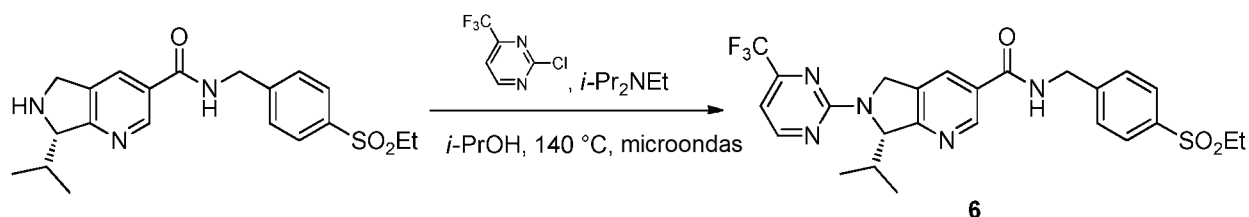
Tiempo en min	%	% de
		de A B
0,00	75	25
25,00	50	50
30,00	0	100

Una muestra de **2** se convirtió en la sal HBr mediante el siguiente procedimiento: La sal HCl de **2** (57,5 mg, 97,7 µmol) se disolvió en EtOAc (25 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, se disolvió de nuevo en acetonitrilo (200 µl), al que se le añadió ácido bromhídrico (48 % en peso en agua, 69 µl) para dar una solución transparente de color amarillo claro. El disolvente se eliminó a presión reducida, después se añadió más cantidad de acetonitrilo (300 µl). Este procedimiento se realizó repetidamente hasta que se eliminó la mayor parte del agua y el exceso de HBr, dejando un sólido de color amarillo. Este sólido se disolvió de nuevo en acetonitrilo (6 ml), se sembró con un cristal de sal HBr (<1 mg), y se agitó a ta durante 30 min para dar un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se secó a alto vacío durante 3 h para dar la sal HBr (40,2 mg, 86 %). Punto de fusión = 171-173 °C. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,12 (s, 1 H), 9,07 (s, 1H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,75 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,38 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 5H), 1,45 (m, 2H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Los cristales de semillas de HBr se formaron como se indica a continuación: **2** (5,6 mg) se convirtió en la base libre, después en la sal HBr, como se describe anteriormente. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en acetonitrilo (200 µl), después se dejó en reposo durante una noche a ta en un vial tapado. Se formaron cristales incoloros, que se identificaron como con forma de placa bajo un microscopio.

Procedimiento general C: (S)-N-(4-(etilsulfonyl)encil)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**6**).

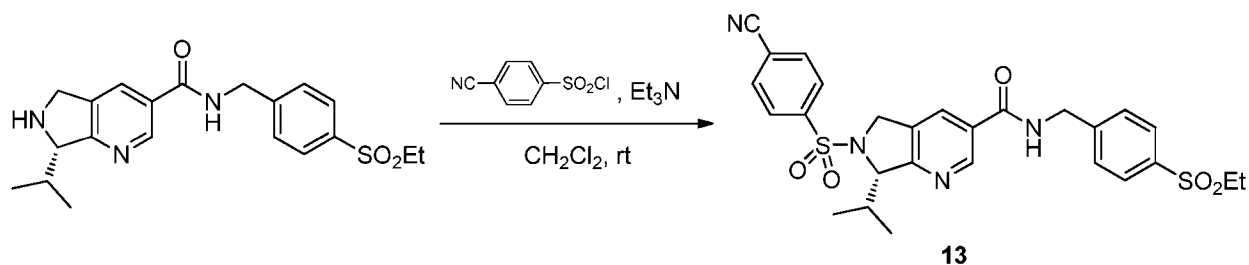
25



A una solución de (S)-N-(4-(etilsulfonyl)encil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida (27,3 mg, 70,4 µmol) en isopropanol (1,5 ml) en una vial para microondas se le añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (19,3 mg, 106 µmol) y diisopropiletilamina (24,5 µl, 140,7 µmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 140 °C durante 2 h. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 60 % en hexanos, gradiente al 100 %), después se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para producir 7,2 mg de (S)-N-(4-(etilsulfonyl)encil)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**6**, 19 %). t_R de LC-MS = 0,97 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 534,5 [M + H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,34 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,14 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 1,22 (s ancho, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,69 (s ancho, 3H).

Procedimiento General D: (S)-6-((4-cianofenil)sulfonyl)-N-(4-(etilsulfonyl)encil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**13**).

40

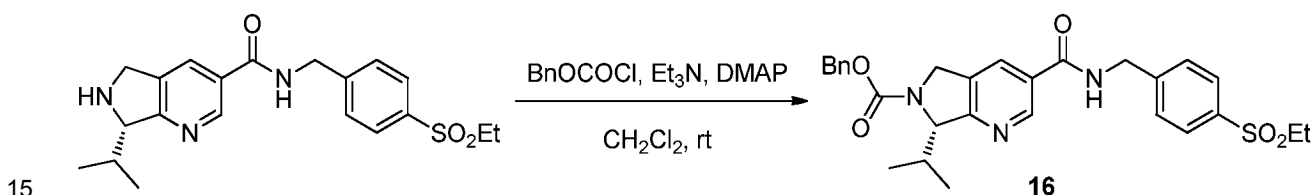


A una solución de (S)-N-(4-(etilsulfonyl)encil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida (6,9 mg,

45

17,8 μmol) en CH_2Cl_2 (600 μl) se le añadieron trietilamina (5,0 μl , 36,6 μmol) y cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (5,4 mg, 26,8 μmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h, momento en el que se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml), después la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir 4,9 mg de (S)-6-((4-cianofenil)sulfonil)-N-(4-(etilsulfonil)encil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxamida en forma de una sal HCl (**13**, 46 %). t_R de LC-MS = 0,84 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 553,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,0$ Hz, 8,8 Hz, 2H), 7,86 (m, 4H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,93 (m, 2H), 4,73 (dt, $J = 1,2$ Hz, 16,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,19 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

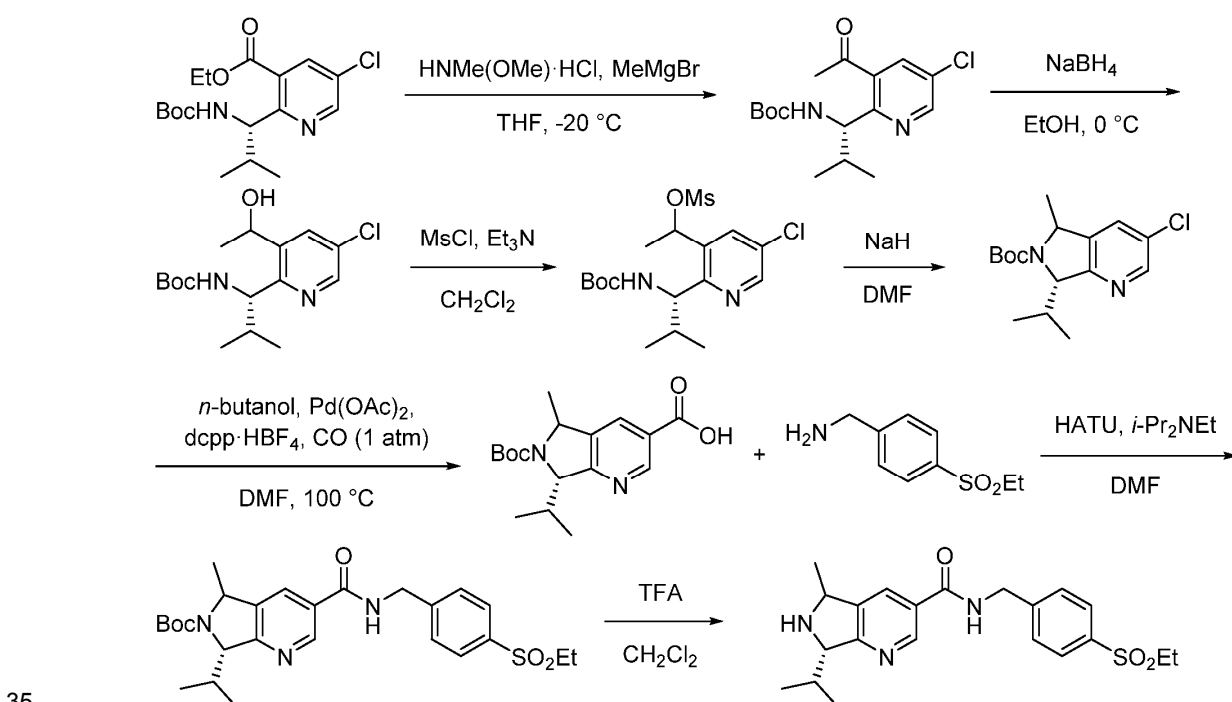
Procedimiento General E: (S)-3-((4-(etilsulfonil)encil)carbamoil)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridin-6-carboxilato deencilo (**16**).



A una solución de (S)-N-(4-(etilsulfonil)encil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (11,3 mg, 29,2 μmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió cloroforniato deencilo (11,7 μl , 3,0 M en tolueno), trietilamina (6,1 μl , 43,8 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (50 μg , 4,09 μmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h, momento en el que se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml), después la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 30 % en hexanos, gradiente al 100 %), después se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para producir 14,9 mg de (S)-3-((4-(etilsulfonil)encil)carbamoil)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[3,4-b]piridin-6-carboxilato deencilo en forma de una sal HCl (**16**, 91 %). t_R de LC-MS = 0,91 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 522,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 1,6$ Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 1,6$ Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 5,20 (m, 3H), 4,96 (m, 1H), 4,71 (m, 3H), 3,20 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,57-2,36 (m, 1H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,00 (dd, $J = 6,8$ Hz, 16,0 Hz, 3H), 0,78 (dd, $J = 6,8$ Hz, 25,6 Hz, 3H).

30 Se preparó (7S)-N-(4-(etilsulfonil)encil)-7-isopropil-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-3-carboxamida siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 11.

Esquema 11.



A una solución de (S)-2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo (104 mg, 291 μ mol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (45,5 mg, 466 μ mol) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,4 M en 3:1 de tolueno:THF, 1,04 ml) a -20 °C. La mezcla se agitó a -20 °C durante 45 min, momento en el que se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado frío (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml), después la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos, gradiente al 60 %) para proporcionar 62,3 mg de (S)-(1-(3-acetil-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (rendimiento del 56 %). t_R de LC-MS = 1,08 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 327,4 [M + H]⁺.

A una solución de (S)-(1-(3-acetil-5-cloropiridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (62,3 mg, 191 μ mol) en EtOH (1 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro sódico (7,2 mg, 191 μ mol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml), después la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos, gradiente al 100 %) para proporcionar 53,4 mg de ((1S)-1-(5-cloro-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo (rendimiento del 85 %). t_R de LC-MS = 1,01 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 329,4 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, mezcla de diastereómeros): δ 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 0,7H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 0,3H), 5,44 (d, J = 9,6 Hz, 0,7H), 5,31 (m, 0,7H), 5,23 (m, 0,7H), 4,73 (t, J = 8,8 Hz, 0,3H), 4,63 (t, J = 9,6 Hz, 0,3H), 4,56 (s, 0,3H), 2,18-2,12 (m, 0,3H), 2,08-2,00 (m, 0,7H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 0,9H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 2,1H), 1,40 (s, 9H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 0,9H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 2,1H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 2,1H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 0,9H).

Metanosulfonato de 1-(2-((S)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)etilo. El procedimiento fue el mismo que para metanosulfonato de (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)metilo, usando ((1S)-1-(5-cloro-3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *terc*-butilo como material de partida. t_R de LC-MS = 1,03 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 407,4 [M + H]⁺.

(7S)-3-cloro-7-isopropil-5-metil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo. El procedimiento fue el mismo que para (S)-3-cloro-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo, usando metanosulfonato de 1-(2-((S)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloropiridin-3-il)etilo como material de partida. t_R de LC-MS = 1,12 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 311,4 [M + H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, mezcla de diastereómeros): δ 8,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 0,7H), 7,46 (s, 0,3H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,94 (s, 0,3H), 4,81 (s, 0,7H), 2,88-2,39 (m, 0,3H), 2,32-2,08 (m, 0,7H), 1,55 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 0,9H), 1,09 (s ancho, 2,1H), 0,81 (s ancho, 2,1H), 0,48 (d, J = 7,2 Hz, 0,9H).

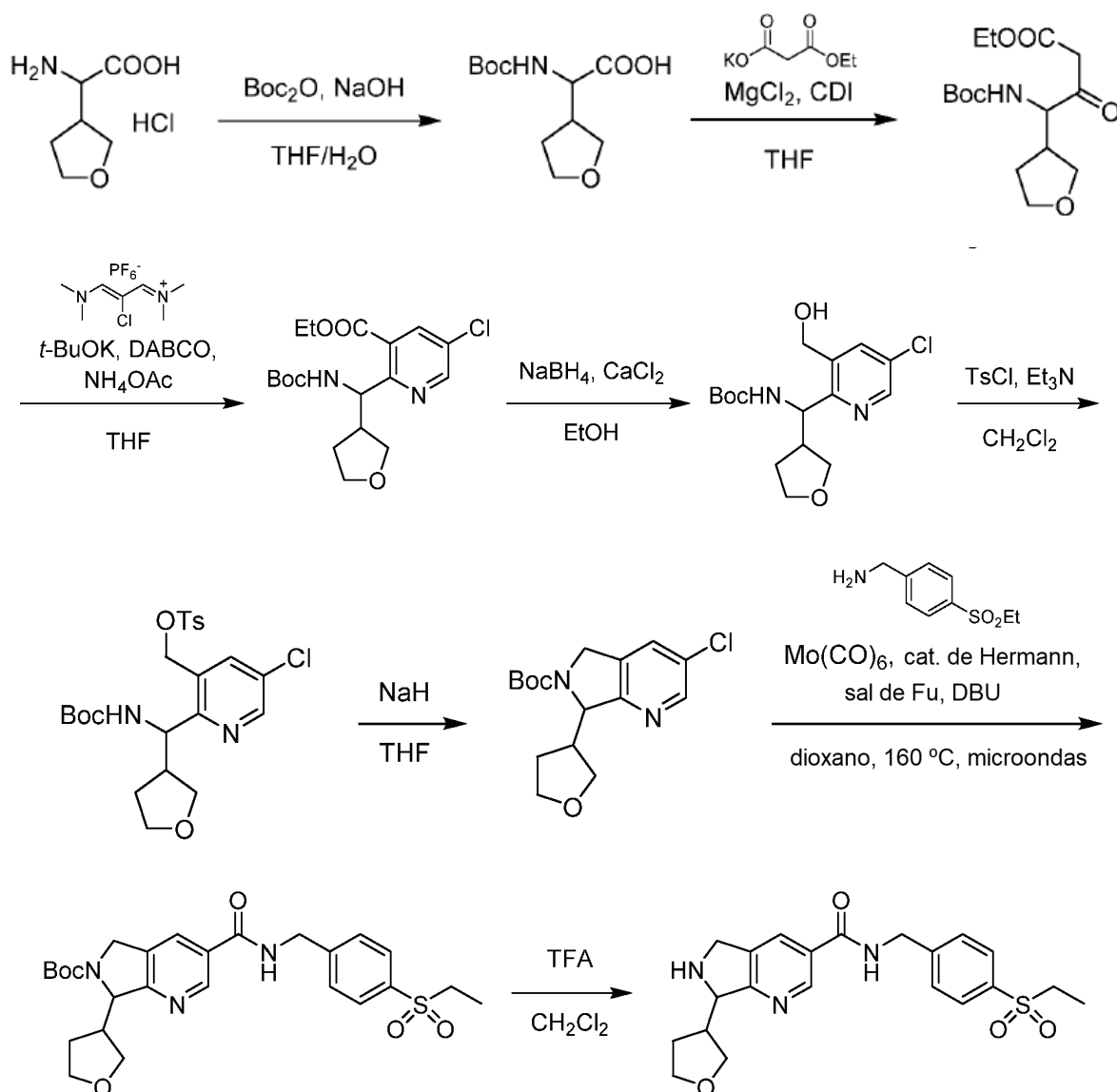
Ácido (7S)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-isopropil-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico. El procedimiento fue el mismo que para ácido (S)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico, usando (7S)-3-cloro-7-isopropil-5-metil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida. t_R de LC-MS = 0,99 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 321,5 [M + H]⁺.

(7S)-3-((4-(etilsulfonil)encil)carbamoil)-7-isopropil-5-metil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo. El procedimiento fue el mismo que para (S)-3-((4-(etilsulfonil)encil)carbamoil)-7-isopropil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo, usando ácido (7S)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-isopropil-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico como material de partida. t_R de LC-MS = 0,95 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 502,6 [M + H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, mezcla de diastereómeros): δ 8,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 5,06-4,88 (m, 2H), 4,82-4,70 (m, 2H), 3,06 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,26 (m, 1H), 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 0,9H), 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 2,1H), 1,53 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 0,9H), 0,97 (s ancho, 2,1H), 0,83 (s ancho, 2,1H), 0,48 (d, J = 7,2 Hz, 0,9H).

(7S)-*N*-(4-(etilsulfonil)encil)-7-isopropil-5-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida. El procedimiento fue el mismo que para (S)-*N*-(4-(etilsulfonil)encil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida, usando (7S)-3-((4-(etilsulfonil)encil)carbamoil)-7-isopropil-5-metil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida. t_R de LC-MS = 0,49 min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 402,3 [M + H]⁺. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, mezcla de diastereómeros): δ 8,91 (dd, J = 1,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 0,8 Hz, 2,0 Hz, 0,4H), 8,07 (dd, J = 1,2 Hz, 1,6 Hz, 0,6H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,57 (m, 0,4H), 4,48 (m, 0,6H), 4,30 (m, 1H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,40-2,33 (m, 0,6H), 2,27-2,21 (m, 0,4H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 1,8H), 1,47 (d, J = 7,2 Hz, 1,2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 1,8H), 1,08 (d, J = 7,2 Hz, 1,2H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 1,2H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 1,8H).

Se preparó *N*-(4-(etilsulfonil)encil)-7-(tetrahidrofurano-3-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 12.

Esquema 12.



5

10 A una solución de clorhidrato del ácido 2-amino-2-(tetrahydrofurano-3-il)acético (1 g, 5,52 mmol) en una mezcla de THF (15 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,2 g, 5,52 mmol) e hidróxido sódico (0,9 g, 22,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla, seguido de acidificación con una solución 2 N ac. de HCl a pH = 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydrofurano-3-il)acético (1,11 g, 80 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. **MS:** MS (ESI) m/z 268,1180 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

20 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxo-4-(tetrahydrofurano-3-il)butanoato de etilo. El procedimiento fue el mismo que para (S)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo, usando ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(tetrahydrofurano-3-il)acético como material de partida. **$^1\text{H RMN}$** (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,25-4,13 (m, 3H), 4,00-3,45 (m, 4H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,49 (s 9H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

25 2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(tetrahydrofurano-3-il)metil)-5-cloronicotinato de etilo. El procedimiento fue el mismo que para (S)-2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo, usando 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxo-4-(tetrahydrofurano-3-il)butanoato de etilo como material de partida. **$^1\text{H RMN}$** (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 5,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,45 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,82-3,56 (m, 3H), 2,82-2,86 (m, 1H), 1,95 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,74 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 9H).

30 ((5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahydrofurano-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. El procedimiento fue el mismo

que para (S)-1-(5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo, usando 2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(tetrahidrofurano-3-il)metil)-5-cloronicotinato de etilo como material de partida. **LCMS**: $t_R = 0,753$ min en 5-95AB_1,5 min de cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 342,9 [M+H]⁺.

5 A una solución de ((5-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)(tetrahidrofurano-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (600 mg, 1,74 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (25 ml) se le añadieron Et₃N (0,5 ml, 2,62 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (400 mg, 2,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla se lavó con agua (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10 % en éter de petróleo, gradiente al 20 %) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(tetrahidrofurano-3-il)metil)-5-cloropiridin-3-il)metilo (470 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro y ((5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)(tetrahidrofurano-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. **LCMS**: $t_R = 0,947$ min en 5-95AB_1,5 min de cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 519,1 [M+Na]⁺.

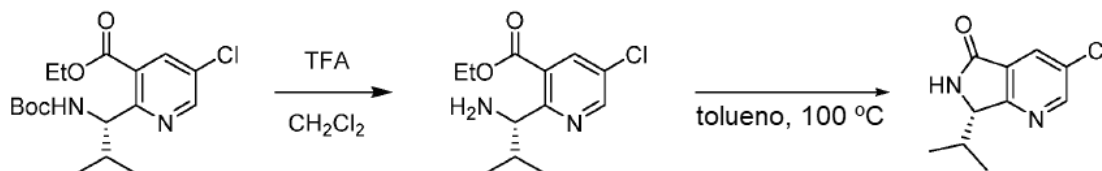
15 A una solución de ((5-cloro-3-(clorometil)piridin-2-il)(tetrahidrofurano-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (470 mg, 0,95 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (115 mg, 2,84 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se
20 concentraron a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-cloro-7-(tetrahidrofurano-3-il)-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (285 mg, 91 %) en forma de un aceite incoloro. **LCMS**: $t_R = 0,862$ min en 5-95AB_1,5 min de cromatografía (MK RP-18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 324,9 [M+H]⁺. **¹H RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,65-4,50 (m, 1,5H), 3,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 3,85-3,67 (m, 4H), 3,03-2,87 (m, 1H), 2,15-1,65 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

25 A una solución de 3-cloro-7-(tetrahidrofurano-3-il)-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,19 mmol) en un vial para microondas en dioxano anhidro (0,5 ml) se le añadió molibdeno hexacarbonilo (6 mg, 0,02 mmol), (4-(etilsulfonil)fenil)metanamina (56 mg, 0,28 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (90 mg, 0,57 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 15 min, momento en el que se añadieron tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (58 mg, 0,19 mmol) y trans-bis(acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (10 mg, 0,01 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas a 160 °C durante 20 min. La mezcla de
30 reacción se filtró, después el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (eluyendo con EtOAc al 12 % en éter de petróleo) para proporcionar 3-((4-(etilsulfonil)bencil)carbamoil)-7-(tetrahidrofurano-3-il)-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (25 mg, 26 %) en forma de un aceite incoloro. **LCMS**: $t_R = 0,761$ min en 5-95AB_1,5 min de cromatografía (MK RP18e 25-2 mm), MS (ESI) m/z 516,2 [M+H]⁺. **¹H RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,15-8,00 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,00-4,90 (m, 2H), 4,75-4,60 (m, 3H), 4,00-3,65 (m, 5H), 3,25 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,15-1,75 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

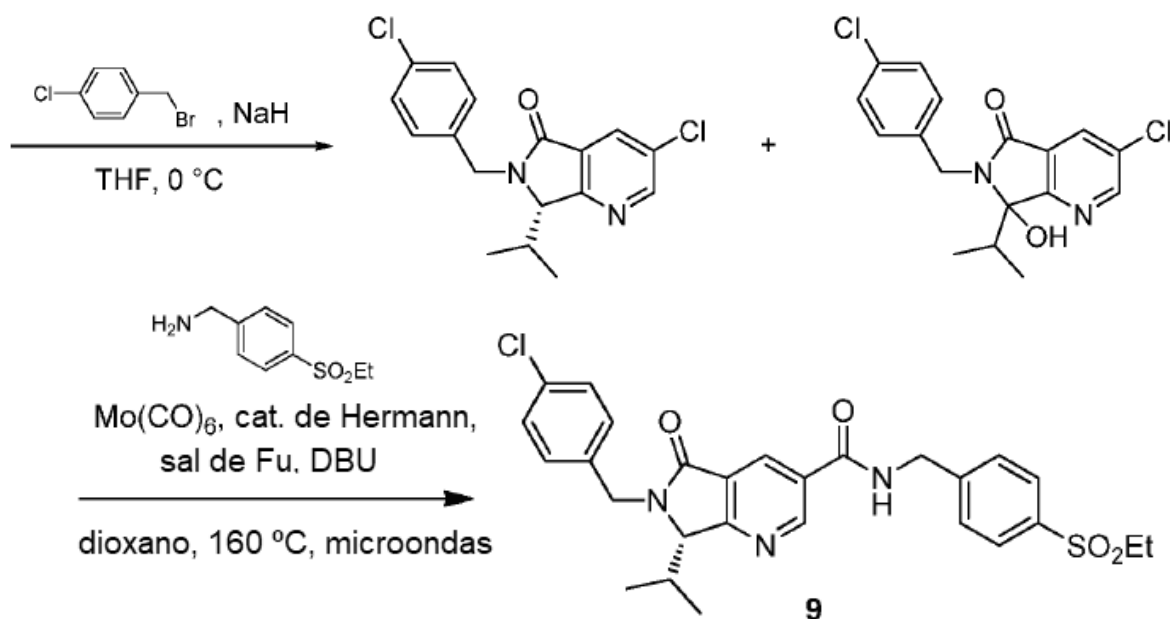
40 *N*-(4-(etilsulfonil)bencil)-7-(tetrahidrofurano-3-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida. El procedimiento fue el mismo que para (S)-*N*-(4-(etilsulfonil)bencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida, usando 3-((4-(etilsulfonil)bencil)carbamoil)-7-(tetrahidrofurano-3-il)-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida.

45 Se preparó (S)-6-(4-clorobencil)-*N*-(4-(etilsulfonil)bencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida (**9**) siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 13.

Esquema 13.



50

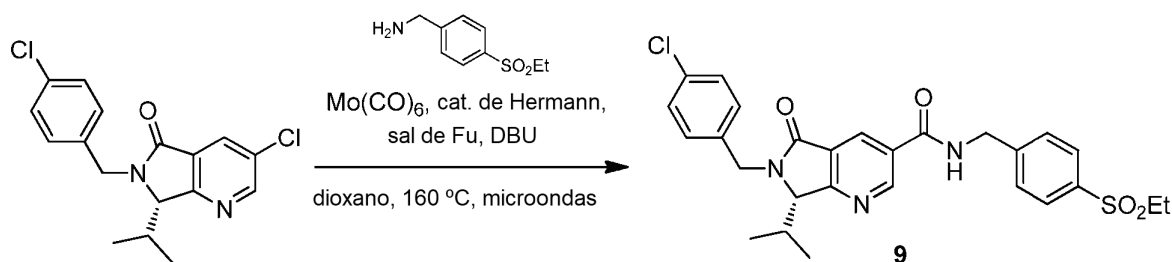


5 (S)-2-(1-amino-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo. El procedimiento fue el mismo que para (S)-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida, usando (S)-2-(1-(*tert*-butoxycarbonil)amino)-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo como material de partida. **LCMS:** $t_R = 0,59$ min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 257,3 [M + H]⁺.

10 Una solución de (S)-2-(1-amino-2-metilpropil)-5-cloronicotinato de etilo (282 mg, 1,10 mmol) se calentó en tolueno (5 ml) a 100 °C durante 15 h. El disolvente se eliminó al vacío para producir (S)-3-cloro-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS:** $t_R = 0,73$ min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 211,2 [M + H]⁺. **¹H RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,70 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,75 (s ancho, 1H), 4,55 (dd, $J = 1,2$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

15 A una solución desgasificada de (S)-3-cloro-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (42,2 mg, 200 μ mol) en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 9,6 mg, 240 μ mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, momento en el que se añadió bromuro de 4-clorobencilo (49,3 mg, 240 μ mol). La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 15 h. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5 % en hexanos, gradiente al 50 %) para proporcionar (S)-3-cloro-6-(4-clorobencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (19,6 mg, 29 %) y 3-cloro-6-(4-clorobencil)-7-hidroxi-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (20,1 mg, 29 %). **LCMS:** $t_R = 1,09$ min en 1 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 335,3 [M + H]⁺. **¹H RMN** (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 5,16 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

30 **Procedimiento general F:** (S)-6-(4-clorobencil)-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**9**).

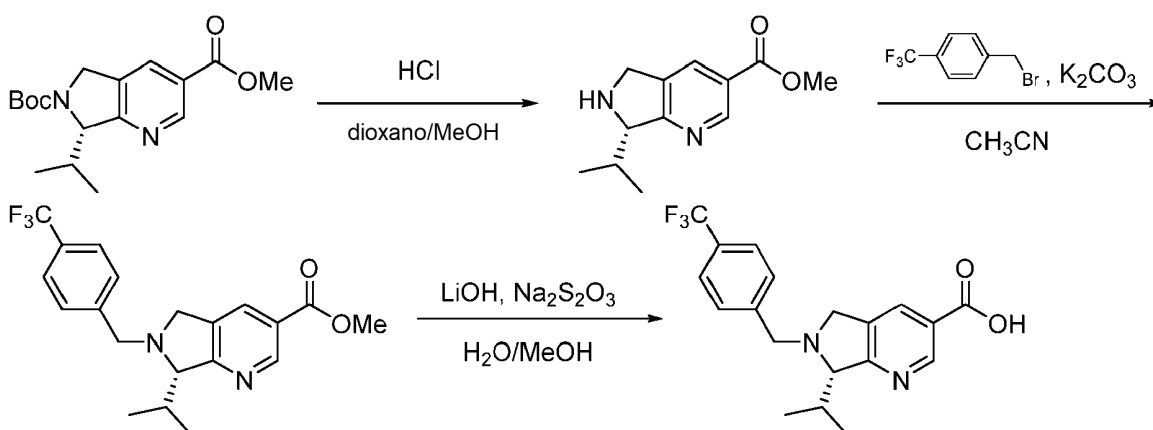


35 El procedimiento fue el mismo que para 3-((4-(etilsulfonil)bencil)carbamoil)-7-(tetrahydrofurano-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo (Esquema 12), usando (S)-3-cloro-6-(4-clorobencil)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona como material de partida. **LCMS:** $t_R = 0,92$ min en 1 min de cromatografía, MS

(ESI) m/z 526,4 $[M + H]^+$. 1H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 89,22 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J=2,0$ Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,66 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,36 (m, 4H), 5,19 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,20 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,29 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,49 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

- 5 Se preparó ácido (S)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 14.

Esquema 14.



10

A una solución de (S)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-(*tert*-butil) 3-metilo (296 mg, 0,92 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl (4 ml, 4,0 M en dioxano). La mezcla se agitó durante 30 min a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar (S)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo en forma de la sal HCl. t_R de LC-MS = 0,56 min en 2 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 221 $[M + H]^+$.

15

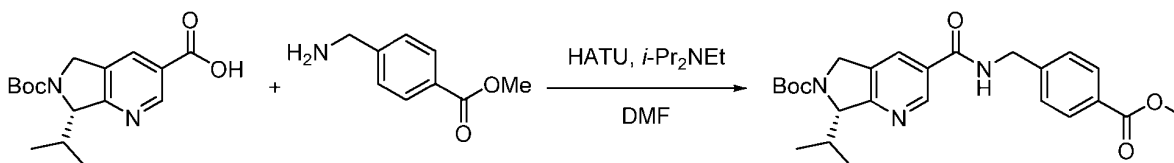
(S)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-(*tert*-butil) 3-metilo. El procedimiento fue el mismo que para (S)-N-(4-(etilsulfonyl)bencil)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida, usando (S)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo como material de partida. t_R de LC-MS = 1,45 min en 2 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 379 $[M + H]^+$.

20

A una solución de (S)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-3,6-dicarboxilato de 6-(*tert*-butil) 3-metilo (216 mg, 674 μ mol) en MeOH (4 ml) se le añadieron Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (3 gotas) e hidróxido de litio acuoso (1,2 ml, 2,0 M). La mezcla se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 230 mg de ácido (S)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico en forma de la sal TFA. t_R de LC-MS = 1,22 min en 2 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 365 $[M + H]^+$. 1H RMN (CD₃OD, 400 MHz): 89,14, (s, 1H), 8,35 (s 1H), 7,84-7,81 (m, 4H), 4,81-4,58 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

30

Procedimiento general G: (S)-7-isopropil-3-((4-(metoxicarbonil)bencil)carbamoil)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo.



35

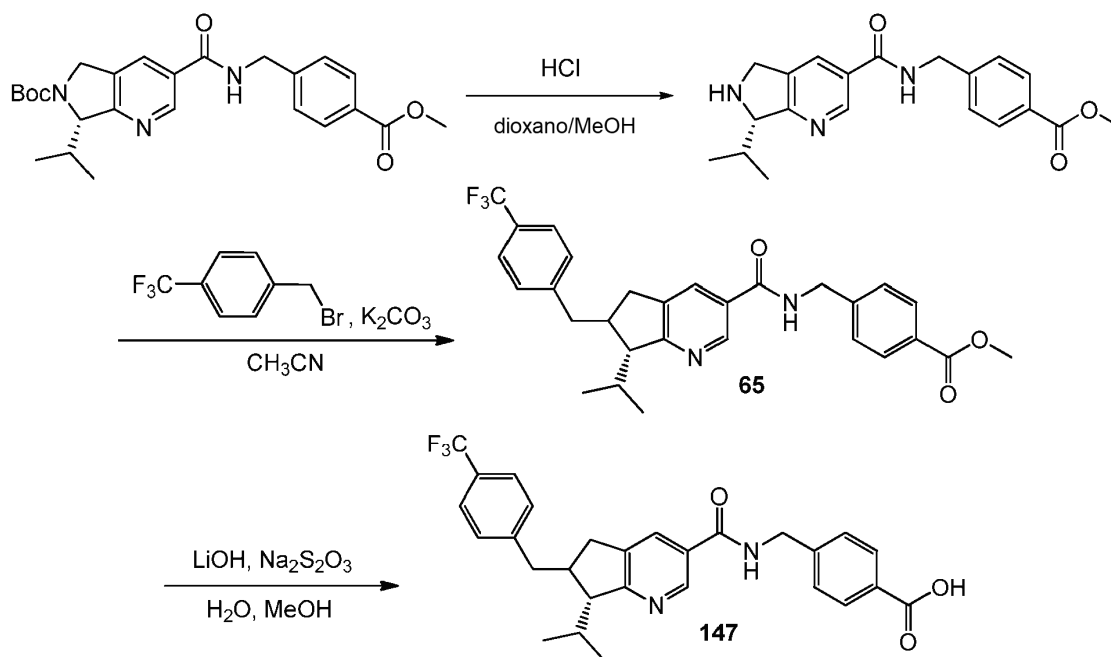
(S)-7-isopropil-3-((4-(metoxicarbonil)bencil)carbamoil)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo. El procedimiento fue el mismo que para (S)-3-((4-(etilsulfonyl)bencil)carbamoil)-7-isopropil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *tert*-butilo, usando 4-(aminometil)benzoato de metilo como material de partida. t_R de LC-MS = 1,61 min en 2 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 454.

40

Se preparó ácido (S)-4-((7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxamido)metil)benzoico siguiendo la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 15.

Esquema 15.

45



5 (S)-4-((7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamido)metil)benzoato de metilo. El procedimiento fue el mismo que para (S)-7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo, usando (S)-7-isopropil-3-((4-(metoxicarbonil)bencil)carbamoil)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida. t_R de LC-MS = 0,73 min en 2 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 354.

10 (S)-4-((7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamido)metil)benzoato de metilo (**65**). El procedimiento fue el mismo que para (S)-N-(4-(etilsulfonil)bencil)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamida, usando (S)-4-((7-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamido)metil)benzoato de metilo como material de partida. t_R de LC-MS = 1,34 min en 2 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 512 [M + H]⁺.

15 **Procedimiento general H:** Ácido (S)-4-((7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina3-carboxamido)metil)benzoico (**147**). El procedimiento fue el mismo que para ácido (S)-7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxílico, usando (S)-4-((7-isopropil-6-(4-(trifluorometil)bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-3-carboxamido)metil)benzoato de metilo como material de partida. t_R de LC-MS = 1,20 min en 2 min de cromatografía, MS (ESI) m/z 498 [M + H]⁺.

20 Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

Tabla 1.

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
3		512,4 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,36 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 9,05 (s, 1 H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,74 (m, 4H), 4,57 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,42-2,29 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,13 (d, 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
4		503,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,36 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 9,03 (s, 1 H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,84 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,71 (m, 3H), 4,59 (m, 3H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,43-2,32 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,12 (d, 6,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
5		544,4 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,36 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,72 (m, 3H), 4,56 (m, 2H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40-2,29 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,12 (d, 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
7		496,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,20(c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,12 (d, 6,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
8		534,4 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,25 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 1,6 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (dd, J = 2,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		C
10		606,6 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) 8,9,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 10,0 Hz, 16,8 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,88 (dd, J = 7,2 Hz, 13,2 Hz, 3H), 0,69 (dd, J = 7,2 Hz, 17,6 Hz, 3H).		C
11		542,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,61 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,41 (m, 1H), 1,27 (d, 6,8 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,39 (d, J = 7,2 Hz, 3H).		F
12		564,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,6 Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,51 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,78-2,66 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 5,6 Hz, 3H).	Reducción de 10	

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
14		578.5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 1,6 Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,64 (dd, J = 3,2 Hz, 7,0 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,13 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76-2,66 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (d, 6,8 Hz, 3H), 0,81 (dd, J = 6,8 Hz, 3H).	Oxidación de 12 seguido de adición de metilo Grignard	
17		498.0 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,39 (s, a, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70-7,60 (m, 4H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,05-4,95 (m, 2H), 4,75-4,60 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 2,39-2,35 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
18		498.0 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 2H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,75-4,60 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 7,2 Hz, 3H).		A
19		489,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 8,8, 22,4 Hz, 4H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,85-4,65 (m, 7H), 3,13 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
20		489,0 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (s, 4H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 3H), 4,72 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		B
21		489,0 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (s, 4H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 3H), 4,72 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
22		532,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,88 (c, J = 8,4 Hz, 4H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 4,85-4,70 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 2,41-2,37 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
23		499,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 4,85-4,75 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
24		482,1 (M + H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 4,8, 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,10-5,03 (m, 2H), 4,90-4,70 (m, 4H), 4,59 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
25		556,6 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,22 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,39 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (dd, 6,8 Hz, 16,8 Hz, 3H), 0,75 (dd, J = 6,8 Hz, 18,8 Hz, 3H).		E
26		548,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,30 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,89 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,95 (m, 3H), 4,82 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62-2,53 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
27		547,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,92 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 1,24 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		B

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
28		526,3 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (m, 4H), 5,25-4,83 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (m, 3H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
29		526,3 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (m, 2H), 5,21 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,72 (m, 3H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
30		560,6 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87 (m, 6H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (m, 3H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
31		560,6 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (m, 4H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,24 (m, 1H), 5,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,20 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
32		560.5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,63 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		F
33		547,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,12 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,84 (m, 3H), 4,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,35 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42-2,29 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
34		513,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,13 (dd, J = 1,6 Hz, 3,6 Hz, 2H), 8,59 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,37 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,41-2,25 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
35		504,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,56 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01-7,79 (m, 5H), 5,07 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,91-4,80 (m, 3H), 4,72 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H).		A

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
36		533,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,09 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,25-4,93 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
37		533,0 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 18,8 Hz, 2H), 8,33-8,25 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,0, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,20-4,92 (m, 5H), 4,73 (d, J = 6,0 Hz), 3,13 (s, 3H), 2,68-2,61 (m, 1H), 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
38		560,1 (M + H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,10 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,73-4,67 (m, 3H), 4,46 (s, 3H), 3,22 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		B
39		547,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,86-4,81 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 3,22 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 6H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A

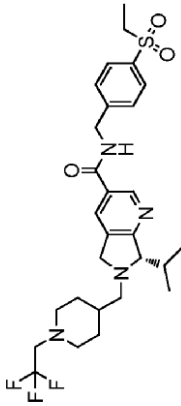
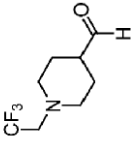
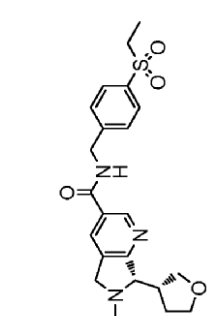
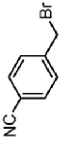
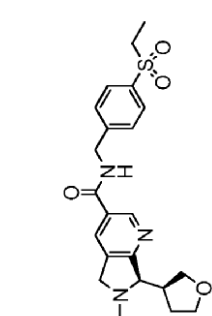
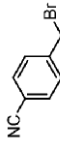
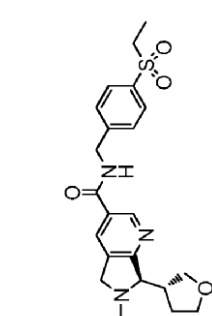
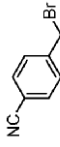
(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
40		547,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,82-4,68 (m, 6H), 3,22 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 6H), 0,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
41		552,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,14 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 3H), 3,52 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,22 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 8H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H).		B
42		520,6 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,16 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H).		B
43		521,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,12 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,74 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,30 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 3H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		B

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
44		542,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,16-5,05 (m, 1H), 4,72 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,44-3,29 (m, 2H), 3,21 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52-2,33 (m, 2H), 2,13-1,83 (m, 6H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H).		B
45		514,2 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,13-5,08 (m, 2H), 4,77-4,62 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 5H), 3,26-3,17 (m, 3H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,19 (m, 6H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		B
47		567,53 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 9,2, 13,8 Hz, 1H), 3,30 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 5,2, 13,8 Hz, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,33-1,71 (m, 6H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35-1,04 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		F
48		531,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 10,4 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,75-4,50 (m, 6H), 4,00-3,68 (m, 5H), 3,18 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).		A

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
49		567,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 5H), 3,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 3H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,15-1,00 (m, 3H).		B
50		531,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 14,4 Hz, 4H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,80-4,40 (m, 6H), 4,00-3,65 (m, 5H), 3,18 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).		A
51		531,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,80-4,45 (m, 6H), 4,00-3,65 (m, 5H), 3,18 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).		A
52		531,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 17,6 Hz, 4H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,70-4,35 (m, 6H), 3,95-3,65 (m, 5H), 3,18 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).		A

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
53		553.1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,12 (s, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,89-4,87 (m, 2H), 4,73 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 3H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 6H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24-1,20 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		B
54		559,50 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,11 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,6, 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,68 (dd, J = 12,8, 24,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,30 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s ancho, 1H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
55		552,7 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,62 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 2,11-1,86 (m, 5H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,37-1,24 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		B
56		512,8 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,66 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38-2,23 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
57		503,7 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 6H), 7,65-7,56 (m, 2H), 4,94 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
58		546,5 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 6H), 7,67-7,56 (m, 2H), 4,95 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,73 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38-2,25 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
59		561,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36-8,25 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 8,0, 24,0 Hz, 4H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,38 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,85-4,65 (m, 4H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 1H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A
60		561,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35-8,25 (m, 2H), 7,88 (c, J = 8,0 Hz, 4H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,85-4,71 (m, 4H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		A

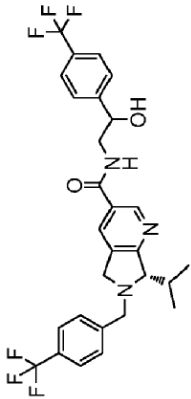
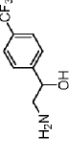
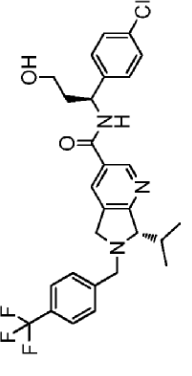
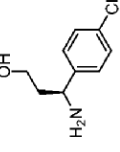
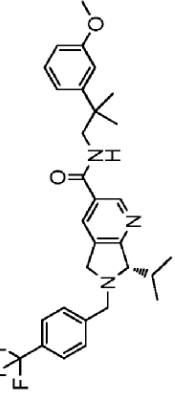
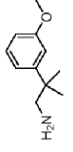
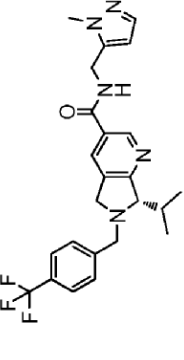
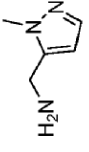
(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
61		510,5 (M+H) ⁺			G
62		524,5 (M+H) ⁺			G
63		539,5 (M+H) ⁺			G
64		479,5 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
66		547.7 (M+H) ⁺			G
67		547.5 (M+H) ⁺			G
68		533.6 (M+H) ⁺			G
69		495.6 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
70		552.6 (M+H) ⁺			G
71		532.6 (M+H) ⁺			G
72		526.6 (M+H) ⁺			G
73		458.5 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
74		547,7 (M+H) ⁺			G
75		518,6 (M+H) ⁺			G
76		458,53 (M+H) ⁺			G
77		477,55 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
78		455,41 (M+H) ⁺			G
79		489,55 (M+H) ⁺			G
80		528,56 (M+H) ⁺			G
81		566,46 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
82		458,5 (M+H) ⁺			G
83		456,49 (M+H) ⁺			G
84		456,49 (M+H) ⁺			G
85		464,45 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
86		484,5 (M+H) ⁺			G
87		510,5 (M+H) ⁺			G
88		554,7 (M+H) ⁺			G
89		524,6 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
90		476,6 (M+H) ⁺			G
91		546,6 (M+H) ⁺			G
92		512,6 (M+H) ⁺			G
93		621,6 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
94		485,5 (M+H) ⁺			G
95		561,6 (M+H) ⁺			G
96		472,51 (M+H) ⁺			G
97		469,55 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
98		541,66 (M+H) ⁺			G
99		490,59 (M+H) ⁺			G
100		475,57 (M+H) ⁺			G
101		485,45 (M+H) ⁺			G

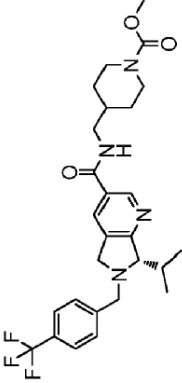
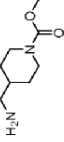
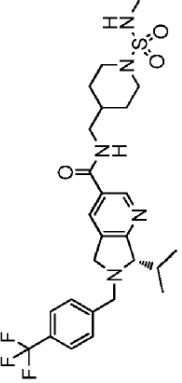
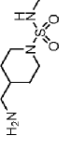
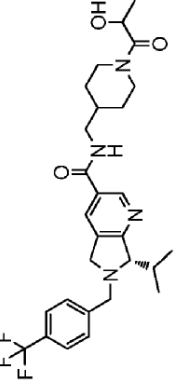
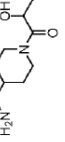
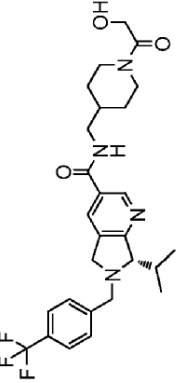
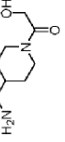
(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
102		539,5 (M+H) ⁺			G
103		539,5 (M+H) ⁺			G
104		525,5 (M+H) ⁺			G
105		491,5 (M+H) ⁺			G

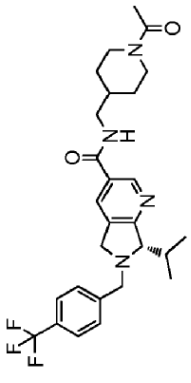
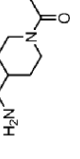
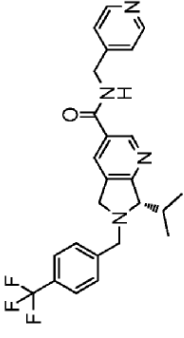
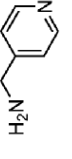
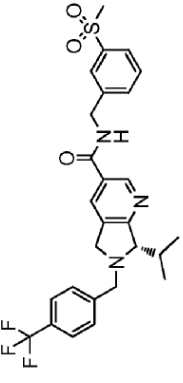
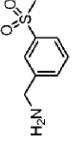
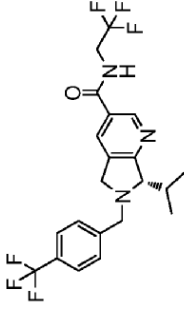
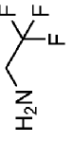
(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
106		539,5 (M+H) ⁺			G
107		505,6 (M+H) ⁺			G
108		517,6 (M+H) ⁺			G
109		553,5 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
110		519,6 (M+H) ⁺			G
111		554,5 (M+H) ⁺			G
112		533,6 (M+H) ⁺			G
113		519,6 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
114		503,6 (M+H) ⁺			G
115		455,5 (M+H) ⁺			G
116		532,5 (M+H) ⁺			G
117		446,4 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
118		534,5 (M+H) ⁺			G
119		546,5 (M+H) ⁺			G
120		482,5 (M+H) ⁺			G
121		557,5 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
122		406.4 (M+H) ⁺			G
123		562.4 (M+H) ⁺			G
124		428.4 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
125		496.5 (M+H) ⁺			G
126		544.6 (M+H) ⁺			G
127		532.6 (M+H) ⁺			G
128		604.5 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
129		485.6 (M+H) ⁺			G
130		496.5 (M+H) ⁺			G
131		496.5 (M+H) ⁺			G
132		496.5 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
133		536.46 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (m, 4H), 4,96 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,58 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		G
134		520.56 (M+H) ⁺			G
135		593.61 (M+H) ⁺			G
136		579.47 (M+H) ⁺		135	H

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
137		532.62 (M+H) ⁺			G
138		530.5 (M+H) ⁺		126	H
139		518.5 (M+H) ⁺		127	H
140		590.5 (M+H) ⁺		128	H

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
141		574.50 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 13,2, 30,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,26 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (s ancho, 1H), 1,84 (dd, J = 4,4, 7,6 Hz, 2H), 1,52 (dd, J = 4,4, 7,6 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,0, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		G
142		561.55 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,89-4,82 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,76 (dd, J = 13,2, 28,8 Hz, 2H), 3,33 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,36 (s, 1H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		G
143		561.52 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,07 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,91-4,71 (m, 4H), 35,4 Hz, 2H), 3,41 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,36 (s ancho, 1H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		G
144		565.51 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,91-4,70 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,76 (dd, J = 12,4, 33,4 Hz, 2H), 3,33 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,35 (s ancho, 1H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H).		G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
145		518,55 (M+H) ⁺		137	H
146		506,58 (M+H) ⁺		134	H
148		504,6 (M+H) ⁺		127	H
149		509,5 (M+H) ⁺			G

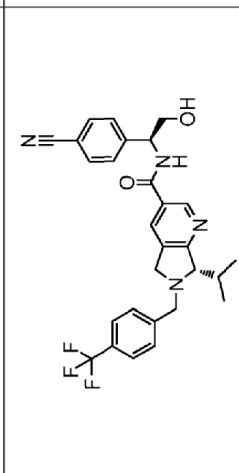
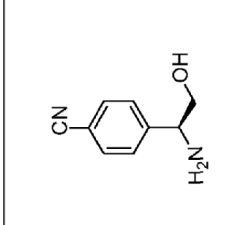
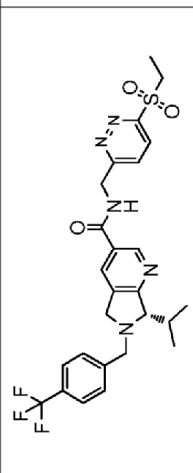
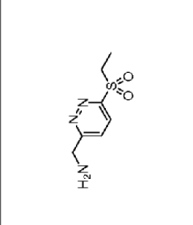
(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
150		513,6 (M+H) ⁺			G
151		499,6 (M+H) ⁺		150	H
152		525,6 (M+H) ⁺			G
153		511,5 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Materia de partida	Método general
154		525,5 (M+H) ⁺			G
155		480,5 (M+H) ⁺			G
156		577,5 (M+H) ⁺			G
157		561,6 (M+H) ⁺			G

(continuación)

Comp. N.º	Estructura	LCMS	¹ H RMN	Material de partida	Método general
158		509,5 (M+H) ⁺			G
159		548,1 (M+H) ⁺	(CD ₃ OD) δ 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 4H), 5,10-5,04 (m, 3H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,80-4,76 (m, 3H), 3,60 (c, J = 12 Hz, 2H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H).		G

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo de unión a radioligando ROR γ (Ensayo 1)

5 Los compuestos de la presente invención se ensayaron para determinar su capacidad para unirse a ROR γ en un ensayo de competición libre de células con radio-ligando disponible comercialmente (RL), 25-hidroxi [26,27-³H]-colesterol (PerkinElmer, Cat. N.º NET674250UC), para un sitio de unión al ligando en una proteína del dominio de unión a ligando (LBD) ROR γ recombinante expresada como una fusión 6xHis-Glutatión-S-Transferasa (GST). El ensayo se realizó en placas de SPA de 96 pocillos (PerkinElmer, Cat. N.º 1450-401) en tampón HEPES 50 mM, pH 7,4, que contenía NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, glicerol al 10 % (v/v), CHAPS 2 mM, β -octilglucopiranosido 0,5 mM y DTT 5 mM. Los compuestos probados se disolvieron en DMSO, y se prepararon diluciones en serie semi-log (3,162x) de los compuestos en el mismo disolvente. Dos μ l de las soluciones de DMSO se mezclaron con 28 μ l de 25-hidroxi [26,27-³H]-colesterol 8,6 nM y 50 μ l de ROR γ LBD 24 nM. La placa se agitó a 700 rpm durante 20 min y se incubó durante 10 minutos a ta, después de lo cual se añadieron 40 μ l de perlas poli-Lys YSi SPA (PerkinElmer, Cat. N.º RPNQ0010) para conseguir 50 μ g de las perlas por pocillo. La placa se incubó en un agitador orbital durante 20 min y después durante 10 min sin agitación a ta. La señal de SPA para la radiación beta de tritio se registró en el lector de placas PerkinElmer Microbeta. Los valores del porcentaje de inhibición se calcularon basándose en la señal alta obtenida con el control de DMSO y la señal baja observada con el agonista inverso ROR γ estándar 10 μ M T0901317 (SigmaAldrich, Cat. N.º T2320). El porcentaje de los datos de inhibición frente a concentración se ajustaron a un modelo de cuatro parámetros, y los valores de CI₅₀ se calcularon a partir del ajuste según las concentraciones correspondientes a los puntos de inflexión en las curvas de dosis-respuesta. Las constantes inhibitorias (K_i) se calcularon utilizando la siguiente ecuación, donde [RL] es la concentración en el ensayo y K_D es una constante de disociación de 25-hidroxi [26,27-³H]-colesterol:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_D}\right)}$$

Ensayo ROR γ t 5xRORE en células Jurkat (Ensayo 2)

30 Los compuestos de la presente invención se ensayaron para determinar la actividad agonista inversa de ROR γ en un ensayo de actividad transcripcional basado en células. Se utilizó luciferasa Nanoluc® secretada como indicador de la actividad transcripcional del ROR γ t de longitud completa en células Jurkat (ATCC, Cat. N.º TIB-152). Se construyó un plásmido indicador mediante la inserción de 5 repeticiones del elemento de respuesta a ROR (RORE) AAAGTAGGTC (SEQ ID NO:1) en un plásmido sin promotor disponible comercialmente pNL1.3[secNluc] (Promega, Cat. N.º N1021) usando los sitios de restricción KpnI e HindIII. Se adquirió el plásmido de expresión para ROR γ t (GeneCopoeia, Cat. N.º EX-T6988-M02). Se transfectoron células Jurkat (30 millones de células) con 11 μ g de EX-T6988-M02 y 26 μ g del plásmido indicador en medio OptiMEM® usando los reactivos Lipofectamine® LTX y Plus™ (Life Technologies, Cat. N.º 15338-100). Después de 5-6 h de incubación a 37 °C/CO₂ al 5 %, las células se recogieron, se resuspendieron en medio RPMI libre de rojo fenol que contenía FBS delipidado al 10 % (v/v) (Hyclone, Cat. N.º SH30855.03) y se dispensaron en placas de cultivo tisular de fondo transparente de 96 pocillos (CoStar, Cat. N.º 3603), a 80.000 células por pocillo. Los compuestos probados se añadieron a las células en el mismo medio (la concentración final de DMSO fue del 0,1 % (v/v)), y las placas se incubaron a 37 °C/CO₂ al 5 % durante 16-18 horas. La actividad de la luciferasa en los sobrenadantes acondicionados se determinó con reactivos de ensayo NanoGlo® (Promega, Cat. N.º N1130). El porcentaje de los valores de inhibición se calcularon basándose en los controles totalmente inhibidos y no inhibidos (DMSO), y los valores se invirtieron contra las concentraciones de los compuestos probados para derivar los valores de CI₅₀ utilizando un modelo de ajuste no lineal de cuatro parámetros.

Los resultados de los ensayos 1 y 2 se muestran en la Tabla 2.

50 **Tabla 2**

Compuesto n.º	Rango Ki de unión a ROR γ * (nM)	Rango de CI ₅₀ de ROR γ t5X* (nM)	Compuesto N.º	Rango Ki de unión a ROR γ * (nM)	Rango de CI ₅₀ de ROR γ t5X* (nM)
1	+++	+++	81	+	
2	+++	+++	82	+	
3	+++	+++	83	++	
4	+++	+++	84	+	

(continuación)

Compuesto n.º	Rango Ki de unión a RORγ* (nM)	Rango de CI50 de RORγt5X* (nM)	Compuesto N.º	Rango Ki de unión a RORγ* (nM)	Rango de CI50 de RORγt5X* (nM)
5	+++	+++	85	+	
6	+++	+	86	+	
7	+++	++	87	+	
8	+++	+	88	+	
9	+++	++	89	++	
10	+++	+	90	++	
11	++	+	91	++	
12	++	+	92	+	
13	+		93	+	
14	++		94	+	
15	+++	+	95	++	
16	++		96	+	
17	+++	+++	97	+	
18	+		98	+	
19	+		99	+	
20	+++	+++	100	+	
21	++	++	101	+	
22	+++	+++	102	++	
23	++		103	+	
24	+++	+	104	++	
25	+++	+	105	+	
26	++		106	++	
27	+++	++	107	++	
28	+++	+++	108	+	
29	+++	+++	109	+++	+
30	+++	+++	110	+	
31	+++	+++	111	++	
32	+++	++	112	+	
33	+++	+++	113	++	
34	+++	+++	114	+	
35	+++	++	115	++	
36	++		116	++	
37	+		117	+	
38	+++	++	118	+	
39	+++	+++	119	+	
40	++		120	+	
41	+++	+	121	+	
42	+++	+	122	+	
43	+++	+	123	++	
44	+++	++	124	+	
45	+++	+++	125	+	
46	+++	+	126	+	
47	+++	++	127	++	
48	+	+	128	++	

(continuación)

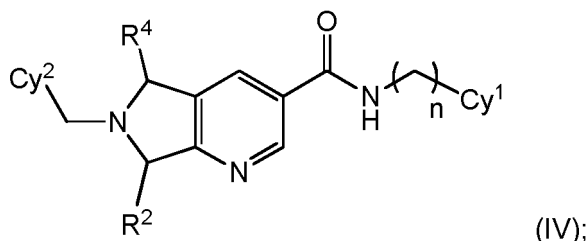
Compuesto n.º	Rango Ki de unión a RORγ* (nM)	Rango de CI50 de RORγt5X* (nM)	Compuesto N.º	Rango Ki de unión a RORγ* (nM)	Rango de CI50 de RORγt5X* (nM)
49	+++	+++	129	++	
50	+	+	130	+	
51	++	++	131	++	
52	++	++	132	++	
53	++		133	+++	++
54	+++	+++	134	+	
55	+++	+++	135	+	
56	+++	++	136	+	
57	+++	+++	137	+	
58	+++	+++	138	+	
59	+++	+++	139	+++	++
60	++		140	+	
61	+		141	+++	+++
62	+		142	+++	+++
63	+++	++	143	+++	++
64	+++	++	144	+++	+++
65	++		145	+	
66	+		146	+	
67	+++	+++	147	++	
68	+		148	+	
69	+		149	+++	++
70	+		150	+	
71	++		151	++	
72	++		152	+	
73	+		153	+	
74	+		154	+	
75	+		155	++	+
76	++		156	+	
77	+		157	+	
78	++		158	++	
79	+		159	+++	++
80	+				

*+ significa >1000 nM; ++ significa 100 nM - 1000 nM; +++ significa <100 nM.

5 Aunque los inventores han descrito numerosas realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención es para definirse en las reivindicaciones adjuntas más bien que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R² es alquilo (C₁₋₃);

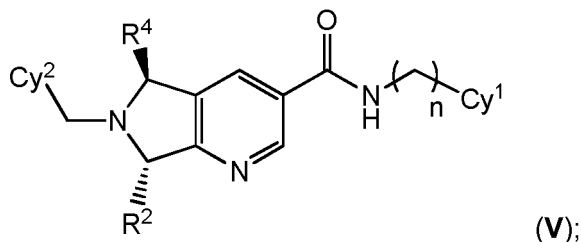
R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁₋₃) o =O;

n es 1 o 2;

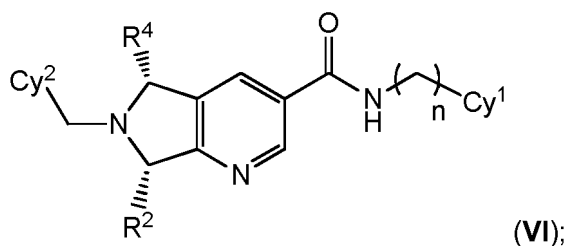
Cy¹ es fenilo, piperidinilo, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopirano, piridinilo, piperazinilo, azetidino, imidazolilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, piridazino, pirazolilo, pirrolidino, ciclohexilo, morfolino, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazolilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridino, 2,3-dihidro-1H-indeno o imidazo[1,2-a]pirimidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R⁵; Cy² es fenilo, pirimidino, ciclohexilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R⁶; y

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, carboxilo, alquilo (C₁₋₆), heterociclilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), CO₂H, (CH₂)₁₋₃COOH, alquilcarbonilo (C₁₋₃), cicloalquilo (C₃₋₆), hidroxialquilo (C₃₋₆), cicloalquilalquilo (C₄₋₇), alqueno (C₂₋₆), haloalqueno (C₂₋₆), hidroxialqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquil (C₃₋₆)-alquino (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), halocicloalquilo (C₃₋₆), halocicloalquilalquilo (C₄₋₇), alcoxilo (C₁₋₆), cicloalcoxilo (C₃₋₆), cicloalquilalcoxilo (C₄₋₇), haloalcoxilo (C₁₋₆), halocicloalcoxilo (C₃₋₆), halocicloalquilalcoxilo (C₄₋₇), alquiltio (C₁₋₆), cicloalquiltio (C₃₋₆), cicloalquilalquiltio (C₄₋₇), haloalquiltio (C₁₋₆), halocicloalquiltio (C₃₋₆), halocicloalquilalquiltio (C₄₋₇), alquilsulfino (C₁₋₆), cicloalquilsulfino (C₃₋₆), cicloalquilalquilsulfino (C₄₋₇), haloalquilsulfono (C₁₋₆), halocicloalquilsulfino (C₃₋₆), halocicloalquilalquilsulfino (C₄₋₇), alquilsulfono (C₁₋₆), cicloalquilsulfono (C₃₋₆), cicloalquilalquilsulfono (C₄₋₇), haloalquilsulfono (C₁₋₆), halocicloalquilsulfono (C₃₋₆), halocicloalquilalquilsulfono (C₄₋₇), alquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆), alcoxilo (C₁₋₆)-alcoxilo (C₁₋₆), haloalcoxilo (C₁₋₆)-alcoxilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo (C₁₋₆), H₂NCO, H₂NSO₂, alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), alcoxilo (C₁₋₆)-alquilaminocarbonilo (C₁₋₆), heterociclicarbonilo, alquilaminosulfono (C₁₋₆), dialquilaminosulfono (C₁₋₆), heterociclicarbonilo, alquilaminosulfono (C₁₋₆), alquil (C₁₋₆)-carbonilaminoalquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo (C₁₋₆)-alcoxilo (C₁₋₆), alcoxilo (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), haloalcoxilo (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), hidroxialcoxilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, oxo, aminoalquilo (C₁₋₆), alquilamino (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆)-alcoxilo (C₂₋₆), alquilamino (C₁₋₆)-alcoxilo (C₂₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alcoxilo (C₂₋₆), alquilcarbonilo (C₁₋₆), hidroxialquilcarbonilo (C₁₋₆), alquilhidroxycarbonilo (C₁₋₆), alquilhidroxilo (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), cicloalquilcarbonilo (C₃₋₆), cicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₆), {cicloalquil (C₃₋₆)}{alquil (C₁₋₆)}aminocarbonilo, dicicloalquilaminocarbonilo (C₃₋₆), cicloalquilaminosulfono (C₃₋₆), {cicloalquil (C₃₋₆)}{alquil (C₁₋₆)}aminosulfono, dicicloalquilaminosulfono (C₃₋₆), cianoalquilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), alquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), cicloalquilaminocarbonil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₆), {cicloalquil (C₃₋₆)}{alquil (C₁₋₆)}aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), [alquil (C₁₋₆)-heterociclicil (C₄₋₆)]alquilo (C₁₋₆) y dicicloalquilaminocarbonil (C₃₋₆)-alquilo (C₁₋₆).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de las Fórmulas (V) o (VI):

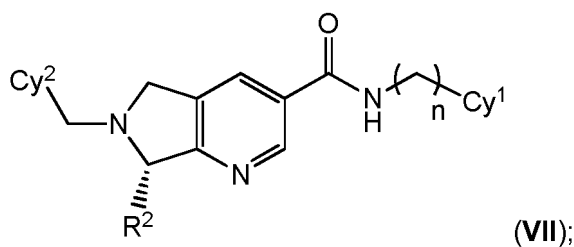


o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de la Fórmula (VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Cy¹ es fenilo, piperidinilo, 1,1-dióxido de tetrahidro-2*H*-tiopirano, piridinilo, piperazinilo, azetidino, imidazolilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, piridazinilo, pirazolilo, pirrolidinilo, ciclohexilo, morfolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo o imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R⁵, en donde al menos un R⁵ es alquilsulfonilo (C₁-C₃) o alquilaminosulfonilo (C₁-C₃).

- 15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es alquilo (C₁-C₃); y Cy¹ es fenilo, piridinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R⁵, en donde al menos un R⁵ es alquilsulfonilo (C₁-C₃) o alquilaminosulfonilo (C₁-C₃).

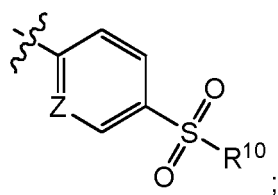
- 20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Cy² es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de R⁶.

- 25 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁵ se selecciona de halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, hidroxialquilo (C₁-C₃), alcoxicarbonilo (C₁-C₃), alquilsulfonilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), oxo, hidroxilo, alquilcarbonilo (C₁-C₃), hidroxialquilcarbonilo (C₁-C₃), alquilhidroxicarbonilo (C₁₋₃), alquilaminosulfonilo (C₁₋₃), alquilaminocarbonilo (C₁₋₃), dialquilamino (C₁₋₃)-alcoxi (C₂-C₆), alcoxicarbonilo (C₁₋₆), [alquil (C₁-C₃)-heterociclil (C₄-C₆)]alquilo (C₁-C₃) y alquilhidroxilo (C₁₋₃)-alquilo (C₁₋₃); y R⁶ se selecciona de halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, hidroxialquilo (C₁-C₃), alcoxicarbonilo (C₁-C₃), alquilsulfonilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), oxo, hidroxilo, arilalcoxicarbonilo (C₁-C₃), alquilhidroxilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), heteroarilo y alcoxicarbonilo (C₁-C₃).

- 30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁵ se selecciona de halo, alcoxi (C₁-C₃), hidroxilo, alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₃)-alcoxi (C₂-C₆), [alquil (C₁-C₃)-heterociclil (C₄-C₆)]alquilo (C₁-C₃), oxo, alquilcarbonilo (C₁-C₃), alquilaminosulfonilo (C₁-C₃), alquilsulfonilo (C₁-C₃) y ciano; y R⁶ se selecciona de haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), halo, ciano, alcoxicarbonilo (C₁-C₃), alquilhidroxilo (C₁-C₃)-alquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃) y haloalcoxi (C₁-C₃).

- 35 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁵ se selecciona de halo, ciano, alquilo (C₁-C₃), alquilaminosulfonilo (C₁-C₃) y alquilsulfonilo (C₁-C₃); y R⁶ se selecciona de haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), halo, ciano, alcoxicarbonilo (C₁-C₃) y haloalcoxi (C₁-C₃).

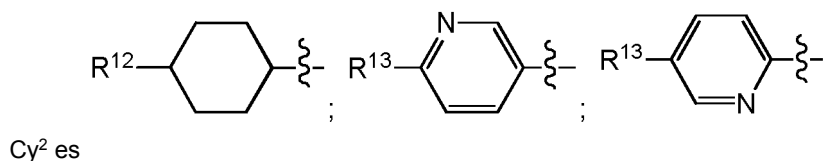
- 40 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Cy¹ es



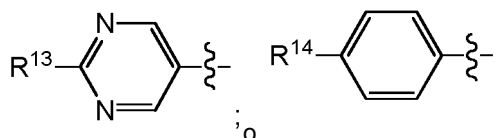
R¹⁰ es alquilo (C₁-C₃) o alquilamino (C₁-C₃); y Z es CH o N.

5

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 10, en el que



10



R¹² es alcoxicarbonilo (C₁₋₃), halo, dihalo, alcoxi (C₁₋₃) o haloalquilo (C₁₋₃); R¹³ es halo o haloalquilo (C₁₋₃); y R¹⁴ es halo, ciano, haloalquilo (C₁₋₃) o haloalcoxi (C₁₋₃).

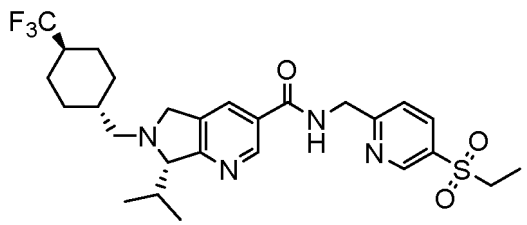
15

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R¹² a R¹⁴ son cada uno CF₃.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R² es isopropilo.

20

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la Fórmula:



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo que consiste en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, rinitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, acné, fibrosis quística, rechazo de aloinjerto, esclerosis múltiple, esclerodermia, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artrosis, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), psoriasis, enfermedad de Hashimoto, pancreatitis, diabetes autoinmune, diabetes de tipo I, enfermedad ocular autoinmunitaria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enteritis regional, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), síndrome del intestino irritable (IBS), síndrome de Sjögren, neuritis óptica, obesidad, hepatoesteatosis, inflamación asociada al tejido adiposo, resistencia a la insulina, diabetes de tipo II, neuromielitis óptica, miastenia grave, degeneración macular relacionada con la edad, ojo seco, uveítis, síndrome de Guillain-Barré, psoriasis, artritis psoriásica (PsA), asma resistente a esteroides, enfermedad de Graves, escleritis, depresión mayor, trastorno afectivo estacional, PTSD, trastorno bipolar, autismo, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, trastornos del SNC asociados a alteración del sueño y/o los ritmos circadianos, endometriosis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (OSAS), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, polimiositis, enfermedad de injerto contra huésped, cirrosis biliar primaria, fibrosis hepática, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), sarcoidosis, colangitis esclerosante primaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, síndrome poliendocrino autoinmune de tipo I,

40

síndrome poliendocrino autoinmune de tipo II, enfermedad celíaca, neuromielitis, artritis idiopática juvenil, esclerosis sistémica, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, artrosis, leishmaniasis cutánea, poliposis nasosinusal y cáncer.

- 5 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo que consiste en asma, dermatitis atópica, acné, enfermedad de Crohn, enteritis regional, colitis ulcerosa, síndrome de Sjögren, uveítis, enfermedad de Behçet, dermatomiositis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerodermia, psoriasis, artritis psoriásica (PsA), asma resistente a esteroides y artritis reumatoide.
- 10