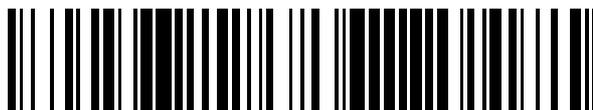


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 727**

51 Int. Cl.:

C07D 239/72 (2006.01)

C07D 453/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2014 PCT/US2014/060375**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15057629**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2014 E 14853874 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3057421**

54 Título: **Moduladores de quinilonila enlazados a alquilo de ROR(gamma)t**

30 Prioridad:

15.10.2013 US 201361890890 P

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

02.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 770 727 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de quinilonila enlazados a alquilo de ROR(gamma)t

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El receptor nuclear gamma t relacionado con el ácido retinoico (ROR γ t) es un receptor nuclear, expresado exclusivamente en las células del sistema inmune, y un factor de transcripción clave que impulsa la diferenciación de células Th17. Las células Th17 son un subconjunto de células T CD4⁺ que expresan CCR6 en su superficie para mediar su migración a sitios de inflamación, y dependen de la estimulación de IL-23, a través del receptor de IL-23, para su mantenimiento y expansión. Las células Th17 producen varias citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22 (Kom, T., E. Bettelli, et al. (2009). "IL-17 and Th17 Cells." *Annu Rev Immunol* 27: 485-517.), que estimulan a las células de los tejidos a producir un panel de quimiocinas, citoquinas y metaloproteasas inflamatorias, y promueve el reclutamiento de granulocitos (Kolls, J. K. and A. Linden (2004). "Interleukin-17 family members and inflammation." *Immunity* 21(4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James, et al. (2004). "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9). Se ha demostrado que las células Th17 son la principal población patógena en varios modelos de inflamación autoinmune, incluyendo la artritis inducida por colágeno (CIA) y la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (Dong, C. (2006). "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein, et al. (2006). "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." *Trends Immunol* 27(1): 17-23.). Los ratones con deficiencia de ROR γ t son saludables y se reproducen normalmente, pero han demostrado una diferenciación de células Th17 deteriorada *in vitro*, una población de células Th17 significativamente reducida *in vivo* y una susceptibilidad disminuida a EAE (Ivanov, Il, B. S. McKenzie, et al. (2006). "El receptor nuclear huérfano ROR γ t dirige el programa de diferenciación de las células T auxiliares IL-17+ proinflamatorias.." *Cell* 126(6): 1121-33.). Los ratones deficientes en IL-23, una citoquina requerida para la supervivencia de las células Th17, no producen células Th17 y son resistentes a EAE, CIA y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Cua, D.J., J. Sherlock, et al. (2003) "La interleucina-23 en lugar de la interleucina-12 es la citoquina crítica para la inflamación autoinmune del cerebro". *Nature* 421(6924): 744-8.; Langrish, CL, Y. Chen, et al. (2005). "IL -23 impulsa una población de células T patógenas que induce inflamación autoinmune". *J Exp Med* 201(2): 233-40; Yen, D., J. Cheung, et al. (2006). "IL-23 es esencial para la colitis mediada por células T y promueve la inflamación a través de IL-17 e IL-6". *J Clin Invest* 116(5): 1310-6.). En consistencia con estos descubrimientos, un anticuerpo monoclonal anti-IL23 específico bloquea el desarrollo de inflamación similar a la psoriasis en un modelo de enfermedad murina (Tonel, G., C. Conrad, et al. "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis". *J Immunol* 185(10): 5688-91).

45 En humanos, una serie de observaciones apoyan el papel de la vía IL-23/Th17 en la patogénesis de enfermedades inflamatorias. La IL-17, la citoquina clave producida por las células Th17, se expresa a niveles elevados en una variedad de enfermedades alérgicas y autoinmunes (Barczyk, A., W. Pierzchala, et al. (2003). "La interleucina-17 en el esputo se correlaciona con hiperreactividad de las vías respiratorias a la metacolina". *Respir Med* 97(6): 726-33.; Fujino, S., A. Andoh, et al. (2003). "Expresión aumentada de interleucina 17 en la enfermedad inflamatoria intestinal ". *Gut* 52(1): 65-70.; Lock, C., G. Hermans, et al. (2002). "El análisis de micromatrices de genes de lesiones de esclerosis múltiple produce nuevos objetivos validados en encefalomiелitis autoinmune ". *Nat Med* 8(5): 500- 8.; Krueger, J.G., S. Fretzin, et al. "IL-17A es esencial para la activación celular y los circuitos de genes inflamatorios en sujetos con psoriasis". *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9.). Además, los estudios genéticos en humanos han demostrado la asociación de polimorfismos en los genes para los receptores de la superficie de células Th17, IL-23R y CCR6, con susceptibilidad a EII, esclerosis múltiple (EM), artritis reumatoide (AR) y psoriasis (Gazouli, M., I. Pachoula, et al. "Polimorfismos de genes NOD2/CARD15, ATG16L1 e IL23R y aparición de la enfermedad de Crohn en la infancia". *World J Gastroenterol* 16(14): 1753-8., Núñez, C., B. Dema, et al.. (2008). " IL23R: ¿un locus de susceptibilidad para la enfermedad celíaca y la esclerosis múltiple? " *Genes Immun* 9(4): 289-93.; Bowes, J. y A. Barton "La genética de la artritis psoriásica: lecciones de estudios de asociación de genoma-amplio ". *Discov Med* 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada, et al. "Una variante reguladora en CCR6 está asociada con la susceptibilidad a la artritis reumatoide ". *Nat Genet* 42(6): 515 -9.).

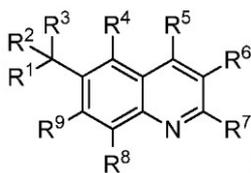
60 Ustekinumab (Stelara®), un anticuerpo monoclonal anti-p40 que bloquea tanto IL-12 como IL-23, está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos (de 18 años o más), con psoriasis en placas de moderada a grave, que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Actualmente, también están en desarrollo clínico para la psoriasis los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente solo a IL-23, para inhibir más selectivamente el subconjunto Th17 (Garber K. (2011). Psoriasis: from bed to bench and back" *Nat Biotech* 29, 563-

566), implicando aún más el importante papel de la vía de Th17 impulsada por IL-23 y ROR γ t en esta enfermedad. Los resultados de estudios clínicos de fase II recientes apoyan firmemente esta hipótesis, ya que el receptor anti-IL-17 y los anticuerpos terapéuticos anti-IL-17 demostraron ambos altos niveles de eficacia en pacientes con psoriasis crónica (Papp, K.A., "Brodalumab, un anticuerpo anti-interleucina-17-receptor para la psoriasis." *N Engl J Med* 2012 366(13): 1181-9.; Leonardi, C., R. Matheson, et al. "Anticuerpo monoclonal anti-interleucina-17 ixekizumab en la psoriasis de placa crónica." *N Engl J Med* 366(13): 1190-9.). Los anticuerpos anti-IL-17 también han demostrado respuestas clínicamente relevantes en ensayos tempranos en AR y uveítis (Hueber, W., Patel, DD, Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Efectos de AIN457, un anticuerpo completamente humano contra la interleucina-17A, sobre la psoriasis, la artritis reumatoide y la uveítis. *Sci Transl Med* 2, 5272.).

Toda la evidencia anterior respalda la inhibición de la vía Th17 mediante la modulación de la actividad de ROR γ t como una estrategia eficaz para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



Formula I

R¹ es azetidino, imidazolilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrahidropirano, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, fenilo, oxazolilo, o isoxazolilo; en donde dicho piperidinilo, piridilo, imidazolilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con SO₂CH₃, C(O)CH₃, CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃ o N(CH₃)₂; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente de Cl, OCH₃ y CH₃; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH₃; y en donde dicho azetidino está opcionalmente sustituido con CO₂C(CH₃)₃ o C(O)CH₃;

R² es alquilo C₍₁₋₆₎, ciclopropilo o alquino C₍₂₋₄₎;

R³ es OH;

R⁴ es H;

R⁵ es Cl, -CN, CF₃, CH₃, OH, N(CH₃) OCH₃, N(CH₃)₂, azetidino-1-ilo, o OCH₃;

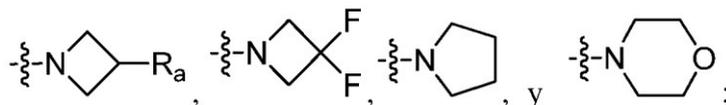
R⁶ es piridilo o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con Cl, F, CF₃, SO₂CH₃, o OCF₃; o

R⁶ es -O-fenilo, en el que dicho -O-fenilo está opcionalmente sustituido con Cl, F, o -CN; o R⁶ es -CH₂R^{6'}, en donde R^{6'} es piridilo, o fenilo, en donde dicho piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido con pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CF₃, OCH₃, SO₂CH₃, Cl, F, o -CN;

R⁷ es Cl, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₂₎ o NA¹A²;

A¹ es alquilo C₍₁₋₂₎;

A² es alquilo C₍₁₋₂₎, CH₂CH₂OCH₃ u OCH₃; o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de:



R_a es OH, OCH₃, F;

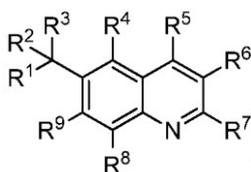
R⁸ es H;

R⁹ es H;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I.



Formula I

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en las reivindicaciones.

La divulgación comprende compuestos de Fórmula I, en donde

R¹ es azetidino, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, *N*-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, furanilo, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o quinolinilo; en donde dicho piperidinilo, piridilo, *N*-óxido de piridilo, pirimidinilo, piridacilo, pirazinilo, quinazolinilo, cinolinilo, benzotiazolilo, indazolilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolinilo, y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, (incluyendo C(O)CH₃), C(O)NH₂, C(O)NH alquilo C₍₁₋₂₎, C(O)N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, NHSO₂alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, CH₂CF₃, Cl, F, -CN, Oalquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo OCH₃), N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂ (incluyendo N(CH₃)₂, -(CH₂)₃OCH₃, Salquilo C₍₁₋₄₎, OH, CO₂H, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)CF₃, SO₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHalquilo C₍₁₋₂₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, C(O)NHSO₂CH₃ u OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de Cl, alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃), SCH₃, Oalquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo OCH₃), CF₃, -CN, y F; y en donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, Oalquilo C₍₁₋₂₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, SCH₃, CF₃, F, Cl y alquilo C₍₁₋₂₎ (incluyendo CH₃); y dichos tiadiazolilo y oxadiazolilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₍₁₋₂₎; y dichos piridilo, piridil-*N*-óxido, pirimidinilo, piridazilo y pirazinilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de C(O)NHalquilo C₍₁₋₂₎, C(O)N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, NHC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, NHSO₂alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)CF₃, SO₂CF₃, SO₂NH alquilo C₍₁₋₂₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, C(O)NHSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -CN, Oalquilo C₍₁₋₄₎, (CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃, Salquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, F, Cl y alquilo C₍₁₋₄₎; y en donde dicho azetidino está opcionalmente sustituido con alquilo C₍₁₋₃₎, C(O)alquilo C₍₁₋₂₎OH, C(O)NH₂, CO₂C(CH₃)₃, SO₂CH₃, o C(O)CH₃;

R² es alquilo C₍₁₋₆₎, cicloalquilo C₍₃₋₆₎ (incluyendo ciclopropilo) o alquino; en donde dicho alquilo C₍₁₋₆₎ o cicloalquilo C₍₃₋₆₎ está opcionalmente sustituido con NH₂, NH alquilo C₍₁₋₂₎, N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, SO₂alquilo C₍₁₋₂₎, SO₂NH₂, SO₂NH alquilo C₍₁₋₂₎, SO₂N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, CF₃, COOH, NHC(O)alquilo C₍₁₋₂₎, N(alquilo C₍₁₋₂₎)C(O)alquilo C₍₁₋₂₎, NHSO₂alquilo C₍₁₋₂₎, N(alquilo C₍₁₋₂₎)SO₂alquilo C₍₁₋₂₎, C(O)NHalquilo C₍₁₋₂₎, C(O)N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, OH, -CN, OCF₃, OCHF₂, C(O)NH₂, Oalquilo C₍₁₋₄₎, o hasta tres átomos de flúor; y en donde dicho alquino está opcionalmente sustituido con alquilo C₍₁₋₃₎;

R³ es H, OH, OCH₃, o NH₂;

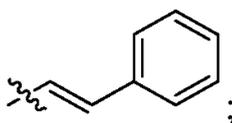
R⁴ es H, o F;

R⁵ es H, Cl, -CN, CF₃, Salquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo OCH₃), OH, alquilo C₍₁₋₄₎, N(CH₃)OCH₃, NH(alquilo C₍₁₋₄₎), N(alquilo C₍₁₋₄₎)₂ (incluyendo N(CH₃)₂), 4-hidroxi-piperidinilo, azetidino-1-ilo o fur-2-ilo; siempre que R⁵ no sea H si R⁷ es OCH₃;

R⁶ es piridilo, pirimidinilo, piridacilo, pirazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o fenilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta dos seleccionados independientemente del grupo que consiste de piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo CH₃), Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, CO₂H, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NH alquilo C₍₁₋₂₎, N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, SO₂NH₂, SONH₂, SO₂NHalquilo C₍₁₋₂₎, SON(CH₃)₂, SO₂N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂, SCH₃, OCH₂CF₃, SO₂CH₃, CF₃, Cl, F, OH y OCF₃; o R⁶ es -O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)fenilo, -N(CO₂C(CH₃)₃)fenilo, N(COCH₃)fenilo, -O-piridilo, -NHpiridilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)piridilo, N(CO₂C(CH₃)₃)piridilo, N(COCH₃)piridilo, -O-pirimidinilo, -NHpirimidinilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)pirimidinilo, N(CO₂C(CH₃)₃)pirimidinilo, N(COCH₃)pirimidinilo, -O-piridacilo, -NHpiridazilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)piridacilo, N(CO₂C(CH₃)₃)piridacilo, N(COCH₃)piridacilo, -O-pirazinilo, -NHpirazinilo, -N(alquilo C₍₁₋₃₎)pirazinilo, N(CO₂C(CH₃)₃)pirazinilo, o N(COCH₃)pirazinilo; en donde dichas porciones de pirimidinilo del mismo, porciones de piridacilo del mismo o porciones de pirazinilo del mismo están opcionalmente sustituidas con Cl, F, CH₃, SCH₃, Oalquilo C₍₁₋₄₎, -CN, CONH₂, SO₂NH₂ o SO₂CH₃; y en donde dichas porciones de fenilo del mismo o dichas porciones de piridilo del mismo están opcionalmente sustituidas con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de OCF₃, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, CHF₂, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alquilo C₍₁₋₄₎, cicloalquilo C₍₃₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎, N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOalquilo C₍₁₋₂₎, COalquilo C₍₁₋₂₎, SCH₃, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₂₎ y OCH₂CF₃; y en donde dichos pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están además opcionalmente sustituidos con CH₃; o R⁶ es -CH₂R⁶; en donde R⁶ es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, tiofenilo, pirimidinilo,

piridazilo, o pirazinilo; en donde dichos pirimidinilo, piridazilo, pirazinilo o están opcionalmente sustituidos con Cl, F, CH₃, SCH₃, Oalquilo C₍₁₋₄₎, -CN, CONH₂, SO₂NH₂, o SO₂CH₃; y en donde dicho piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de OCF₃, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, CHF₂, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, alquilo C₍₁₋₄₎, cicloalquilo C₍₃₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo OCH₃), N(CH₃)₂, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂, Cl, F, -CN, CO₂H, OH, CH₂OH, NHCOalquilo C₍₁₋₂₎, COalquilo C₍₁₋₂₎, SCH₃, CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, NH₂, NHalquilo C₍₁₋₂₎ y OCH₂CF₃; y en donde dichos pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están además opcionalmente sustituidos con CH₃;

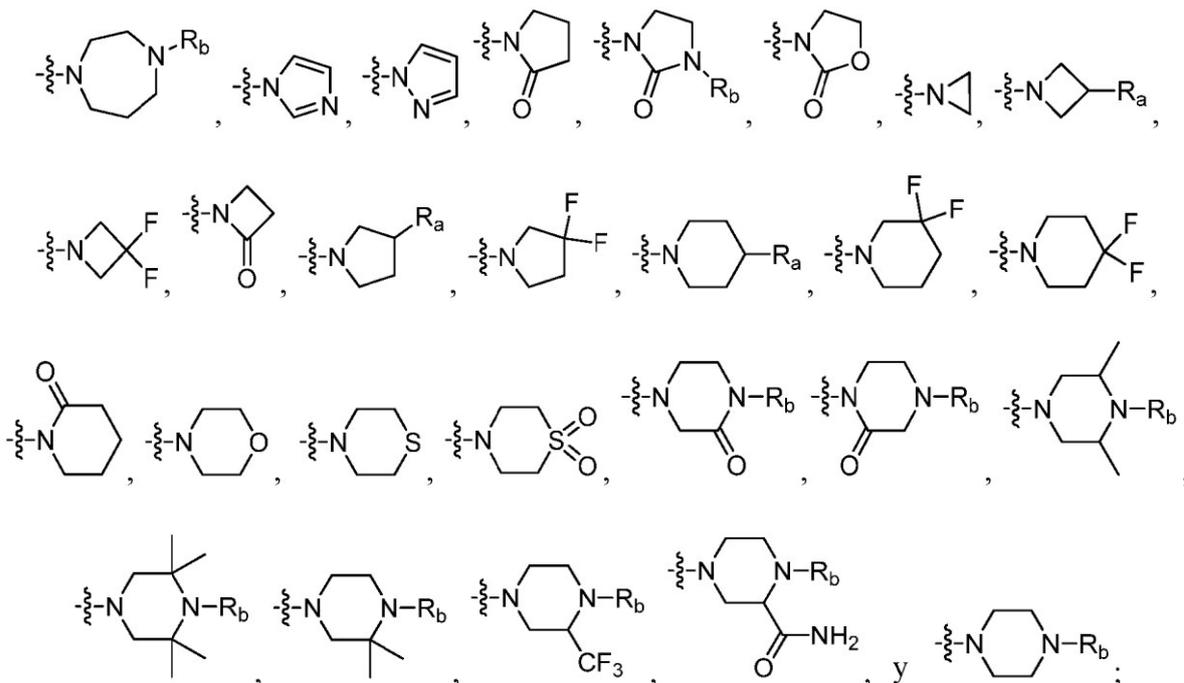
R⁷ es H, Cl, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₄₎CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CH₂Oalquilo C₍₁₋₄₎, CF₃, SCH₃, alquilo C₍₁₋₄₎NA¹A² (incluyendo CH₂NA¹A²), CH₂Oalquilo C₍₂₋₃₎NA¹A², NA¹A², C(O)NA¹A², CH₂NHalquilo C₍₂₋₃₎NA¹A², CH₂N(CH₃)alquilo C₍₂₋₃₎NA¹A², NHalquilo C₍₂₋₃₎NA¹A², N(CH₃)alquilo C₍₂₋₄₎NA¹A², Oalquilo C₍₂₋₄₎NA¹A², Oalquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo Oalquilo C₍₁₋₂₎), OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-ilo, fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidinilo, indazolilo, fenilo o



en donde dicho fenilo, tiofenilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidinilo e indazolilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, CH₃, CF₃ y OCH₃;

A¹ es H o alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo Oalquilo C₍₁₋₂₎);

A² es H, alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo Oalquilo C₍₁₋₂₎), alquilo C₍₁₋₄₎Oalquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo CH₂CH₂OCH₃), alquilo C₍₁₋₄₎OH, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, u Oalquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo OCH₃); o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de:



R_a es H, Oalquilo C₍₁₋₄₎, CH₂OH, NH CH₃), N(CH₃)₂, NH₂, CH₃, F, CF₃, SO₂CH₃, u OH;

R_b es H, CO₂C(CH₃)₃, alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, SO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₃, CH₂-ciclopropilo, fenilo, CH₂-fenilo, o cicloalquilo C₍₃₋₆₎;

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

R⁹ es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

En un aspecto de la divulgación:

R¹ es azetidino, pirrolino, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, piridilo, *N*-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazilo, piperidinilo, tetrahidropirano, fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, benzoxazolilo, o quinolinilo; en donde dichos piperidinilo, piridilo, *N*-óxido de piridilo, imidazolilo, fenilo, tiofenilo, benzoxazolilo y pirazolilo están opcionalmente sustituidos con SO₂CH₃, C(O)CH₃, C(O)NH₂, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃, N(CH₃)₂, -(CH₂)₃OCH₃, SCH₃, OH, CO₂H, CO₂C(CH₃)₃, o OCH₂OCH₃; y opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de Cl, OCH₃ y CH₃; y en donde dichos triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH₃; y en donde dicho azetidino está opcionalmente sustituido con CO₂C(CH₃)₃, SO₂CH₃ o C(O)CH₃;

R² es alquilo C₍₁₋₆₎ (incluyendo CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ y CH₂CH₂CH₂CH₃), ciclopropilo o alquino;

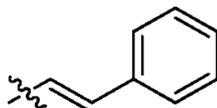
R³ es H, OH, OCH₃, o NH₂;

R⁴ es H, o F;

R⁵ es H, Cl, -CN, CF₃, SCH₃, Oalquilo C₍₁₋₃₎ (incluyendo (OCH₃), OH, alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo CH₃), N(CH₃)OCH₃, NH(alquilo C₍₁₋₂₎), N(alquilo C₍₁₋₂₎)₂ (incluyendo N(CH₃)₂, 4-hidroxi-piperidinilo, azetidino-1-ilo o fur-2-ilo; siempre que R⁵ pueda no ser H si R⁷ es OCH₃;

R⁶ es piridilo o fenilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con Cl, F, CF₃, SO₂CH₃, -CN, u OCF₃; o R⁶ es -O-fenilo, -NHfenilo, -N(alquil C₍₁₋₃₎)fenilo, -N(CO₂C(CH₃)₃)fenilo, -O-piridilo, -NHpiridilo, -N(alquil C₍₁₋₃₎)piridilo, o -N(CO₂C(CH₃)₃)piridilo en donde dichas porciones de fenilo del mismo o dichas porciones de piridilo del mismo están opcionalmente sustituidas con OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CH₃, OCH₃, Cl, F, o -CN; o R⁶ es -CH₂R⁶ en donde R⁶ es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, o tiofenilo; en donde dicho piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido con OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CH₃, OCH₃, Cl, F, o -CN; o R⁶ es CH₂R⁶, en donde R⁶ es piridilo, fenilo, benzotiofenilo, o tiofenilo, en donde dicho piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido con OCF₃, SO₂CH₃, CF₃, CHF₂, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CH₃, OCH₃, Cl, F, o -CN

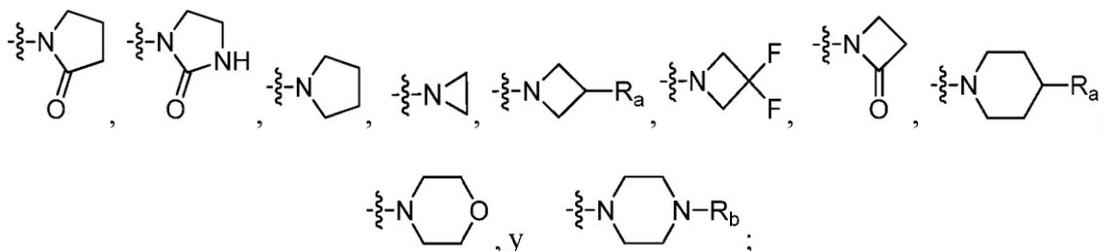
R⁷ es H, Cl, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCH₃, CF₃, SCH₃, NA¹A², C(O)NHCH₃, N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A², OCH₂CH₂NA¹A², Oalquilo C₍₁₋₃₎ (incluyendo Oalquilo C₍₁₋₂₎), OCH₂-(1-metil)-imidazol-2-ilo, imidazol-2-ilo, fur-2-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo o pirimidin-5-ilo; tiofen-3-ilo, 1-metil-indazol-5-ilo,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



en donde dichos imidazolilo o pirazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo CH₃;

A¹ es H o alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo alquilo C₍₁₋₂₎);

A² es H, alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo alquilo C₍₁₋₂₎), alquil C₍₁₋₄₎Oalquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo CH₂CH₂OCH₃), alquil C₍₁₋₄₎OH, C(O) alquilo C₍₁₋₂₎, u OCH₃; o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de:



R_a es H, F, OCH₃, u OH;

R_b es CH₃, o fenilo;

R⁸ es H, CH₃, OCH₃, o F;

R⁹ es H, o F;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

En la invención

R¹ es azetidino, imidazolilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrahidropirano, tiazolilo, piridilo, piperidinilo, fenilo, isoxazolilo, u oxazolilo; en donde dichos piperidinilo, piridilo, imidazolilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con SO₂CH₃, C(O)CH₃, CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃ o N(CH₃)₂; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente de Cl, OCH₃ y CH₃; y en donde dichos triazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH₃; y en donde dicho

azetidinilo está opcionalmente sustituido con $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;

R^2 es alquilo $\text{C}_{(1-6)}$ (incluyendo CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), ciclopropilo o alquínilo $\text{C}_{(2-4)}$;

R^3 es OH;

R^4 es H;

5 R^5 es Cl, -CN, CF_3 , CH_3 , OH, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, azetidín-1-ilo, u OCH_3 ;

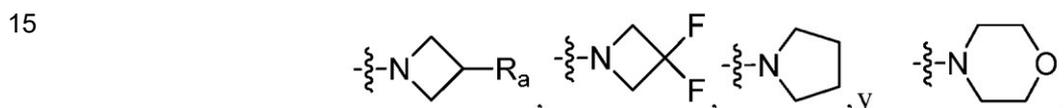
R^6 es piridilo o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con Cl, F, CF_3 , SO_2CH_3 , o OCF_3 ; o

R^6 es -O-fenilo, en donde dicho -O-fenilo está opcionalmente sustituido con Cl, F, o -CN; o R^6 es $-\text{CH}_2\text{R}^{6'}$, en donde $\text{R}^{6'}$ es piridilo, o fenilo, en donde dicho piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido con pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CF_3 , OCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F, o -CN;

10 R^7 es Cl, -CN, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, Oalquilo $\text{C}_{(1-2)}$ (incluyendo OCH_3) o NA^1A^2 ;

A^1 es alquilo $\text{C}_{(1-2)}$;

A^2 es alquilo $\text{C}_{(1-2)}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ u OCH_3 ; o A^1 y A^2 pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de:



R_a es OH, OCH_3 , F;

20 R^8 es H;

R^9 es H;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En otra realización de la invención.

R^1 es azetidín-3-ilo, *N*-acetil-azetidín-3-ilo, *N*-Boc-azetidín-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1,2-dimetilimidazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,6-dimetil-pirid-3-ilo;

30 R^2 es CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, alquínilo $\text{C}_{(2-4)}$, o ciclopropilo;

R^3 es OH;

R^4 es H;

R^5 es Cl;

35 R^6 es fenilo; o R^6 es $-\text{CH}_2\text{R}^{6'}$, en donde $\text{R}^{6'}$ es fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con SO_2CH_3 o CF_3 ;

R^7 es Cl, u OCH_3 ;

R^8 es H;

R^9 es H;

40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

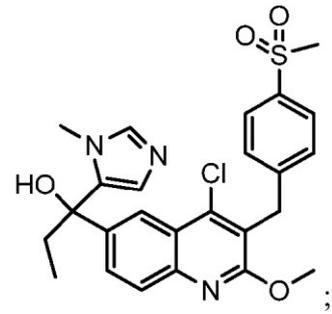
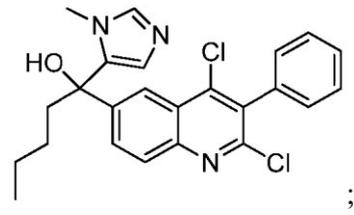
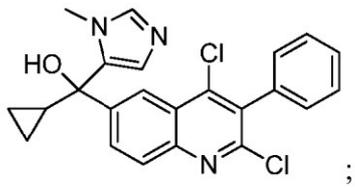
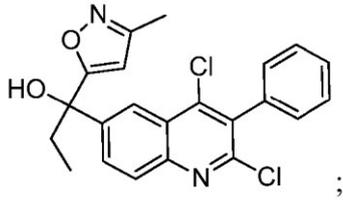
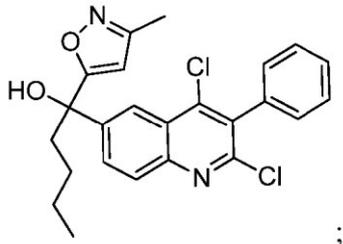
45

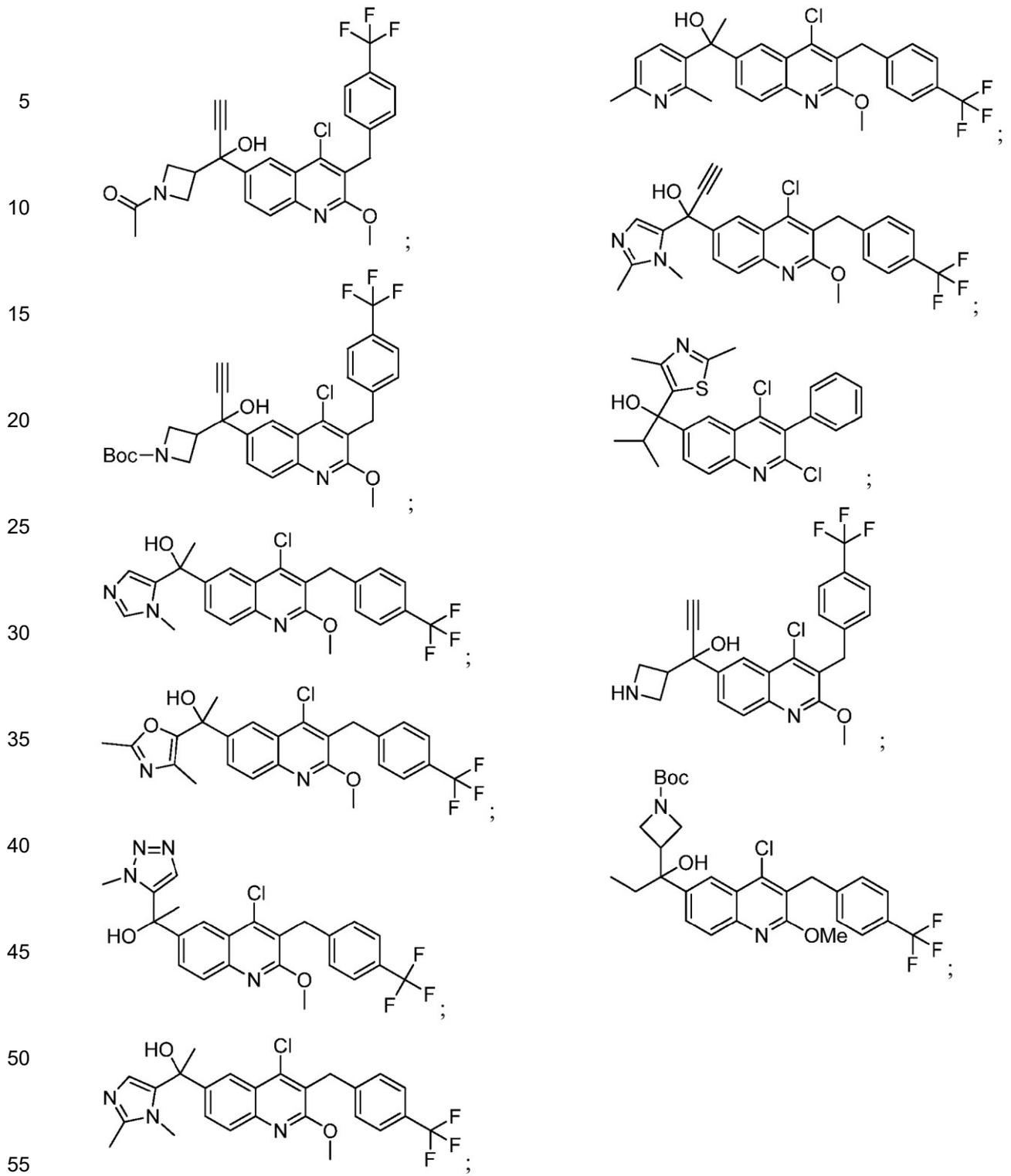
50

55

60

65





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

65 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I de la invención o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad inflamatorio mediado por ROR γ t que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello un cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

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

20 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I de la invención o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

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

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

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

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

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

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

65 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I de la invención o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o enfermedad, en

donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad es un trastorno pulmonar obstructivo crónico que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

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

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

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

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

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

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

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

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

45 La divulgación también se refiere a métodos para modular la actividad de ROR γ t en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I.

55 **DEFINICIONES**

El término "administrar" con respecto a la invención significa un compuesto de Fórmula I de la invención o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar terapéuticamente o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en la presente usando el compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo. Esto incluye administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, forma, composición o medicamento del compuesto en diferentes momentos durante el curso de una terapia o concurrentemente en una forma de combinación. Debe entenderse que la invención abarca todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

65

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

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

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

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

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

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

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



SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

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

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

COMPUESTOS PARA EL USO

La presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula I de la invención o una forma, composición o medicamento del mismo para su uso en un método para prevenir, tratar o mejorar un síndrome, trastorno o

enfermedad inflamatoria mediada por RORyt que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I o una forma, composición o medicamento del mismo.

5 Como RORyt es una isoforma N-terminal de RORy, se reconoce que los compuestos de la presente invención que son moduladores de RORyt probablemente también serán moduladores de RORy. Por lo tanto, se pretende que la descripción mecanicista de "moduladores de RORyt" abarque también los moduladores de RORy.

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

15 También es evidente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a administrar pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición de enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración del sujeto, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son, por tanto, 20 ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se merecen intervalos de dosificación más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.

25 Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier portador farmacéuticamente aceptable conocido. Los portadores ejemplares incluyen, pero no están limitados a, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes isotónicos adecuados. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, agentes disgregantes y lubricantes.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, alcanforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato.

35 Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como sales de dicitclohexilamino y sales con aminoácidos como arginina. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

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

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

55 SOLVATOS

Además, los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa en la presente, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica varios grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato 60 podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de solvente en la red cristalina del sólido cristalino. Se pretende que el término "solvato" abarque tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

65 Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la presente invención. Por tanto, en la presente invención, el término "administrar" abarcará los medios para tratar,

mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en la presente con los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos, que obviamente se incluirían dentro del alcance de la invención, aunque no se divulgue específicamente.

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

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

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

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

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

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

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

50 ABREVIATURAS

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

	Å	angstrom
	Ac	acetilo
55	Ac ₂ O	anhídrido acético
	Ar	arilo
	Boc	<i>tert</i> -butiloxi carbonilo
	BHT	hidroxitolueno butilado
	Bn	bencilo
60	br	ancho
	Bu	butilo
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
	d	doblete
	dba	dibencilideneacetona
65	DCM	diclorometano

5	Peryodinano de Dess-Martin DMA DMF DMSO dppf Reactivo de Eaton	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-ona dimetilacetamida <i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilsulfóxido (difenilfosfino)ferroceno 7,7% en peso de solución de pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico
10	EDCI ESI Et Et ₂ O EtOAc EtOH FCC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida ionización por electropulverización etilo éter dietílico acetato de etilo alcohol etílico cromatografía en columna flash
15	HATU HPLC Hz <i>i</i> -PrOH KHMDS	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato cromatografía líquida de alta presión hercio alcohol isopropílico bis(trimetilsilil)amida de potasio
20	LCMS m M Ácido de Meldrum	cromatografía líquida-espectrometría de masas multiplete molar (moles/litro) 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona
25	MeOH MHz min ml MTBE MS	metanol megahercio minutos mililitros metil terciario butil éter espectrometría de masas
30	m/z nm NaO <i>i</i> Pr NMR	proporción masa a carga nanómetros isopropóxido de sodio resonancia magnética nuclear
35	Ph PPA ppm Pr q	fenilo ácido polifosfórico partes por millón propilo cuarteto
40	RP-HPLC s t TEA	cromatografía líquida de alta presión en fase inversa singlete triplete trietilamina
45	TEMPO TFA THF TLC UV X-Phos	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo ácido trifluoroacético tetrahidrofurano cromatografía de capa fina ultravioleta 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

50 Esquemas generales

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

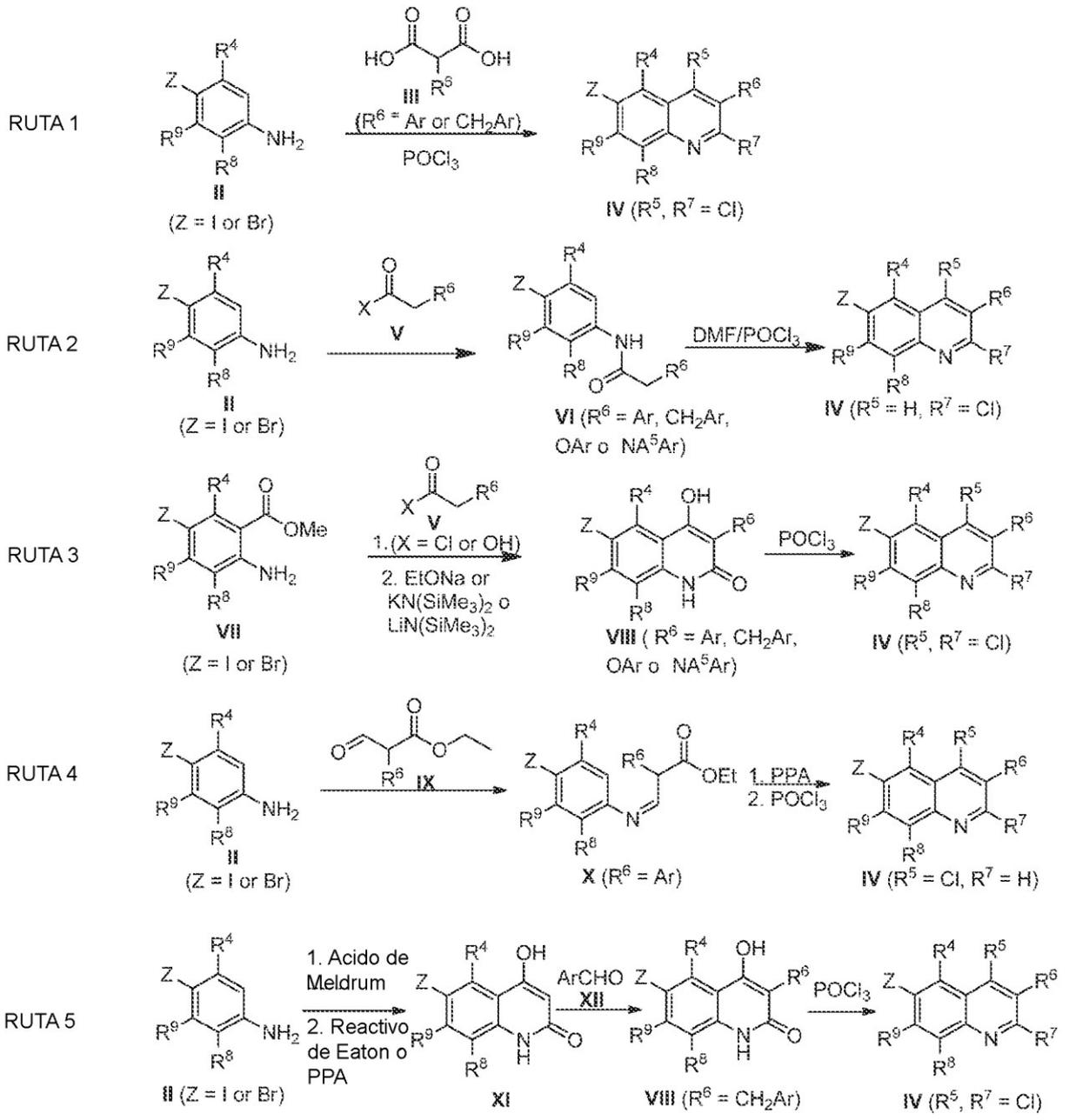
55 El esquema 1 describe el método usado para preparar 6-bromo o 6-yodo-quinolinas de Fórmula IV en donde R⁶ es Ar, -CH₂Ar, -OAr o NA⁵Ar en donde Ar es un anillo fenilo o un anillo heteroarilo como se describe en la descripción detallada de la invención y A⁵ es H o alquilo. Como se muestra en la ruta 1, las 6-haloanilinas II pueden condensarse con ácidos malónicos sustituidos III en oxiclورو de fósforo a temperaturas entre 80-120° C, proporcionando 6-haloquinolinas IV en donde R⁶ es Ar o CH₂Ar y R⁵ y R⁷ son Cl. Los ácidos malónicos 2-sustituidos III en donde R⁶ es CH₂Ar, pueden obtenerse a través de fuentes comerciales o pueden prepararse mediante la adición de benzaldehídos a ácido de Meldrum o malonatos de dialquilo como se describe por D. B. Ramachary et al. (Tetrahedron Letters 47 (2006) 651-656) seguido de hidrólisis de base acuosa en condiciones de microondas o por calentamiento a temperaturas entre 100 y 115° C, o tratamiento con un ácido como el ácido trifluoroacético en agua a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente hasta 100° C. La Ruta 2 ilustra cómo un experto en la

técnica podría generar 6-haloquinolinas de Fórmula **IV** por ciclación de las amidas **VI** (R^6 es Ar, CH_2Ar , OAr o NA^5Ar y A^5 es H o alquilo), derivadas de la acilación de 4-haloanilinas **I** con cloruros de ácido sustituidos **V** ($X = Cl$) o mediante acoplamiento con ácidos carboxílicos sustituidos **V** ($X = OH$) en presencia de un agente de acoplamiento apropiado como EDCI o HATU y una base como Et_3N . Los cloruros de ácido **V** pueden obtenerse a través de fuentes comerciales o prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Las amidas pueden ciclarse luego mediante formulación in situ en condiciones de Vilsmeier-Haack ($POCl_3/DMF$) seguido de calentamiento para promover la ciclación del anillo como se describe en la WO2007014940 proporcionando 2-cloroquinolinas **IV** en donde R^5 es H y R^7 es Cl. La Ruta 3 describe la acilación de 2-aminobenzoatos de metilo **VII** con cloruros de ácido **V** ($X = Cl$) o con ácidos sustituidos **V** ($X = OH$) usando un agente de acoplamiento como se ha descrito anteriormente para formar los productos intermedios de amida, que pueden tratarse adicionalmente con una base como etóxido de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de potasio, para proporcionar 6-halo-4-hidroxiquinolin-2(1H)-onas **VIII** en donde R^6 es Ar, CH_2Ar , OAr o NA^5Ar y A^5 es H o alquilo. La conversión de hidroxiquinolin-2(1H)-onas **VIII** a 2,4-dicloroquinolinas **IV** puede llevarse a cabo en oxiclورو de fósforo a reflujo.

La Ruta 4 describe cómo un experto en la técnica podría generar 6-haloquinolinas de Fórmula **IV** mediante condensación de anilinas **II** y aldehídos **IX** en etanol para formar compuestos de Fórmula **X** que pueden ciclarse adicionalmente en ácido polifosfórico a altas temperaturas seguido de tratamiento con oxiclورو de fósforo como se ha descrito anteriormente para proporcionar 6-haloquinolinonas **IV** en donde R^6 es Ar, R^5 es Cl y R^7 es H. Como se ilustra en la ruta 5, las hidroxiquinolin-2(1H)-onas **XI** pueden prepararse mediante condensación de 6-bromo o 6-yodoanilinas fácilmente disponibles con ácido de Meldrum y luego calentarse posteriormente en presencia de reactivo de Eaton o PPA como se describe por W.T. Gao, et al. (Synthetic Communications 2010, 40, 732). La condensación con aldehídos sustituidos de fórmula $ArCHO$ en presencia de un éster de Hantzsch, como dietil 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato, en solventes como etanol o piridina puede proporcionar 6-halo-4-sustituido hidroxiquinolin-2(1H)-onas **VIII** en donde R^6 es CH_2Ar . El calentamiento posterior de quinolinas **VIII** en presencia de oxiclورو de fósforo a temperaturas entre 80-120° C con o sin un solvente, como acetonitrilo, puede proporcionar las 6-haloquinolinas **IV** en donde R^5 y R^7 son Cl.

Esquema 1

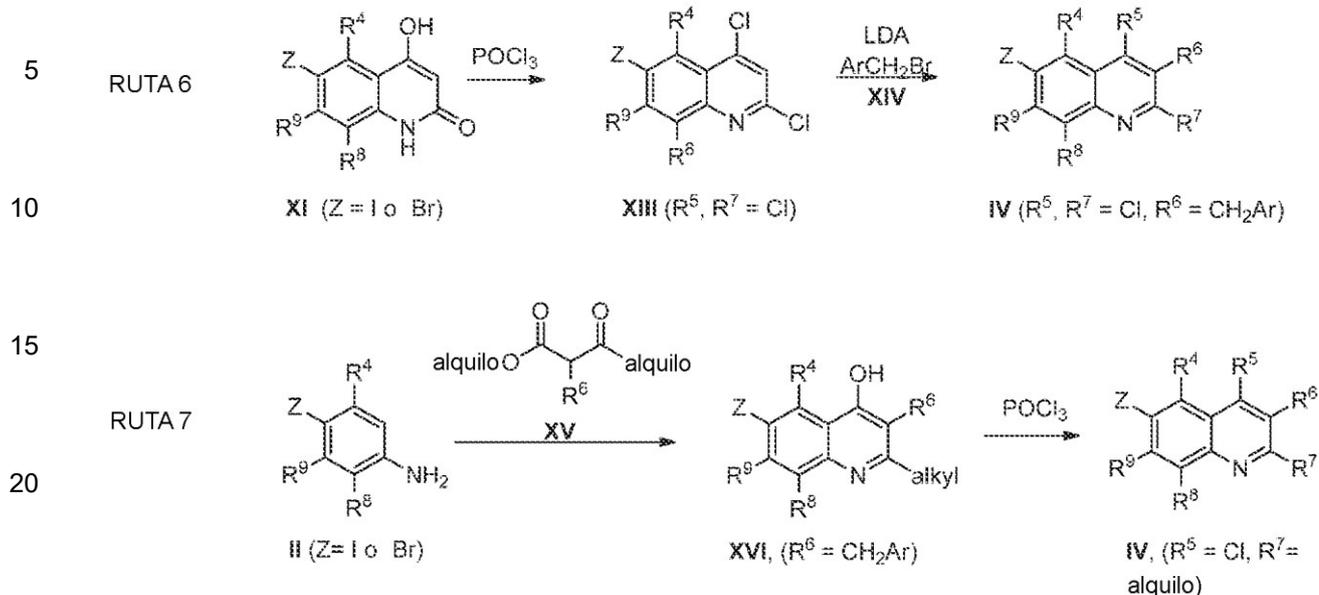
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



En la ruta 6, la hidroxiquinolin-2(1H)-onas **XI** puede transformarse en la dicloroquinolina **XIII** con oxocloruro de fósforo como se ha descrito anteriormente. La desprotonación en la posición C3 con una base como la diisopropilamina de litio en un solvente como el tetrahidrofurano a bajas temperaturas como de -78° C a 0° C seguido de la adición de reactivos de haluro de bencilo **XIV** puede proporcionar 6-haloquinolinas **IV** en donde R⁶ es CH₂Ar y R⁵ y R⁷ son Cl.

60
65

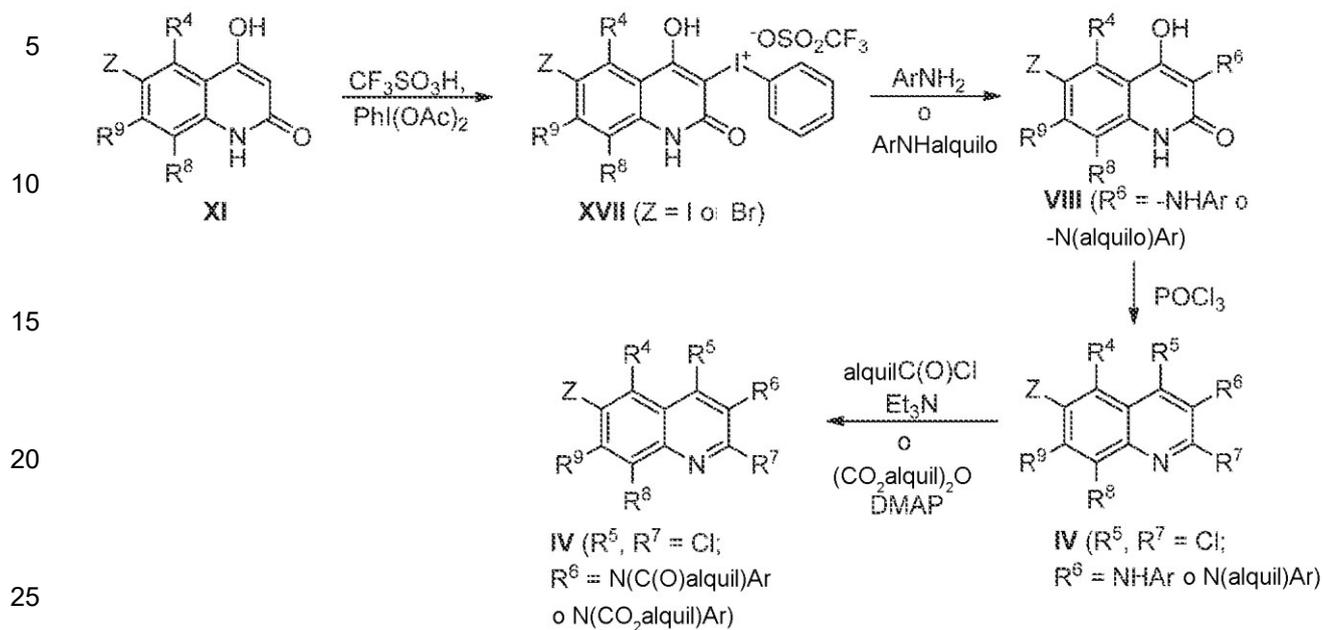
Esquema 1 continuación



25 Los compuestos de Fórmula IV, en donde R⁷ es alquilo, pueden prepararse como se ilustra en la ruta 7. Los productos intermedios de Fórmula XV pueden prepararse por desprotonación de β-ceto ésteres, como 3-oxobutanoato de etilo o 3-oxopentanoato de etilo, con una base como hidruro de sodio seguido de alquilación con haluros de alquilo sustituidos. Los productos Intermedios de Fórmula XV también pueden prepararse por condensación de β-cetoésteres, como 3-oxobutanoato de etilo o 3-oxopentanoato de etilo con aldehídos en presencia de piperidina y ácido acético en un solvente como benceno seguido de hidrogenación catalizada por paladio en un solvente como etanol. La condensación con 4-haloanilinas II en presencia de un ácido, como el ácido para-toluenosulfónico (PTSA), en tolueno a reflujo con eliminación concomitante de agua seguido de ciclación intramolecular a temperatura elevada proporciona 4-hidroxi quinolinas XVI, en donde R⁷ es alquilo. El grupo hidroxilo puede convertirse luego en un cloro calentando en acetonitrilo con oxiclورو de fósforo para proporcionar 6-haloquinolinas IV en donde R⁵ es Cl y R⁷ es alquilo.

40 En el Esquema 2 se muestra una ruta alternativa que puede usarse para preparar 6-haloquinolinas IV donde R⁶ es NA⁵Ar en donde Ar es fenilo o heteroarilo y A⁵ es H, alquilo, CO₂alquilo o COalquilo. Las 4-hidroxiquinolinonas XI pueden tratarse con (diacetoxiiodo)benceno y ácido trifluorometanosulfónico para producir sulfonatos de 4-hidroxiquinolinona fenilydoniotrifluorometano XVII (Org. React. 2001, 57, 327). Estos productos intermedios pueden tratarse con arilaminas primarias o secundarias como se describe en Monatsh. Chem 1984, 115 (2), 231 para proporcionar las 4-hidroxiquinolinonas VIII donde R⁶ es NA⁵Ar y A⁵ es H o alquilo. El calentamiento posterior en oxiclورو de fósforo como se ha descrito previamente podría proporcionar las 6-haloquinolinas IV en donde R⁵ y R⁷ son cloro. Las quinolinas de Fórmula IV en donde A⁵ es H pueden funcionalizarse adicionalmente mediante N-alquilación o acilación con un haluro de alquilo o cloruro de ácido de alquilo para formar amidas IV (R⁶ es NA⁵Ar y A⁵ es alquilo o COalquilo). Las quinolinas de Fórmula IV en donde A⁵ es H también pueden tratarse con un dicarbonato de dialquilo, como dicarbonato de di-terc-butilo, y DMAP en un solvente polar como THF o DMF para formar carbamatos IV (R⁶ es NA⁵Ar y A⁵ es CO₂f-butilo).

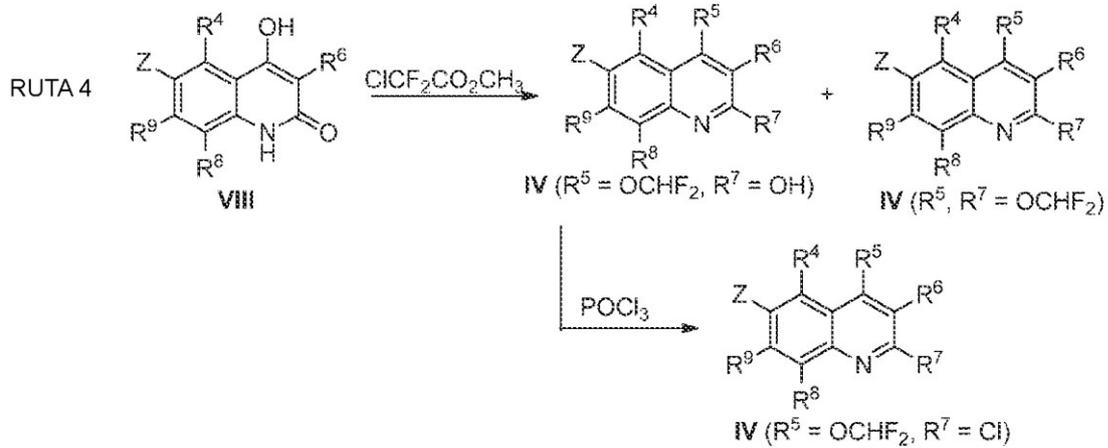
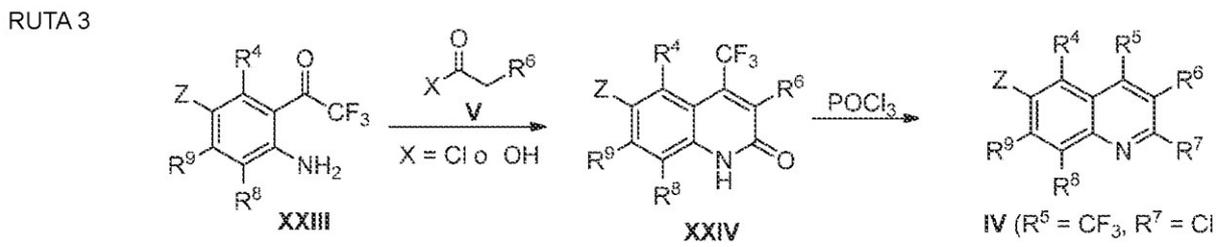
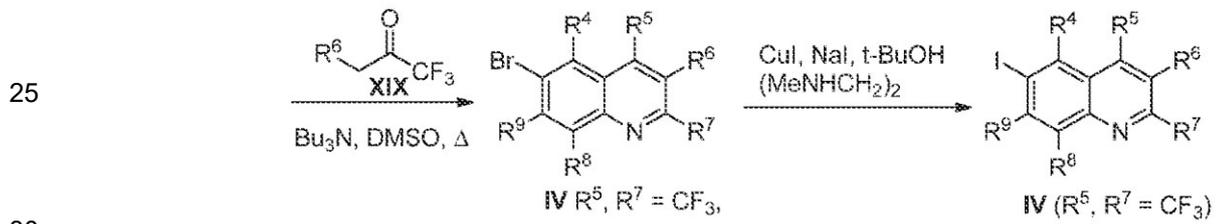
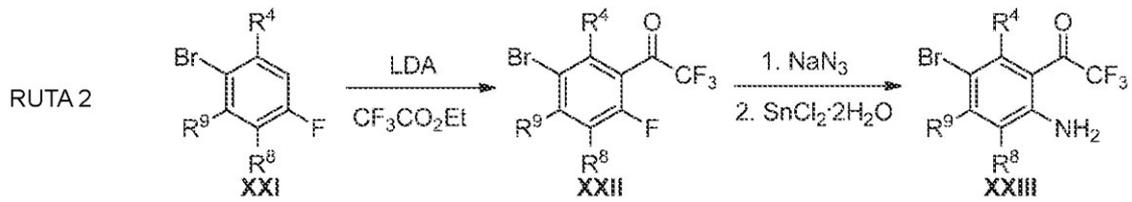
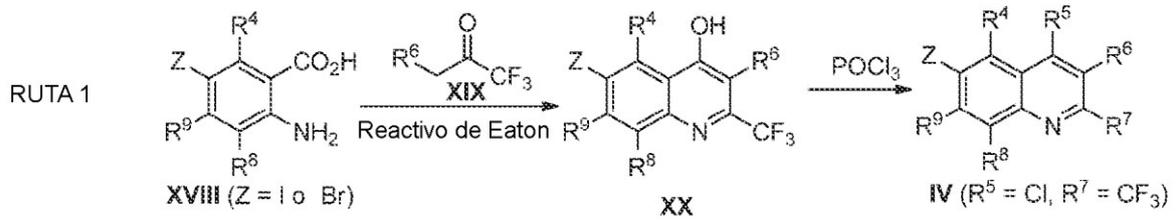
Esquema 2



El Esquema 3 ilustra cómo un experto en la técnica podría generar 6-haloquinolinas de Fórmula IV en donde un grupo CF_3 o OCHF_2 se introduce en cualquiera de las posiciones 2, 4 o ambas posiciones 2 y 4 del anillo de quinolina. Como se demostró en la ruta 1, la ciclación de los ácidos 2-aminobenzoicos XVIII con 1,1,1-trifluoropropan-2-onas XIX en reactivo de Eaton a temperaturas elevadas podría producir 4-hidroxi-2-trifluorometilquinolinas XX, que tras calentarse en oxiclورو de fósforo a temperaturas entre $100\text{-}120^\circ\text{C}$ pueden dar 6-haloquinolinas IV, en donde R^5 es Cl y R^7 es CF_3 . Las quinolinas IV en las que R^5 y R^7 son CF_3 podrían formarse mediante la secuencia de reacción ilustrada en la ruta 2. El tratamiento de 1-bromo-4-fluorobencenos XXI con una base como diisopropilamida de litio a temperaturas entre -78 y -40°C seguido de la adición de trifluoroacetato de etilo puede proporcionar 2-fluorofenil-2,2,2-trifluoroetanonas XXII. Las anilinas XXIII podrían prepararse mediante desplazamiento de fluoruro con azida de sodio seguido de reducción con dihidrato de cloruro de estaño (II). La ciclación de anilinas XXIII con 1,1,1-trifluoropropan-2-onas XIX en presencia de tributilamina en un solvente polar, como DMF o DMSO, a temperaturas elevadas puede proporcionar bromoquinolinas IV en donde R^5 y R^7 son CF_3 . La conversión de las 6-bromo a 6-yodoquinolinas de Fórmula IV puede lograrse con NaI , CuI y N,N' -dimetiletilendiamina en un solvente polar como t -BuOH a altas temperaturas en condiciones de microondas.

La acilación de anilinas XXIII con cloruros de ácidos o ácidos carboxílicos y un agente de acoplamiento como EDCI, en presencia de una base, como trietilamina o *tert*-butóxido de potasio, puede conducir directamente a las 4-(trifluorometil)quinolin-2(1H)-onas cicladas XXIV. El calentamiento con oxiclورو de fósforo con o sin diisopropiletilamina produce 6-haloquinolinas IV en donde R^5 es CF_3 y R^7 es Cl (ruta 3). La ruta 4 describe cómo un experto en la técnica podría generar compuestos de Fórmula IV en donde R^5 es difluorometoxi y R^7 es hidroxilo y compuestos de Fórmula IV en donde tanto R^5 como R^7 son difluorometoxi mediante el tratamiento de hidroxiquinolin-2(1H)-onas VIII con 2-cloro-2,2-difluoroacetato y una base como carbonato de potasio en un solvente aprótico polar como DMF. La 6-haloquinolin-2(1H)-ona IV (R^5 es OCHF_2 y R^7 es OH) puede tratarse posteriormente con oxiclورو de fósforo como se ha descrito anteriormente para proporcionar 6-haloquinolinas IV en donde R^5 es difluorometoxi y R^7 es Cl .

Esquema 3



El esquema 4 ilustra métodos alternativos para la preparación de producto intermedios de 6-haloquinolina **VI** en los que R^6 es NA^5Ar u OAr y R^7 es hidrógeno. Las anilinas **II** pueden hacerse reaccionar con el ácido de Meldrum de metoximetileno generado in situ para formar enaminas **XXV** que pueden ciclar calentando en el intervalo de 250-300° C en un solvente no polar de alto punto de ebullición como el difenil éter, para proporcionar 4-hidroxiquinolinas **XXVI** (Madrid, P.B. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 1015). Las 4-hidroxiquinolinas **XXVI** pueden nitrarse en la posición 3 calentando con ácido nítrico en un solvente ácido, como ácido propiónico, para proporcionar 3-nitro-4-hidroxiquinolinas **XXVII** (ruta 1). El calentamiento de estos productos intermedios con $POCl_3$ y la reducción del grupo nitro, por ejemplo, usando dihidrato de cloruro de estaño (II), proporciona 3-amino-4-cloroquinolinas **XXVIII**. La *N*-arilación o *N*-heteroarilación puede lograrse usando ácidos aril o heteroaril borónicos y una sal de cobre, como $Cu(OAc)_2$, en presencia de una base de amina terciaria. Las aminas secundarias resultantes pueden elaborarse adicionalmente mediante *N*-alquilación o acilación con un haluro de alquilo o cloruro de ácido de alquilo y una base para proporcionar 6-haloquinolinas de Fórmula **IV** en donde R^5 es Cl, R^7 es H, R^6 es NA^5Ar y A^5 es alquilo o COalquilo. Alternativamente, las 4-hidroxiquinolinas **XXVI** pueden bromarse en la posición 3 calentando con *N*-bromosuccinimida en ácido acético para proporcionar 3-bromo-4-hidroxiquinolinas **XXIX** (ruta 2). El desplazamiento del sustituyente 3-bromo puede lograrse calentando con una sal de fenóxido de aril o heteroaril potasio en presencia de polvo de cobre y bromuro de cobre (I) en un solvente polar, como DMF, como se describe en Collini, M.D. et al., US 20050131014. Las 4-hidroxiquinolinas **XXX** resultantes pueden calentarse en $POCl_3$ para proporcionar 6-haloquinolinas **IV** en donde R^5 es Cl, R^7 es H, R^6 es OAr .

5

10

15

20

25

30

35

40

45

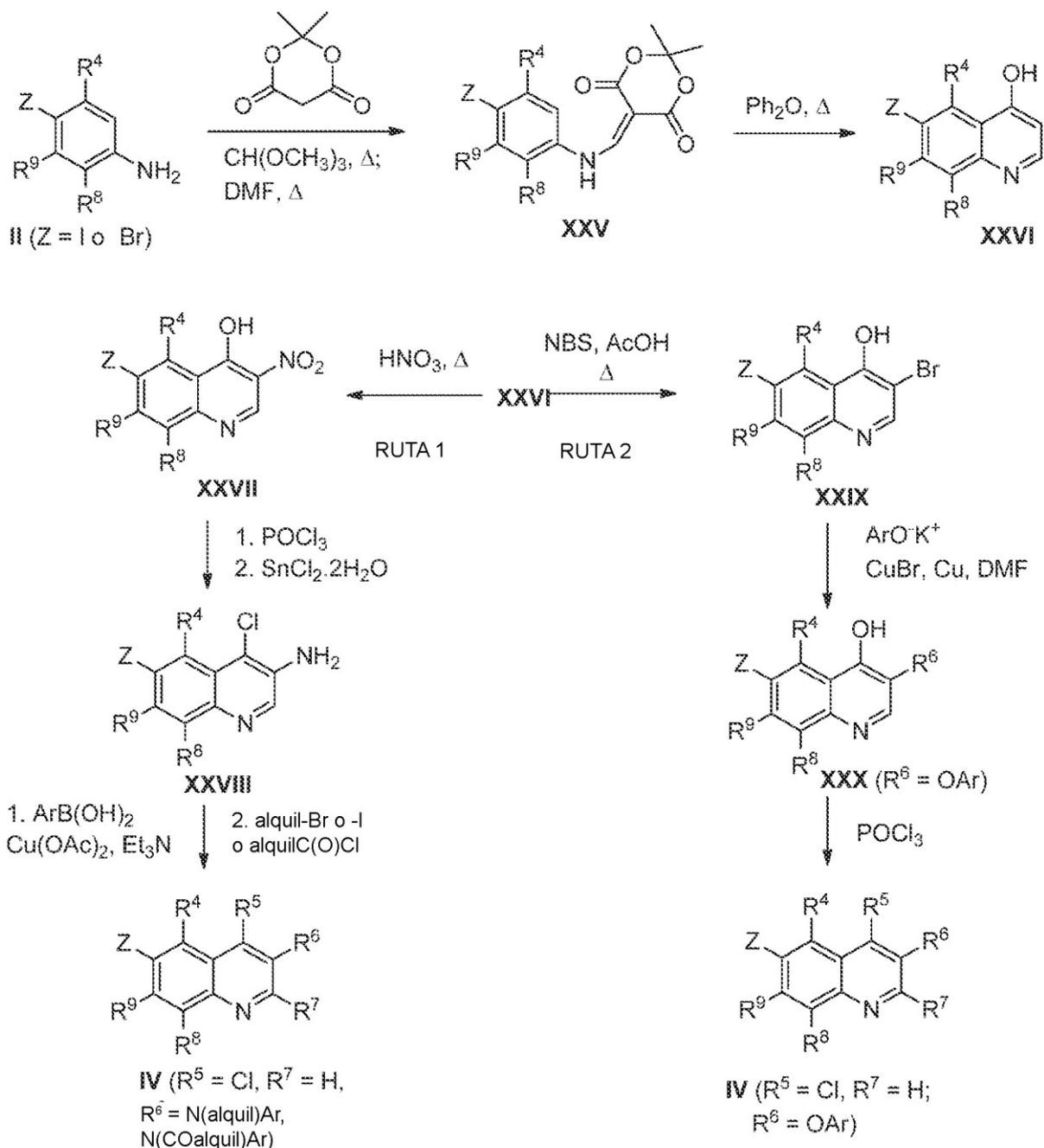
50

55

60

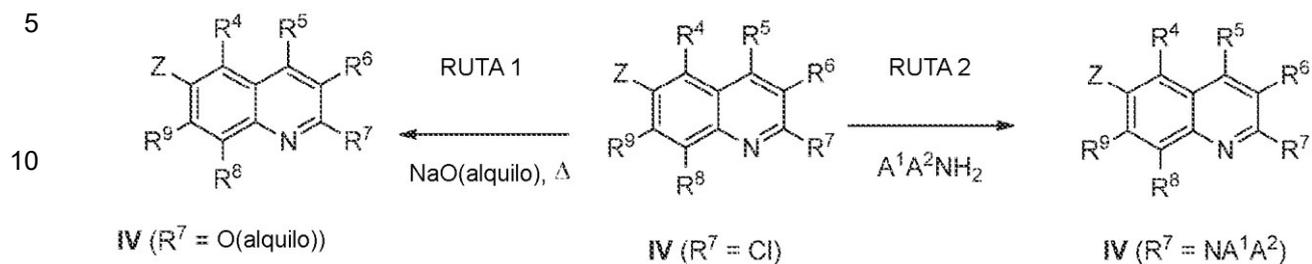
65

Esquema 4



El Esquema 5 proporciona métodos usados para desplazar el 2-Cl de las 6-haloquinolinas **IV** con neucófilos de oxígeno o nitrógeno. Como se muestra en la ruta 1, el desplazamiento del 2-Cl con alcóxidos de sodio puede lograrse en un solvente alcohólico como metanol, etanol o isopropanol o a temperaturas elevadas o en un solvente no polar como tolueno (Alan Osborne et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1993) 181-184 y J. Chem. Research (S), 2002, 4) para proporcionar quinolinas sustituidas **IV** en donde, R⁷ es Oalquilo. De igual manera, pueden obtenerse 6-haloquinolinas de Fórmula **IV** donde R⁷ es NA¹A² mediante el desplazamiento del grupo 2-Cl con aminas sustituidas usando métodos estándar conocidos en la técnica (ruta 2).

Esquema 5

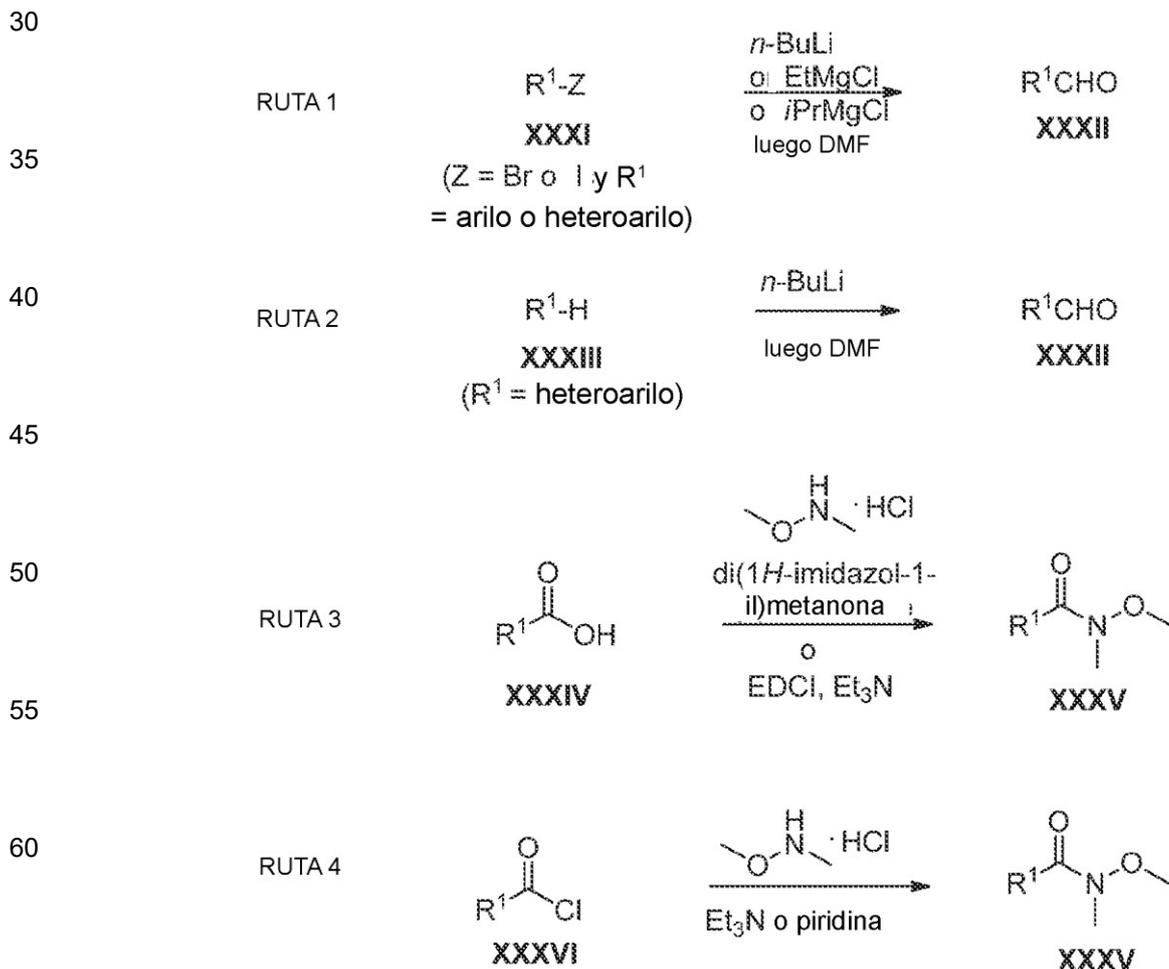


20

25

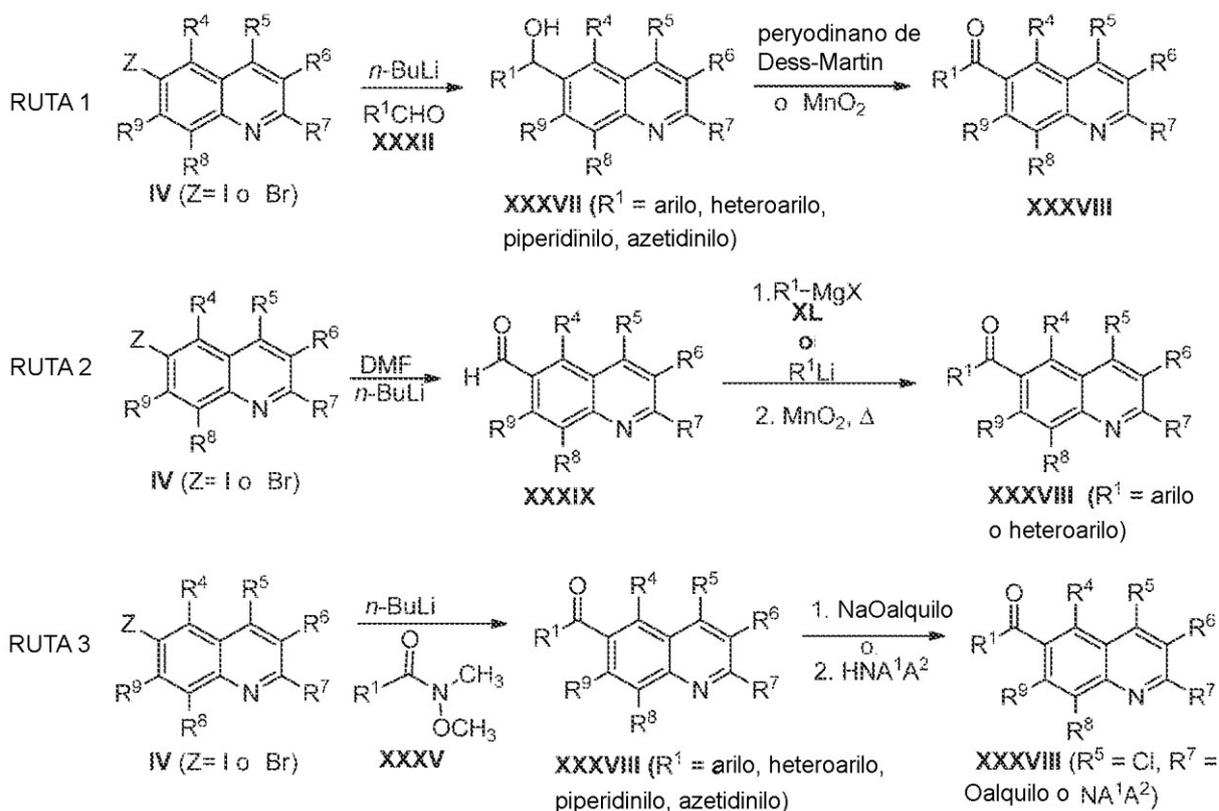
El esquema 6 representa la síntesis de aldehídos de la Fórmula **XXXII**, que no están disponibles a través de fuentes comerciales, y amidas de Weinreb de Fórmula **XXXV**. Como se muestra en la ruta 1, los haluros de arilo o heteroarilo **XXXI** se transforman en los reactivos de organolitio u organomagnesio correspondientes con *n*-BuLi o un reactivo de magnesio, respectivamente, y luego se atrapan con dimetilformamida para proporcionar aldehídos **XXXII**. Alternativamente, como se muestra en la ruta 2, los anillos de heteroarilo **XXXIII** con un protón ácido pueden desprotonarse con *n*-BuLi y atraparse con dimetilformamida para proporcionar aldehídos **XXXII**. Los ácidos carboxílicos sustituidos **XXXIV** pueden tratarse con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de una base como la trietilamina o la base de Hunig y un reactivo de acoplamiento como EDCI para proporcionar las amidas de Weinreb **XXXV** (ruta 3). Los cloruros ácidos **XXXVI**, que pueden obtenerse a través de fuentes comerciales o prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente, también pueden convertirse en la amida de Weinreb **XXXV** usando procedimientos conocidos en la técnica (ruta 4).

Esquema 6



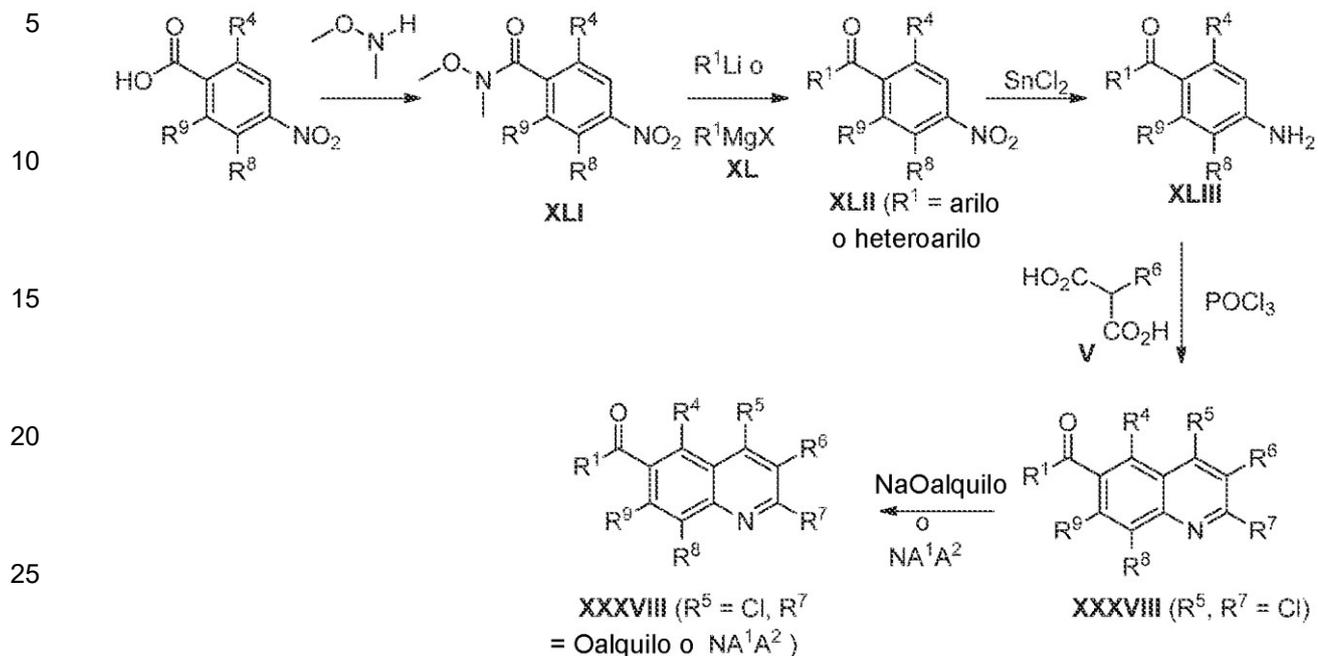
El esquema 7 ilustra rutas para la síntesis de cetoquinolinas **XXXVIII** en donde R^1 es arilo, heteroarilo, piperidinilo o azetidino como se define en una descripción detallada de la invención. Como se muestra en la ruta 1, el tratamiento de 6-bromo o 6-yodoquinolinas **IV** con *n*-BuLi seguido de la adición de aldehídos **XXXII** disponibles comercialmente o preparados (Esquema 6) a temperaturas entre 0 y -78°C , puede proporcionar alcoholes secundarios de Fórmula **XXXVII**. La oxidación a la cetoquinolina **XXXVIII** puede lograrse con peryodinano de Dess-Martin en un solvente como diclorometano o con MnO_2 en un solvente como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperaturas elevadas. Alternativamente, las 6-bromo o las 6-yodoquinolinas **IV** pueden tratarse con *n*-BuLi a -78°C y luego neutralizarse con DMF para proporcionar quinolina carboxaldehydos **XXXIX** (ruta 2). Las cetoquinolinas **XXXVIII** pueden obtenerse luego en un proceso de dos pasos mediante la adición de reactivos de Grignard o litio **XL**, como $R^1\text{MgX}$ o $R^1\text{Li}$, en donde X es Br o Cl, a quinolina aldehídos **XXXIX** seguido de oxidación con MnO_2 (ruta 2). Las 6-haloquinolinas **IV** también pueden litiarse mediante tratamiento con *n*-butil litio como se ha descrito anteriormente y luego tratarse con amidas de Weinreb **XXXV** para proporcionar las cetoquinolinas **XXXVIII**. La conversión de los cloros en la posición 2 puede lograrse como se ha descrito anteriormente (Esquema 5) para proporcionar cetoquinolinas **XXXVIII** en donde R^5 es Cl y R^7 es Oalquilo o NA^1A^2 (ruta 3).

Esquema 7



El esquema 8 describe una síntesis alternativa de cetoquinolinas de Fórmula **XXXVIII**. Los ácidos 4-nitrobenzoicos de partida pueden convertirse en los derivados de ácido *N,O*- dimetilhidroxámico **XLI**, que, después del tratamiento con un reactivo de organolitio u organomagnesio (preparado in situ como se ha descrito anteriormente), podría proporcionar 4-nitrofenilcetonas de Fórmula **XLII**. El grupo nitro puede entonces reducirse con reactivos como cloruro de estaño (**II**) en condiciones estándar bien conocidas en la técnica, para proporcionar cetoanilinas **XLIII**. Las cetoanilinas **XLIII** pueden condensarse con ácidos malónicos **V** y oxiclóruo de fósforo como se ha descrito anteriormente (Esquema 1) para formar 6-cetoquinolinas **XXXVIII** en donde R^5 y R^7 son Cl. La conversión de los cloros en la posición 2 puede lograrse como se ha descrito anteriormente (Esquema 5) para proporcionar cetoquinolinas **XXXVIII** en donde R^5 es Cl y R^7 es Oalquilo o NA^1A^2 .

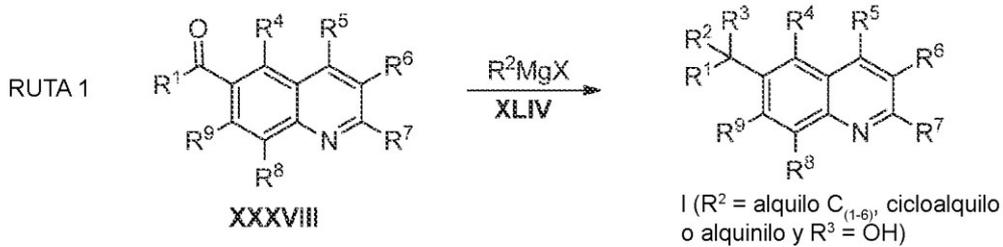
Esquema 8



El Esquema 9 ejemplifica el método usado para introducir R^2 para la formación de alcoholes terciarios de Fórmula I en donde R^2 es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo o alquínilo y R^3 es OH. Como se muestra en la ruta 1, los reactivos de Grignard R^2MgX ($\text{X} = \text{Br}$ o I) de Fórmula XLIV, obtenidos a través de fuentes comerciales o preparados a partir de los bromuros o haluros correspondientes y magnesio usando procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica, podrían añadirse a las cetoquinolinas XXXVIII en donde R^1 es arilo o heteroarilo a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente para proporcionar compuestos de Fórmula I, en donde R^2 es alquilo, alquilo sustituido o cicloalquilo y R^3 es OH. De manera similar, puede añadirse un reactivo de organolitio como R^2Li a la cetoquinolina XXXVIII en donde R^1 es arilo o heteroarilo a temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente en un solvente preferido como tetrahidrofurano para proporcionar los alcoholes terciarios de Fórmula I en donde R^2 es alquilo y R^3 es OH (ruta 2). Las cetoquinolinas XXXVIII también pueden tratarse con alquínil litio protegido como TMS-litioacetiluro a temperaturas entre 0°C y temperatura ambiente en un solvente como THF seguido de desprotección con una base como KOH en un solvente de alcohol polar tal como metanol o etanol para proporcionar compuestos de Fórmula I donde en R^2 es acetileno y R^3 es OH (ruta 3).

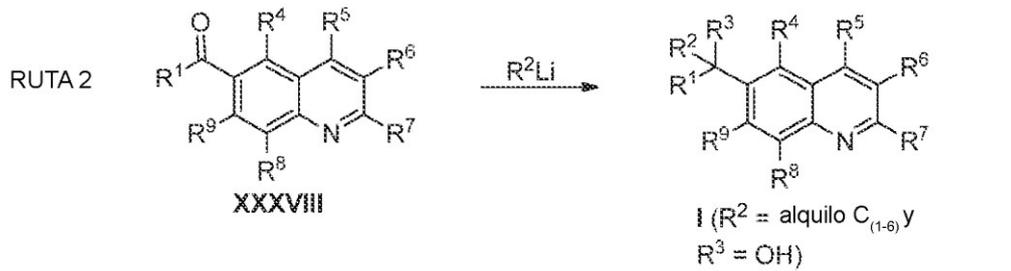
Esquema 9

5



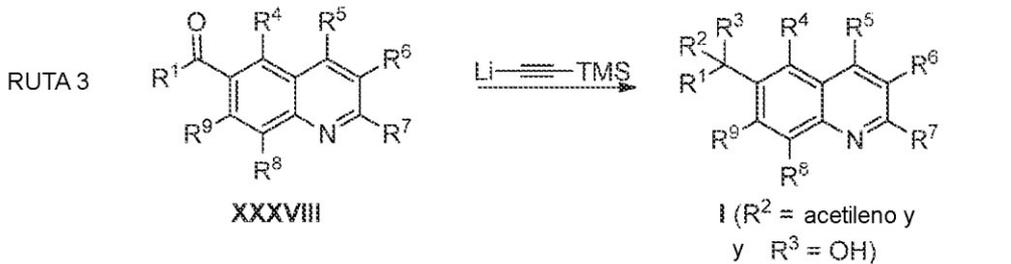
10

15



20

25



30

35

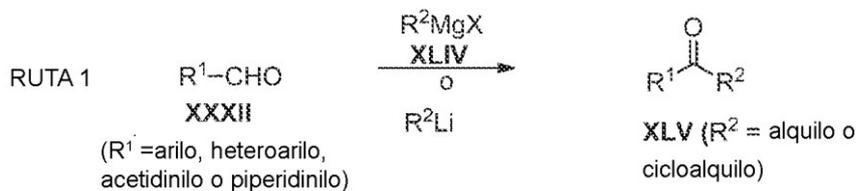
40

El esquema 10 proporciona rutas que pueden usarse para preparar cetonas de fórmula **XLV**. Las cetonas **XLV** en las que R¹ es arilo, heteroarilo, piperidinilo o azetidínilo y R² es alquilo o cicloalquilo como se describe en la descripción detallada de esta invención, pueden prepararse a partir de aldehídos **XXXII** disponibles comercialmente o preparados (Esquema 6) mediante la adición de reactivos de litio o de Grignard como se muestra en la ruta 1. Como se muestra en la ruta 2, las amidas de Weinreb **XXXV** también pueden tratarse con reactivos de litio o Grignard (**XLIV**) para proporcionar las cetonas de Fórmula **XLV**.

45

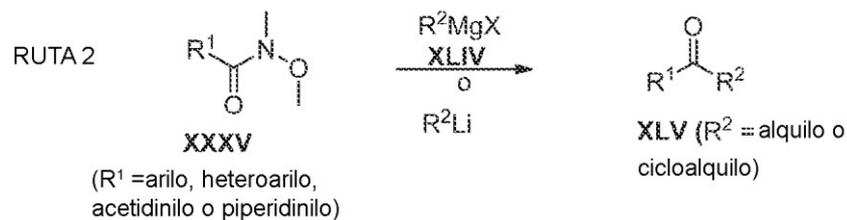
Esquema 10

50



55

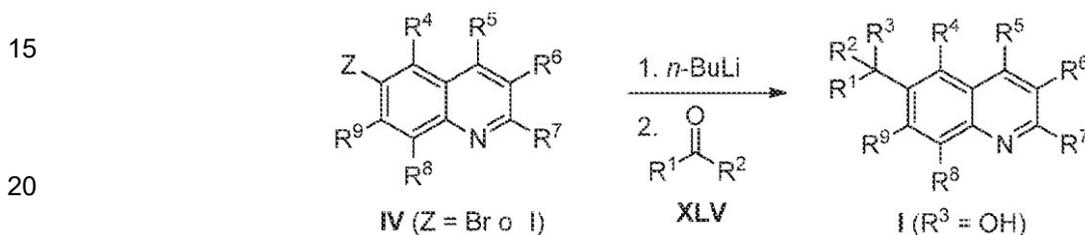
60



65

El Esquema 11 ilustra métodos usados para preparar compuestos de Fórmula I a partir de 6-haloquinolinas IV. El tratamiento con *n*-butil litio a temperaturas entre -78 y 60° C en un solvente apropiado como THF seguido de la adición de cetonas XLV puede proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R¹ es arilo, heteroarilo, azetidino o piperidino, R² es alquilo o cicloalquilo y R³ es OH. Los compuestos de Fórmula I que contienen azetidino o piperidino protegidos con N-BOC pueden desprotegerse en condiciones ácidas usando procedimientos estándar conocidos en la técnica y luego funcionalizarse adicionalmente en el nitrógeno mediante tratamiento con un anhídrido o agente acilante como cloruro de acetilo o mediante tratamiento con un cloruro de sulfonilo para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R₁ es azetidino o piperidino que está opcionalmente sustituido con COalquilo C₍₁₋₄₎ o SO₂CH₃ sobre nitrógeno.

Esquema 11



25 El Esquema 12 ilustra los métodos usados para sintetizar compuestos de Fórmula I en los que el cloro en las posiciones R⁵, R⁷ o en ambas de R⁵ y R⁷ se reemplazan con grupos nitrógeno, oxígeno, azufre o alquilo. En la ruta 1 y 4, el desplazamiento nucleofílico de 2,4-dicloroquinolinas de Fórmula I (R⁵ y R⁷ son Cl) con NaO(alquilo) o NaS(alquilo), como NaOMe, NaSMe, NaOEt o NaOⁱPr, en un solvente apropiado, como MeOH, EtOH, *i*-PrOH o DMF a temperaturas elevadas o con reactivos hidroxil sustituidos como 2-metoxietanol en presencia de una base como hidruro de sodio en un solvente no polar como tolueno (como se ha descrito anteriormente) proporciona compuestos de Fórmula I en donde R⁵ es Cl y R⁷ es O(alquilo), O(CH₂)₂OCH₃ o S(alquilo) y compuestos de Fórmula I en donde R⁵ y R⁷ son O(alquilo) o S(alquilo). De igual manera, el desplazamiento nucleofílico de 2,4-dicloroquinolinas de Fórmula I (R⁵ y R⁷ son Cl) con alquilaminas primarias o secundarias, aminas heterocíclicas o *N,O*-dimetilhidroxilamina en solventes polares como MeOH, EtOH o Et₂NCHO o DMF proporciona quinolinas de Fórmula I (ruta 2) en donde R⁵ es NH(alquilo), N(alquilo)₂, N(CH₃)OCH₃ o Cl, y R⁷ es NH(alquilo), N(alquilo)₂, N(CH₃)OCH₃, NA¹A², NHalquilo C₍₂₋₃₎NA¹A² o N(CH₃)alquilo C₍₂₋₄₎NA¹A², en donde A¹ y A² son como se han definido anteriormente. El reemplazo de cloro en las posiciones 2 y 4 de quinolinas de Fórmula I (R⁵ y R⁷ son Cl) con grupos alquilo podría llevarse a cabo usando Zn(alquilo)₂ en presencia de K₂CO₃ y un catalizador de paladio, como PdCl₂(dppf), para proporcionar 2-alquilo y 2,4-dialquilquinolinas de Fórmula I (ruta 3).

40

45

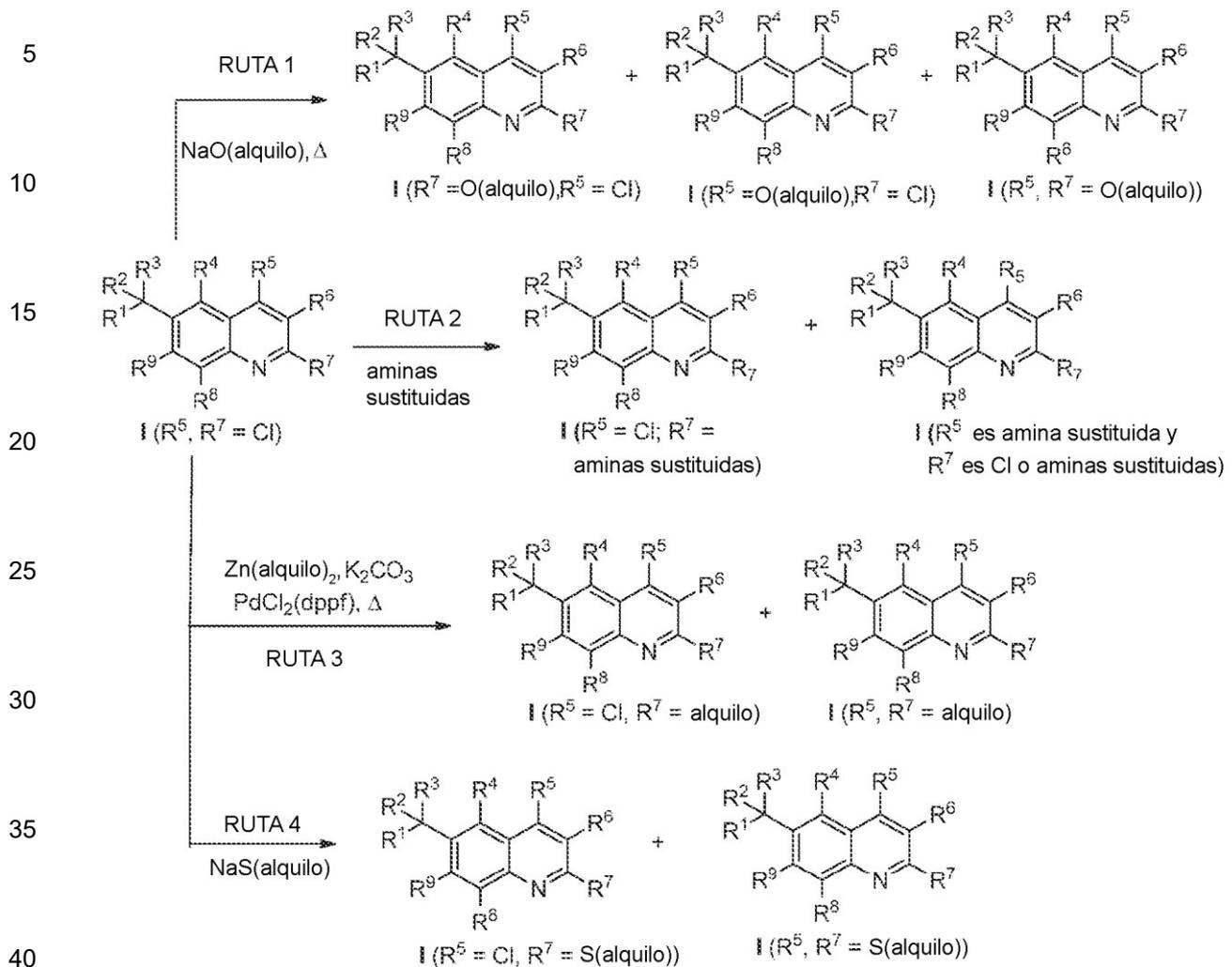
50

55

60

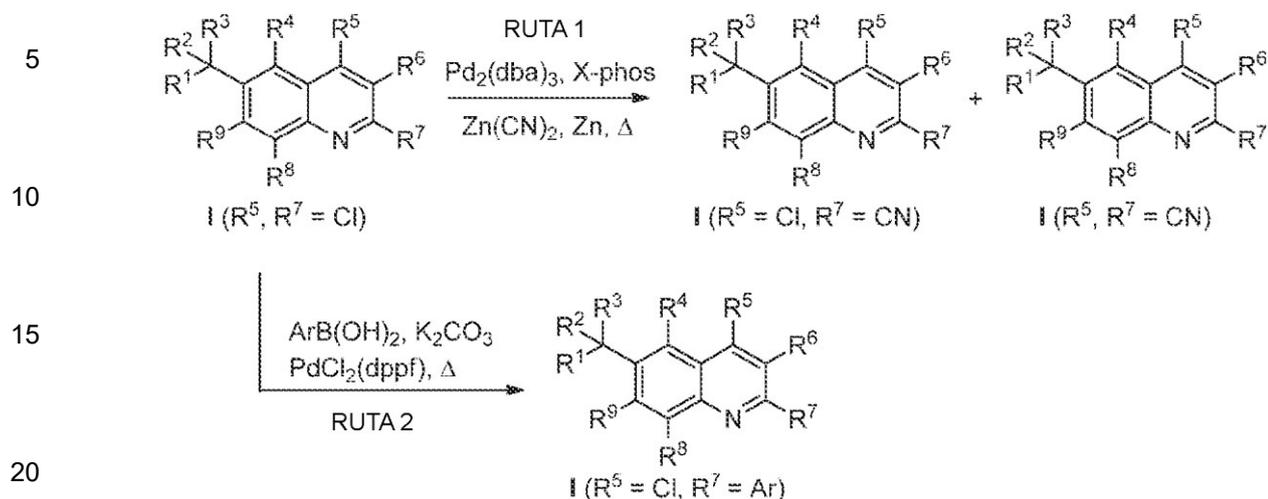
65

Esquema 12



Las rutas sintéticas a los compuestos de Fórmula I, en donde R⁵ es Cl o CN, y R⁷ es CN o arilo, se ilustran en el Esquema 13. En la ruta 1, la cianización de las 2,4-dicloroquinolinas de Fórmula I con Zn(CN)₂ en presencia de Zn, un catalizador de paladio, como Pd₂(dba)₃, y un ligando, como dppf o X-phos, a altas temperaturas pueden proporcionar quinolinas 2-CN y 2,4-diCN de Fórmula I. Las 2,4-dicloroquinolinas de Fórmula I también pueden someterse a una reacción de Suzuki con ArB(OH)₂ o ArB(OR)₂ y un catalizador de paladio, como PdCl₂(dppf), produciendo compuestos de Fórmula I en donde R⁷ es fenilo, fenilo sustituido y heteroarilos de cinco o seis miembros como furano, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, pirrol, pirazol o imidazol (ruta 2).

Esquema 13

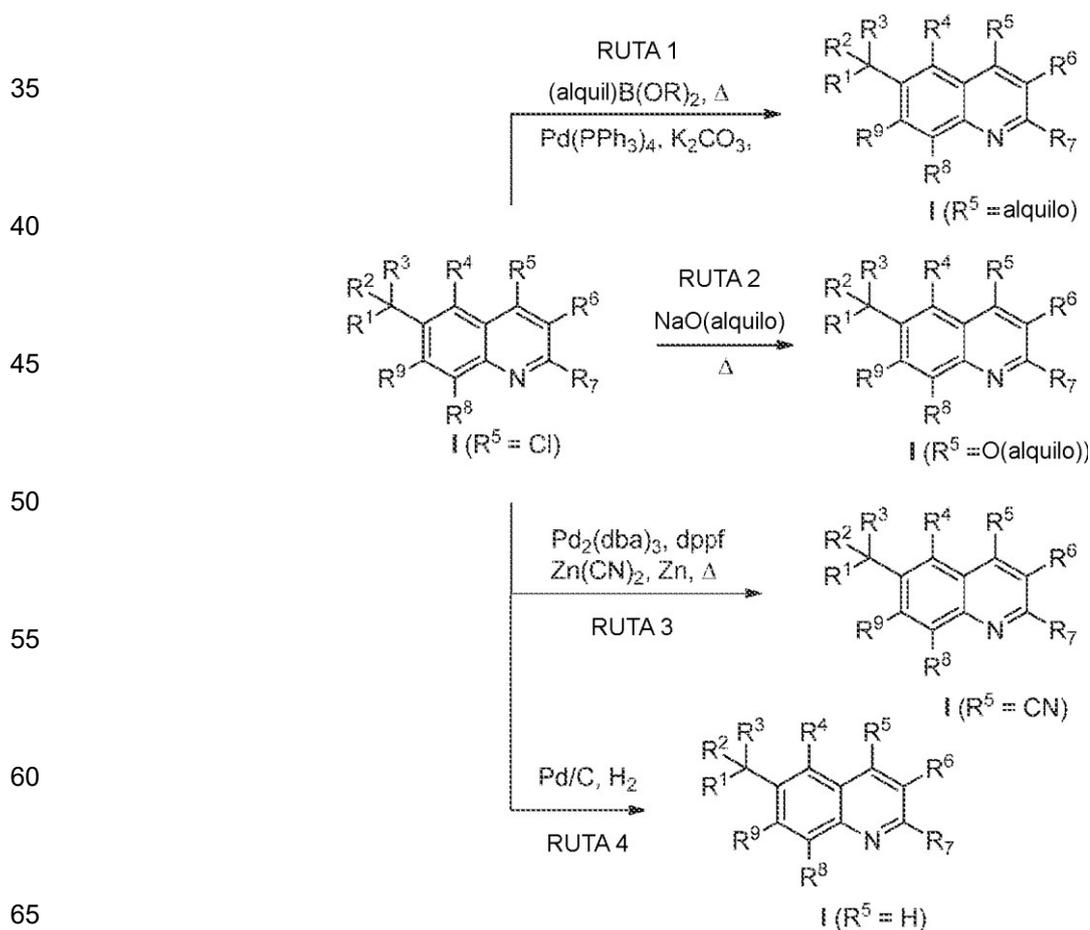


25

Como se ilustra en el Esquema 14, los compuestos de Fórmula I en donde R⁵ es un cloro pueden sustituirse adicionalmente por tratamiento con ácidos o ésteres alquilborónicos en condiciones de reacción de Suzuki (ruta 1), con alcóxidos de sodio (ruta 2) o con cianuro de zinc (ruta 3) usando condiciones descritas anteriormente para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R⁵ es alquilo, O(alquilo) o CN y R⁷ es como se ha descrito anteriormente. La hidrogenación catalizada por paladio, como se muestra en la ruta 4, también podría proporcionar compuestos de Fórmula I, en donde R⁵ es H.

30

Esquema 14



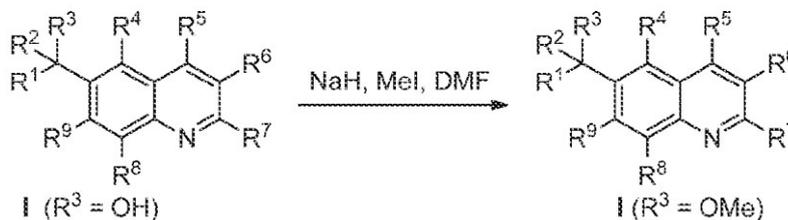
El esquema 15 describe métodos conocidos por los expertos en la técnica que podrían conducir a compuestos de fórmula I en donde R³ = OMe. Los alcoholes terciarios de Fórmula 1 pueden tratarse con una base, como NaH, y alquilarse con MeI en DMF para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R³ es OMe.

5

Esquema 15

10

15



En el Esquema 16 se ilustran las rutas sintéticas que pueden conducir a compuestos de Fórmula I, en donde R³ es NH₂. La cetimina **XLVI** que puede prepararse mediante la condensación mediada por Ti(OEt)₄ de cetonas **XLV** con 2-metilpropano-2-sulfonamida en THF a reflujo puede añadirse a 6-bromo o 6-yodoquinolinas litiadas **IV** a -78° C. La escisión del grupo *tert*-butanosulfinilo con HCl en MeOH pueden liberar las aminas **I** en donde R³ es NH₂ (ruta 1). La ruta 2 ilustra una ruta alternativa que puede convertir las cetoquinolinas **XXXVIII** en cetimas **XLVII**. Luego puede añadirse un bromuro o cloruro de alquil, cicloalquil o alquilil magnesio de Fórmula **XLIV** (R²MgX) o un alquil litio (R²Li) a las cetimas **XLVII**, seguido de la escisión ácida del grupo *tert*-butanosulfinilo usando un solvente como CH₃OH para proporcionar las aminas terciarias de Fórmula I. Alternativamente, los compuestos de Fórmula I, en donde R³ es OH, pueden tratarse con hidruro de sodio seguido de la adición de anhídrido acético o cloruro de acetilo y agitarse a temperatura ambiente durante un periodo de 24 a 72 horas para proporcionar el acetato del producto intermedio en el que R³ es OAc. El acetato puede combinarse luego con una solución de amoniaco en metanol y calentarse a temperaturas entre 60 y 85° C para proporcionar compuestos de Fórmula I, en donde R³ es NH₂ (ruta 3).

20

25

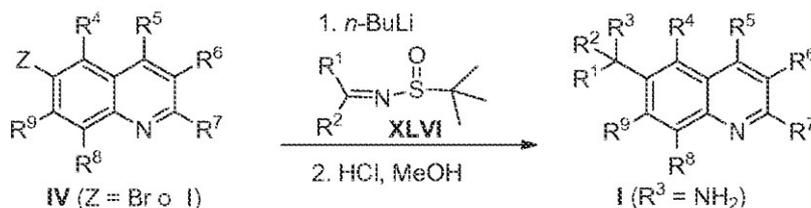
30

Esquema 16

35

RUTA 1

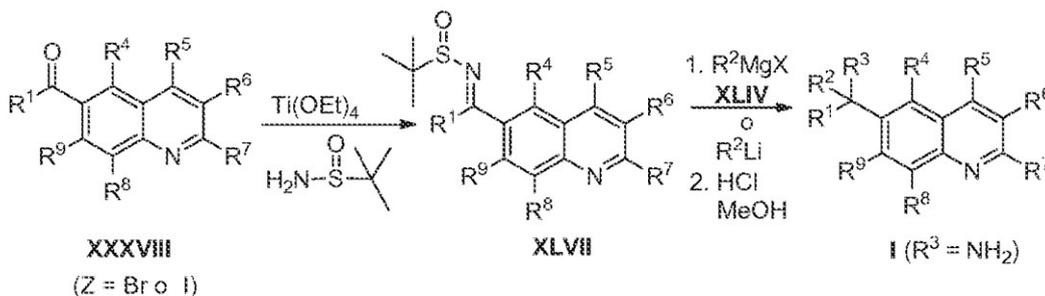
40



45

RUTA 2

50

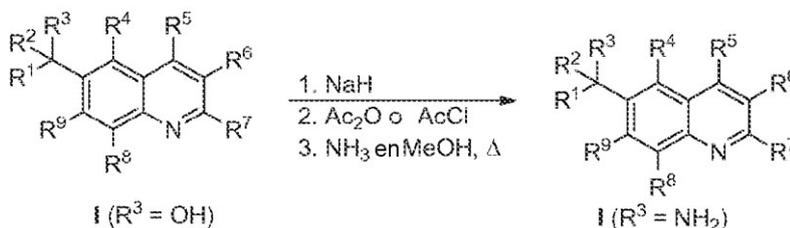


55

60

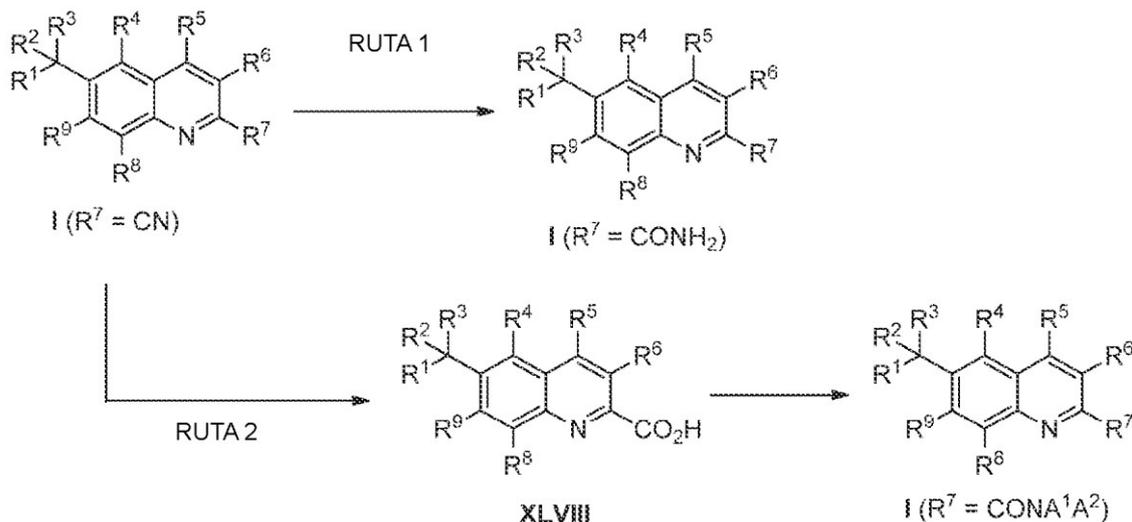
RUTA 3

65



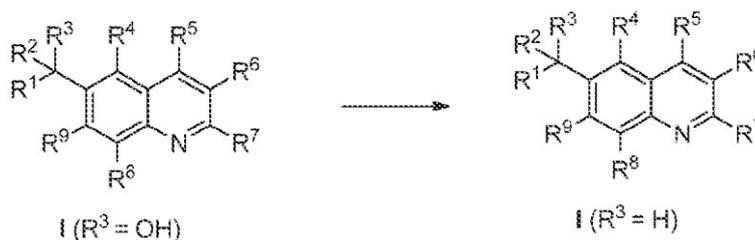
Como se muestra en el Esquema 17, las quinolinas de Fórmula I en donde R^7 es CN pueden hidrolizarse como se describe en la US20080188521 mediante tratamiento con carbonato de sodio y peróxido de hidrógeno para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R^7 es CONH_2 (ruta 1) o pueden tratarse con un ácido fuerte como HCl para convertir CN en un ácido carboxílico XLVIII (ruta 2). Una vez formado, el ácido puede acoplarse adicionalmente a aminas sustituidas usando reactivos de acoplamiento apropiados como EDCI o HATU en presencia de una base como trietilamina o la base de Hunig para proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R^7 es CONA^1A^2 .

Esquema 17



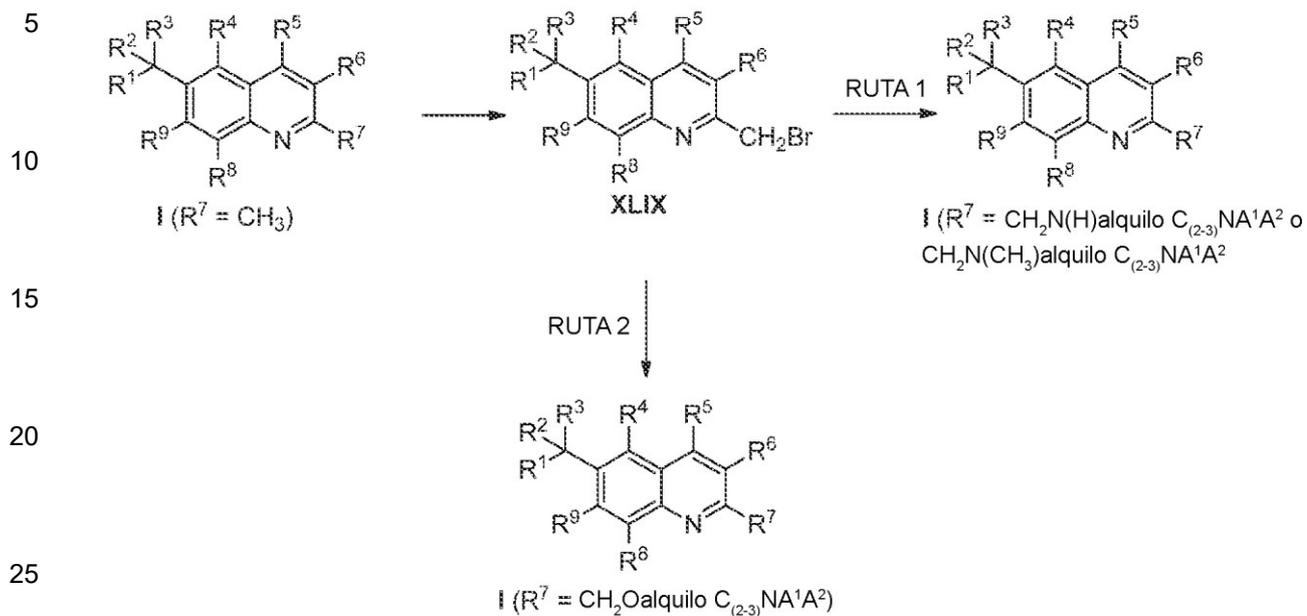
Como se muestra en el Esquema 18, los compuestos de Fórmula I en donde R^3 es H pueden prepararse tratando compuestos de Fórmula I en donde R^3 es OH con una fuente de hidruro como trietilsilano y un ácido como ácido trifluoroacético en un solvente como diclorometano a temperatura ambiente o con calentamiento (WO2009091735).

Esquema 18



La síntesis de compuestos de Fórmula I, en donde R^7 es un aminoalquilaminometileno o un aminoalcoximetileno, puede prepararse a partir de 2-metilquinolinas como se muestra en el Esquema 19. La bromación de 2-metilquinolinas de Fórmula I puede lograrse con *N*-bromosuccinimida en ácido acético a temperaturas elevadas como se describe en la WO2010151740, para proporcionar los productos intermedios de metilbromuro XLIX. El desplazamiento nucleofílico del bromuro en condiciones básicas usando procedimientos conocidos en la técnica podría proporcionar compuestos de Fórmula I en donde R^7 es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{alquilo}_{\text{C}(2-3)}\text{NA}^1\text{A}^2$ o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{alquilo}_{\text{C}(2-3)}\text{NA}^1\text{A}^2$ (ruta 1) o $\text{CH}_2\text{Oalquilo}_{\text{C}(2-3)}\text{NA}^1\text{A}^2$ (ruta 2) y A^1 y A^2 son como se han definido anteriormente.

Esquema 19



El Esquema 20 resume métodos sintéticos alternativos a los compuestos de Fórmula 1 en donde R^6 es Ar y Ar es un anillo de fenilo, o anillo de heteroarilo como se define en la descripción detallada de la invención. La acilación de anilinas VII con cloruro de benciloxiacetilo en presencia de una base como trietilamina en un solvente como diclorometano produce amidas L. Las amidas L pueden someterse a una reacción de ciclación intramolecular con una base como bis(trimetilsilil)amida de potasio en un solvente como tetrahidrofurano para proporcionar 6-halo-4-hidroxiquinolin-2(1H)-onas VIII, en donde R^6 es OBn. La conversión a las 2,4-dicloroquinolinas IV puede lograrse en oxiclورو de fósforo como se ha descrito anteriormente. El acoplamiento de 6-haloquinolinas IV y aldehídos de Fórmula XXXII seguido del desplazamiento del 2 o 4-cloro usando los procedimientos descritos anteriormente proporciona quinolinas de Fórmula LI en donde R^1 , R^2 , R^5 y R^7 son como se han definido anteriormente. La hidrogenación catalizada por paladio de los compuestos de Fórmula LI que están sustituidos con un benciloxi en C-3 puede proporcionar productos intermedios quinolin-3-ols LII. Los quinolin-3-ols LII pueden convertirse en los triflatos LIII correspondientes con ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, como piridina, en un solvente como diclorometano. Los triflatos LIII pueden convertirse en compuestos de Fórmula I, en donde R^6 es arilo o heteroarilo como se ha definido anteriormente, mediante un acoplamiento cruzado catalizado por paladio con reactivos organoborónicos de la fórmula $R^6\text{B(OR)}_2$ en presencia de una base, como carbonato de potasio, en una mezcla de solventes como 1,4-dioxano/agua.

45

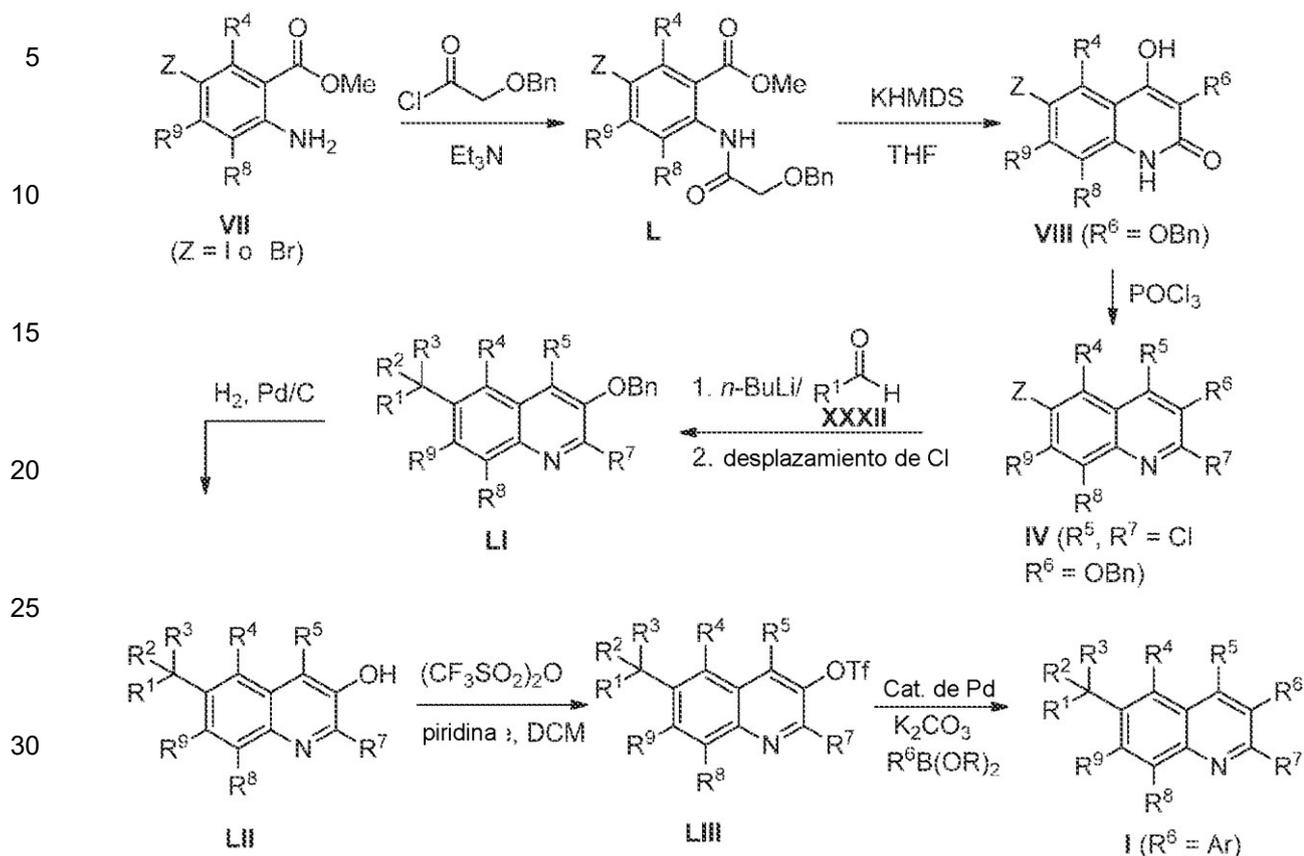
50

55

60

65

Esquema 20



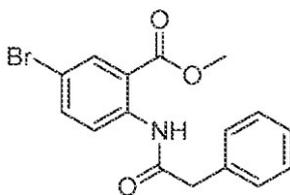
Los compuestos de Fórmula I en la que R¹, R² o R⁶ son o contienen un piridilo pueden tratarse con ácido *m*-cloroperbenzoico en un solvente clorado a temperatura ambiente hasta 40° C para formar los piridil-*N*-óxidos de Fórmula I.

EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos solo pretenden representar ejemplos de la invención y no se pretende de ninguna manera que sean una limitación de la invención.

Producto Intermedio 1: paso a

5-bromo-2-(2-fenilacetamido)benzoato de metilo



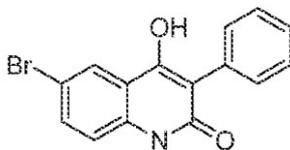
A una mezcla de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (9,00 g, 39,1 mmol) y Et₃N (7,6 ml, 54,8 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) se le añadió cloruro de 2-fenilacetilo (7,26 g, 46,9 mmol) a 4° C gota a gota. Una vez completada la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 27 horas. La TLC mostró que todavía quedaba algo del material de partida 2-amino-5-bromobenzoato de metilo. Se añadió más cloruro de 2-fenilacetilo (1,88 g, 12,2 mmol) y Et₃N (2,2 ml, 15,9 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió K₂CO₃ (acuoso), la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. Se añadió CH₃CN (100 ml), y el sólido precipitado se filtró, se lavó con Et₂O, y se secó para proporcionar el compuesto del título. El filtrado se concentró al vacío, y el

sólido se filtró, se lavó con Et₂O, y se secó para proporcionar el compuesto del título adicional.

Producto Intermedio 1: paso b

5 **6-bromo-4-hidroxi-3-fenilquinolin-2(1H)-ona**

10



15

A una solución de 5-bromo-2-(2-fenilacetamido)benzoato de metilo (7,71 g, 22,1 mmol, Producto Intermedio 1: paso a) en THF (50 ml) a -78° C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M en hexano (48,7 ml, 48,7 mmol) lentamente, y el color cambió de claro a rojo claro. La mezcla se agitó a -78°C a temperatura ambiente durante 4 horas, tiempo durante el cual el color cambió a amarillo turbio. La reacción se inactivó con agua y se acidificó con HCl al 37% hasta pH ~ 5. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y Et₂O, y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título. Se precipitó más sólido del filtrado después de permanecer durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y Et₂O, y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título adicional.

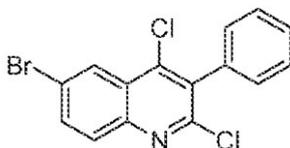
20

Producto Intermedio 1: paso c

25

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

30



35

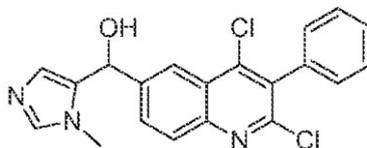
Se calentó una solución de 6-bromo-4-hidroxi-3-fenilquinolin-2(1H)-ona (8,50 g, 26,9 mmol, Producto Intermedio 1: paso b) en tricloruro de fosforilo (51 ml, 547 mmol) a 107° C durante 3,5 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de la evaporación del POCl₃ al vacío, se añadió NH₄OH (acuoso) concentrado gota a gota a 4° C hasta pH 9. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 50° C al vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título.

Producto Intermedio 2: paso a

40

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

45



50

A una mezcla turbia de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenilquinolina mg, 0,823 mmol, Producto Intermedio 1: paso c) y 1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (90,6 mg, 0,823 mmol) en THF (8 ml) bajo nitrógeno a -78° C se añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 0,643 ml, 1,03 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C durante 3 horas, luego se calentó a 0° C durante 15 minutos antes de la adición de NH₄Cl acuoso saturado para inactivarla. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (gel de sílice, MeOH-DCM al 0-6%) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

55

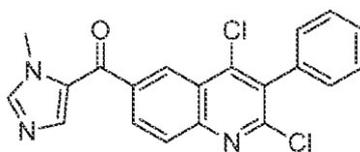
Producto Intermedio 2: paso b

60

(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il) metanona

65

5



10

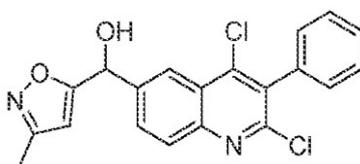
Se añadió óxido de manganeso (IV) (1,17 g, 13,4 mmol) a una solución de (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol (1,03 g, 2,68 mmol, Producto Intermedio 2: paso a) en 1,4-dioxano (15 ml). La suspensión negra resultante se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite®, lavando con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, MeOH-DCM al 1-3%, primera columna; acetona-EtOAc al 10-25%, segunda columna) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

15

Producto Intermedio 3: paso a

(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(3-metilisoxazol-5-il) metanol

20



25

30

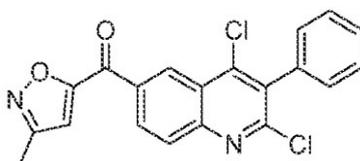
A una mezcla de 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenilquinolina (363 mg, 1,03 mmol, Producto Intermedio 1: paso c) y 3-metilisoxazol-5-carbaldehído (149 mg, 1,34 mmol) en THF (5 ml) a -78°C se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,707 ml, 1,13 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se movió a un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado y después se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

35

Producto Intermedio 3: paso b

(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(3-metilisoxazol-5-il)metanona

40



45

50

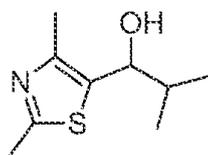
Se añadieron 1,4-dioxano (7,5 ml) y dióxido de manganeso (IV) (447 mg, 5,14 mmol) al (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(3-metilisoxazol-5-il)metanol bruto (Producto Intermedio 3: paso a, 1,03 mmol suponiendo el rendimiento teórico en el paso anterior). La suspensión negra resultante se calentó en un baño de aceite a 100°C en un tubo sellado durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó luego con DCM y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, EtOAc-heptano al 3-15%) para proporcionar el compuesto del título ligeramente impuro que se usó sin purificación adicional.

55

Producto Intermedio 4: paso a

1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol

60



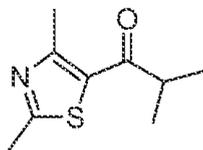
65

Se enfrió una solución de 2,4-dimetiltiazol-5-carbaldehído (1,07 g, 7,58 mmol) en THF (12 ml) a 0°C . Luego

se añadió gota a gota complejo LiCl de cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M en THF, 6 ml, 8,8 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuosa y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite naranja. La cromatografía sobre gel de sílice (acetona-DCM al 5% aumentando a acetona al 30%) proporcionó el compuesto del título como un aceite ámbar claro.

Producto Intermedio 4: paso b

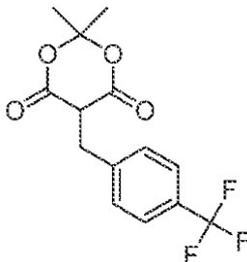
1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ona



Un matraz que contenía reactivo de Dess-Martin (2,5 g, 5,89 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió a 0° C y luego se añadió una solución de 1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol (830 mg, 4,48 mmol, Producto Intermedio 4: paso a) en DCM (10 ml). Después de 5 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y NaOH acuoso 1 N (2 ml) y la porción acuosa (pH~9) se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-DCM al 10%) proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro.

Producto Intermedio 5: paso a

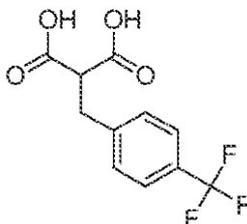
2,2-dimetil-5-(4-(trifluorometil)bencil)-1,3-dioxano-4,6-diona



Se emplearon procedimientos similares a los mencionados en Tett. Letón. (2006), 651, D. Ramachary; EUR. J. Org. Chem (2008), 975, D. Ramachary. En un matraz de 5 l y 3 bocas equipado con un agitador mecánico elevado se cargó 4-(trifluorometil)benzaldehído (43,5 g, 250 mmol) seguido de la adición de EtOH anhidro (3.000 ml), ácido de Meldrum (37,5 g, 260 mmol), 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (67,5 g, 266 mmol) y L-prolina (6,0 g, 51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción de color amarillento se agitó a temperatura ambiente bajo N₂. Se retiró una alícuota después de 4 horas y se enjuagó con EtOH y luego Et₂O, y se secó al aire. La ¹H NMR de esta alícuota mostró que la reacción se había completado. La reacción completa se detuvo y el precipitado blanco de la reacción se recogió por filtración y se enjuagó con EtOH y luego Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en el primer cultivo como un sólido fino blanco. Los licores madre amarillentos se concentraron y se dejaron cristalizar durante la noche a partir de EtOH y el material sólido se recogió como antes para proporcionar el compuesto del título.

Producto Intermedio 5: paso b

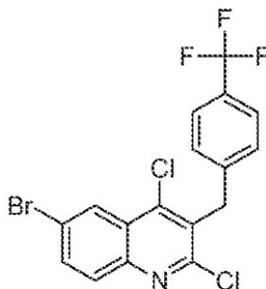
Ácido 2-(4-(trifluorometil)bencil)malónico



A un matraz de 2 l que contenía 2,2-dimetil-5-(4-(trifluorometil)encil)-1,3-dioxano-4,6-diona (65 g, 215 mmol, Producto Intermedio 5: paso a) se le añadió una solución de TFA/agua (v/v, 560 ml/280 ml) a temperatura ambiente y la suspensión blanca se calentó entre 70° C y 78° C en un baño de aceite grande. La suspensión no se disolvió hasta que se alcanzó una temperatura de 72° C. Después de aproximadamente 40 minutos, la suspensión se volvió una solución homogénea clara. Después de 3 horas, la HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio y se formó un azeótropo con tolueno (4 x 100 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

Producto Intermedio 5: paso c

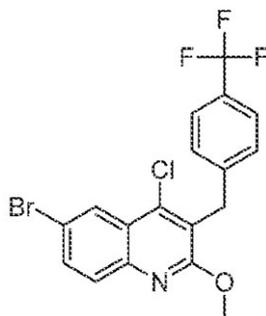
6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolina



Se cargó un matraz de 3 bocas de 500 ml equipado con un condensador de reflujo y un tubo de secado Drierite® con POCl₃ (190 ml). Luego, se añadió ácido 2-(4-(trifluorometil)encil)malónico (28,5 g, 109 mmol, Producto Intermedio 5: paso b) seguido de 4-bromoanilina (19 g, 110 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó en un manto de aluminio a 100° C, lo que dio como resultado una solución homogénea de color ámbar claro después de aproximadamente 10 minutos. La reacción se agitó a 110° C durante 6,5 horas, después de lo cual la retirada de una alícuota y TLC (hexano-DCM al 20%) mostró que la reacción se había completado. Los contenidos se transfirieron a un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 1L y el POCl₃ se eliminó por evaporación. El material marrón oscuro resultante se vertió luego sobre trozos de hielo (~ 500 g) en un matraz Erlenmeyer de 2 l previamente enfriado a 0° C. Se añadió con cuidado DCM (~500 ml) y la solución se agitó a 0° C como una solución de 6 M KOH acuoso (~500 ml). También se añadió NH₄OH acuoso 5 N (~ 100 ml) para llevar el pH a ~ 8-9. El proceso de neutralización se mantuvo a 0° C en todo momento. Se añadió más DCM y se separó la fase orgánica. La porción acuosa se lavó con DCM (3 x 250 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido marrón. El sólido bruto se trituró con CH₃CN que proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso después de la filtración.

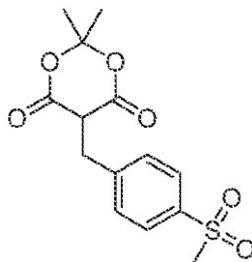
Producto Intermedio 5: paso d

6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolina

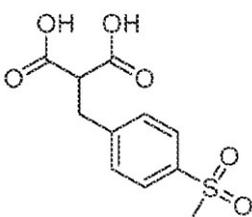


A un matraz de 1 l que contenía 6-bromo-2,4-dicloro-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolina (32,5 g, 74,7 mmol, Producto Intermedio 5: paso c) se añadió tolueno (550 ml) seguido de metóxido de sodio sólido (40 g, 740 mmol, 97% de pureza) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a reflujo (~118° C) en un manto de aluminio. La TLC (hexano-DCM al 50%) y la HPLC después de 5,5 horas mostraron que la reacción se había completado. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® mientras todavía estaba caliente (~80° C) y se enjuagó con tolueno templado (~70° C, 500 ml). El filtrado incoloro se concentró y luego se solidificó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino.

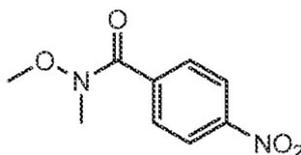
Producto Intermedio 6: paso a

5-(4-metilsulfonylbencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Se añadió prolina (0,126 g, 1,086 mmol) a una solución de 4-(metilsulfonyl)benzaldehído (1,00 g, 5,43 mmol) y ácido de Meldrum (1,38 g, 5,43 mmol) en EtOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinedicarboxilato de dietilo (1,38 g, 5,43 mmol). La agitación continuó durante 3 horas y luego se eliminó el EtOH a presión reducida. El residuo se diluyó con *i*-PrOH y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto Intermedio 6: paso b**Ácido 2-(4-metilsulfonylbencil)malónico**

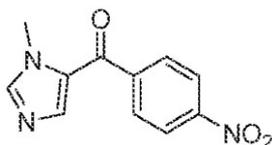
Se calentó una solución de 5-(4-metilsulfonylbencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,50 g, 4,80 mmol, Producto Intermedio 6: paso a) y NaOH acuoso 3 M (16 ml) en el microondas a 75 W durante 20 minutos a 120° C. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (1 x). La capa acuosa se acidificó a pH 1 con HCl acuoso concentrado y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto Intermedio 7: paso a***N*-Metoxi-*N*-metil-4-nitrobenzamida**

Se añadió lentamente trietilamina (4,89 ml, 35,18 mmol) a una mezcla de ácido 4-nitrobenzoico (3,0 g, 17,59 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,92 g, 19,35 mmol) y EDCI (4,05 g, 21,1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se añadió agua (50 ml) seguido de CH₂Cl₂ adicional. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las capas se separaron. La capa de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida y el aceite residual se sometió a cromatografía (CH₂Cl₂/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto Intermedio 7: paso b**(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)(4-nitrofenil)metanona**

5



10

15

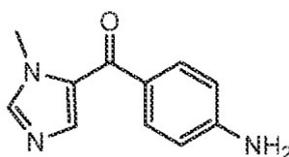
A una solución de 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (3,22 g, 19,98 mmol) en DCM (15 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (6,66 ml, 19,98 mmol, 3,0 M en éter dietílico) gota a gota durante un período de 10 minutos. La solución naranja-roja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfrió en un baño de hielo a 0° C y se añadió gota a gota *N*-metoxi-*N*-metil-4-nitrobenzamida (3,5 g, 16,65 mmol, Producto Intermedio 7: paso a) disuelto en DCM (10 ml). El baño de hielo se retiró y la suspensión sólida se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua seguido de HCl acuoso 6 M a un pH neutro (pH = 6-7). La mezcla acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió Et₂O y la mezcla se sonicó. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado.

Producto Intermedio 7: paso c

20

(4-aminofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona

25



30

35

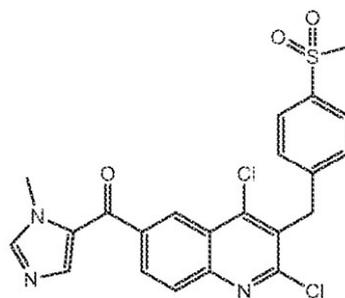
Se agitó a reflujo durante 1 hora una mezcla de (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)(4-nitrofenil)metanona (1,30 g, 5,62 mmol, Producto Intermedio 7: paso b) y dihidrato de cloruro de estaño (II) (6,54 g, 28,1 mmol) en EtOH (35 ml), se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío para eliminar la mayor parte del EtOH. El residuo se vertió en una solución acuosa 3 M de NaOH/hielo enjuagando con EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

Producto Intermedio 7: paso d

40

(2,4-dicloro-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona

45



50

55

Se calentó una mezcla heterogénea de (4-aminofenil)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona (0,27 g, 1,34 mmol, Producto Intermedio 7: paso c), ácido 2-(4-metilsulfonilbencil)malónico (0,36 g, 1,34 mmol, Producto Intermedio 6: paso b) y POCl₃ en un baño de aceite a 105° C durante 4 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el exceso de POCl₃. Se añadió agua con hielo y la mezcla se trató con NH₄OH acuoso (solución al 28-30%) hasta un pH básico (8-9). La mezcla se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron al vacío y se sometieron a cromatografía (MeOH al 0-5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

60

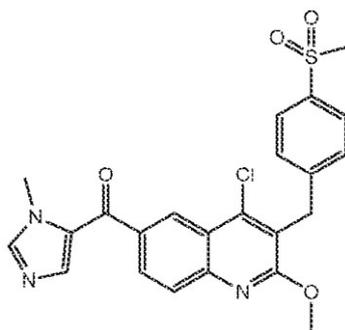
Producto Intermedio 7: paso e

(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona

65

5

10



15

20

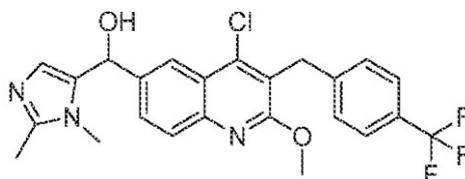
Se calentó una mezcla de (2,4-dicloro-3-(4-(metilsulfonyl)benzil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona (0,2 g, 0,42 mmol, Producto Intermedio 7: paso d) y metóxido de sodio seco (0,11 g, 2,11 mmol) en tolueno (10 ml) en un tubo sellado a 105° C durante 6 horas. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de Celite®, se enjuagó varias veces con DCM. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía (gradiente heptano/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto Intermedio 8: paso a

25

(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)benzil)quinolin-6-il)(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)metanol

30



35

40

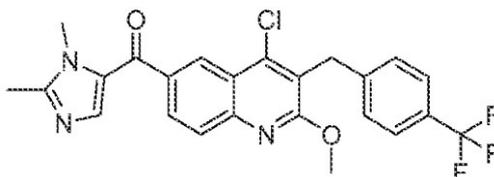
A un matraz que contenía 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)benzil)quinolina (2,0 g, 4,64 mmol, Producto Intermedio 5: paso d) se añadió THF (25 ml). La solución se enfrió a -70° C y luego se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,8 ml, 4,5 mmol). Después de 2 minutos, se introdujo 1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-carbaldehído (720 mg, 5,8 mmol en 5 ml de THF). La mezcla de la reacción se dejó calentar a 0° C durante 60 minutos, momento en el que se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc:THF (10: 1, 5 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido se trituró con EtOAc:Et₂O (1:1), se recogió por filtración, se aclaró con Et₂O adicional y se secó para proporcionar el compuesto del título. Los licores madre se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (MeOH-DCM al 3% aumentando a MeOH al 10%) para proporcionar el compuesto del título adicional.

45

Producto Intermedio 8: paso b

(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)benzil)quinolin-6-il)(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)metanona

50



55

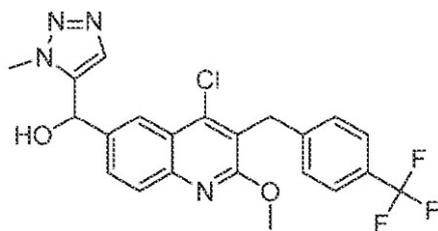
60

A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)benzil)quinolin-6-il)(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)metanol (1,68 g, 3,53 mmol, Producto Intermedio 8: paso a) se añadió 1,4-dioxano (75 ml) y THF (10 ml) que produjo una suspensión a temperatura ambiente. El calentamiento a 45° C formó una solución homogénea. Luego, se introdujo dióxido de manganeso (1,5 g, 17,25 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 60 minutos, el contenido se filtró a través de una almohadilla Celite®, se enjuagó con THF y luego se concentró la solución. La trituración con Et₂O proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco.

65

Producto Intermedio 9: paso a

(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)benzil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol

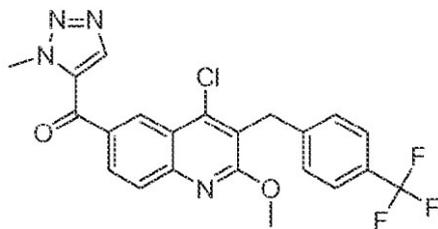


5
10
15
20

A un matraz que contenía 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolina (1,45 g, 3,37 mmol, Producto Intermedio 5: paso d) se añadió THF (25 ml) y la solución se enfrió a -75°C . Luego se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,3 ml, 3,25 mmol) gota a gota. Después de 2 minutos, se introdujo 1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbaldehído (580 mg, 5,22 mmol, en 3 ml de THF). La mezcla de la reacción se dejó calentar a -20°C durante 45 minutos, momento en el que la reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl . La porción acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 40 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (CH_3CN -DCM al 5% aumentando a CH_3CN al 30% + MeOH al 2%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino.

20 **Producto Intermedio 9: paso b**

25 **(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanona**

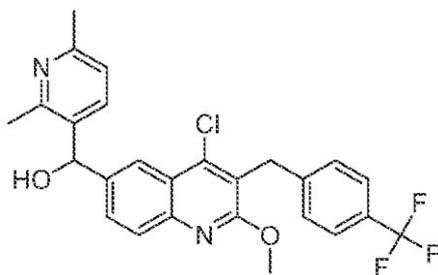


25
30
35
40

A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol (745 mg, 1,61 mmol, Producto Intermedio 9: paso a) se añadió 1,4-dioxano (35 ml), produciendo una suspensión a temperatura ambiente. El calentamiento a 45°C formó una solución homogénea. Luego se introdujo dióxido de manganeso (719 mg, 8,28 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C . Después de 2 horas, los contenidos se filtraron a través de Celite® mientras aún estaban calientes y se enjuagaron con THF. La solución se concentró y el material bruto se trituró con Et_2O para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco brillante. Los licores madre se volvieron a purificar mediante concentración y se volvieron a triturar con Et_2O para proporcionar el compuesto del título adicional.

40 **Producto Intermedio 10: paso a**

45 **(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol**



50
55
60
65

A un matraz que contenía 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolina (1,85 g, 4,3 mmol, Producto Intermedio 5: paso d) se le añadió THF (45 ml) a temperatura ambiente, lo que dio como resultado una solución incolora y homogénea. La solución se enfrió a -70°C y luego se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,75 ml, 4,38 mmol). Después de 2 minutos, se introdujo 2,6-dimetilnicotinaldehído (755 mg, 5,50 mmol, en 2 ml de THF) y el color de la mezcla cambió de marrón rojizo a verde. La mezcla de la reacción se dejó calentar a -20°C durante 40 minutos, momento en el cual la reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl . La porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (acetona-hexano al

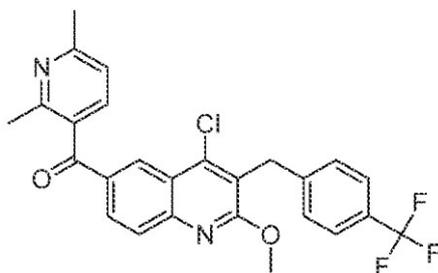
10% aumentando a acetona al 30%) proporcionó el compuesto del título.

Producto Intermedio 10: paso b

5 (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanona

10

15



20

A un matraz que contenía 4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (1,51 g, 3,1 mmol, Producto Intermedio 10: paso a) se añadió 1,4-dioxano (50 ml) seguido de dióxido de manganeso activado (1,31 g, 15,1 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo. Después de 1 hora, los contenidos se filtraron mientras todavía estaban calientes a través de una almohadilla de Celite® y se enjuagaron con THF. La solución amarilla clara resultante se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetona-hexano al 10% aumentando a acetona al 25%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillento claro.

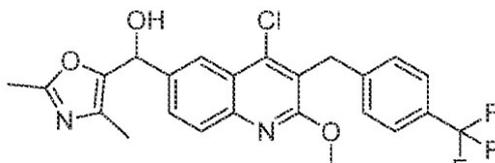
25

Producto Intermedio 11: paso a

(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(2,4-dimetiloxazol-5-il)metanol

30

35



40

A un matraz que contenía 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolina (1,5 g, 3,48 mmol, Producto Intermedio 5: paso d) se añadió THF (65 ml) y la solución se enfrió a -70° C. Luego se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,62 ml, 4,04 mmol). Después de 2 minutos, se introdujo 2,4-dimetiloxazol-5-carbaldehído (520 mg, 4,16 mmol en 3 ml de THF). Después de 25 minutos, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa NH₄Cl y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (CH₃CN-DCM al 10% aumentando CH₃CN al 30% + MeOH al 1%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco.

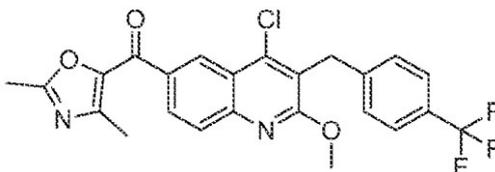
45

Producto Intermedio 11: paso b

(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(2,4-dimetiloxazol-5-il)metanona

50

55



60

A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(2,4-dimetiloxazol-5-il)metanol (960 mg, 2,01 mmol, Producto Intermedio 11: paso a) se añadió 1,4-dioxano (50 ml) seguido de dióxido de manganeso (900 mg, 103 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 85° C, durante 60 minutos, y luego el contenido se filtró a través de Celite® mientras aún estaba caliente y se enjuagó con THF. La solución se concentró y el material bruto se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Los licores madre se volvieron a purificar por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH-DCM al 2% aumentando a MeOH al 5%) para proporcionar el compuesto del título adicional.

65

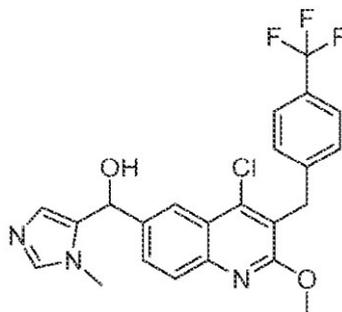
Producto Intermedio 12: paso a

(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol

5

10

15



20

A un matraz que contenía 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolina (3,0 g, 6,97 mmol, Producto Intermedio 5: paso d) se añadió THF (40 ml) y la solución se enfrió a -70°C . Luego se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,8 ml, 7 mmol) gota a gota. Después de 2 minutos, se introdujo 1-metil-1*H*imidazol-5-carbaldehído (1,2 g, 9 mmol, en 10 ml de THF). Después de 15 minutos, el baño de hielo seco se reemplazó por un baño a 0°C . Después de 35 minutos, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa NH_4Cl y la porción acuosa se extrajo con EtOAc:THF (10:2, 5 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (acetona-DCM al 30% aumentando a MeOH al 5%) proporcionó el compuesto del título.

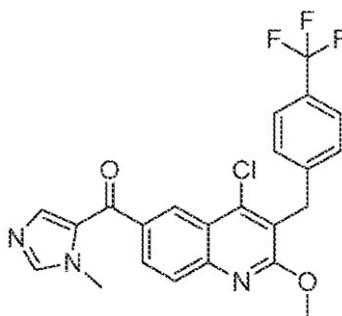
25

Producto Intermedio 12: paso b**(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona**

30

35

40



45

A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol (2,3 g, 4,98 mmol, Producto Intermedio 12: paso a) se añadió 1,4-dioxano (80 ml) para dar una suspensión a temperatura ambiente. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó brevemente a 50°C , lo que dio como resultado una solución homogénea. Luego, se introdujo dióxido de manganeso activado (1,73 g, 19,9 mmol) y la temperatura se elevó a 80°C . Después de 65 minutos, la mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® y se enjuagó con THF templado. El efluente se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

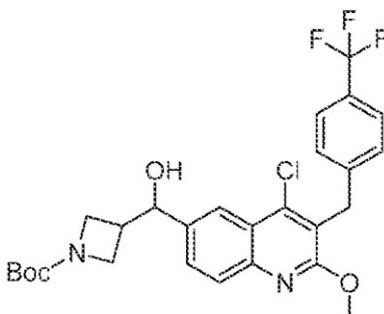
50

Producto Intermedio 13: paso a***tert*-Butil-3-((4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(hidroxi)metil)azetidina-1-carboxilato**

55

60

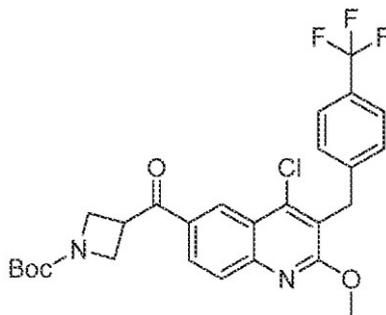
65



A un matraz que contenía 6-bromo-4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolina (1,0 g, 2,32 mmol, Producto Intermedio 5: paso d) se añadió THF (30 ml) a temperatura ambiente lo que dio como resultado una mezcla homogénea incolora. La solución se enfrió a -75°C y luego se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,08 ml, 2,69 mmol). Después de 2 minutos, se introdujo 3-formilazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (545 mg, 2,94 mmol en 3 ml de THF). Después de 5 minutos, la mezcla de la reacción se transfirió a un baño de agua con hielo y la agitación continuó durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El material bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-hexanos al 20% aumentando a EtOAc al 50%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

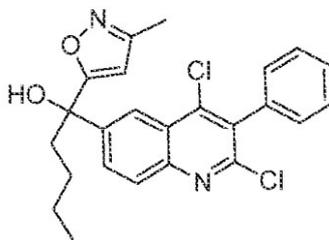
Producto Intermedio 13: paso b

***tert*-Butil-3-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-carbonil)azetidina-1-carboxilato**



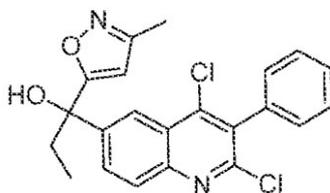
A un matraz que contenía *tert*-butil 3-((4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(hidroxi)metil)azetidina-1-carboxilato (4,75 g, 8,85 mmol, Producto Intermedio 13: paso a) se añadió 1,4-dioxano (200 ml) y THF (100 ml) para dar una solución homogénea. Luego se introdujo MnO_2 activado (5,0 g, 57,5 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C . Después de 3 horas, la mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® mientras aún estaba caliente y se enjuagó con THF adicional y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetona-hexano al 10% aumentando a acetona al 25%) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino.

Ejemplo 1: 1-(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)-1-(3-metilisoxazol-5-il)pentan-1-ol·TFA



Se añadió 5-bromo-2-metoxipiridina (0,019 ml, 0,15 mmol) a una solución de (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(3-metilisoxazol-5-il)metanona (44,1 mg, 0,115 mmol, Producto Intermedio 3: paso b) en THF (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,094 ml, 0,150 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se movió a un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ al 10-90%, TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título junto con el producto pretendido (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(6-metoxipiridin-3-il)(3-metilisoxazol-5-il)metanol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 3H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 6.55 (br. s., 1H), 6.33 (s, 1H), 2.22 - 2.36 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.17 - 1.36 (m, 3H), 0.92 - 1.10 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 6.97$ Hz, 3H); MS m/e 441.1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 2: 1-(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)-1-(3-metilisoxazol-5-il)propan-1-ol·TFA



5

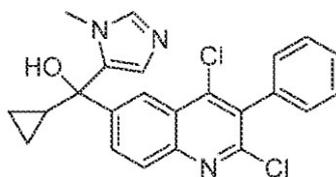
10

15

20

Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (3 M en Et₂O, 0,064 ml, 0,193 mmol) a una solución de 5-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (31,0 mg, 0,193 mmol) en DCM (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(3-metilisoxazol-5-il)metanona (49,2 mg, 0,128 mmol, Producto Intermedio 3: paso b) en DCM (2 ml) a través de una cánula. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC (10-90% CH₃CN-H₂O, 0,1% TFA) para proporcionar el compuesto del título junto con el producto pretendido (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)(3-metilisoxazol-5-il)metanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.47 - 7.63 (m, 3H), 7.36 - 7.47 (m, 2H), 6.53 (br. s., 1H), 6.34 (s, 1H), 2.23 - 2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.76 (t, *J* = 7.21 Hz, 3H); MS *m/e* 413.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: ciclopropil(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol



25

30

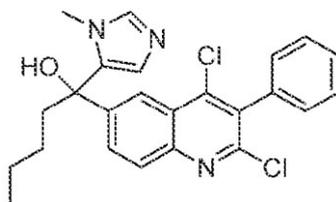
35

40

Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 0,6 ml, 0,3 mmol) gota a gota a una solución de (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona (57,3 mg, 0,15 mmol, Producto Intermedio 2: paso b) en THF (1 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos, luego se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (gel de sílice, MeOH-DCM al 0-4%) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.46 - 7.61 (m, 4H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 0.98 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 0.53 - 0.71 (m, 2H), 0.19 - 0.42 (m, 2H); MS *m/e* 424.0 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 4: 1-(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)-1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)pentan-1-ol·TFA



45

50

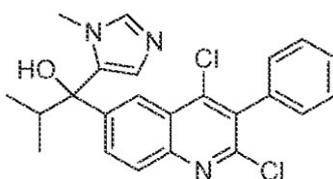
55

60

Se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,063 ml, 0,101 mmol) a una solución de (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanona (35 mg, 0,092 mmol, Producto Intermedio 2: paso b) en THF (1 ml) a -78° C. La mezcla se agitó a -78°C durante 5 minutos, luego se transfirió a un baño de hielo y se agitó durante 45 minutos adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron hasta la sequedad. El compuesto del título se aisló mediante RP-HPLC (CH₃CN-H₂O al 10-90%, TFA al 0,1%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.47 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.96, 8.80 Hz, 1H), 7.47 - 7.62 (m, 3H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 1.37 - 1.51 (m, 1H), 1.16 - 1.34 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H), 0.67 - 0.79 (m, 1H); MS *m/e* 440.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: 1-(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)-2-metil-1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)propan-1-ol

65

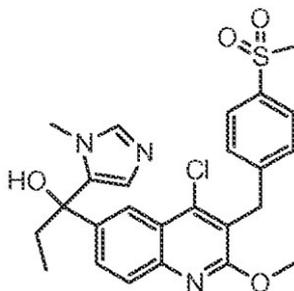


5

Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 0,056 ml, 0,11 mmol) gota a gota a una solución de (2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (35 mg, 0,092 mmol, Producto Intermedio 2: paso b) en THF (1 ml) a 0° C. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos, luego se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 25 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por RP-HPLC (CH₃CN-H₂O al 10-90%, TFA al 0,1%), luego se convirtió en la base libre (NaHCO₃ acuoso saturado/extracción DCM) y se volvió a purificar por cromatografía en columna flash (gel de sílice, 25-70% de acetona-EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. R ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.65 - 2.76 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.60 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.85 Hz, 3H); MS m/e 426.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinolin-6-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propan-1-ol

25



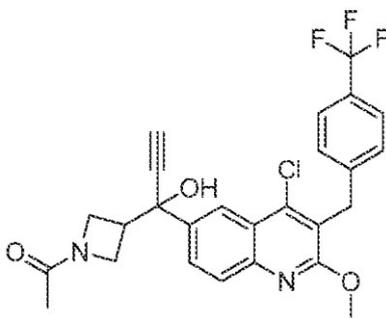
30

Se añadió lentamente solución de bromuro de etil magnesio (3 M en Et₂O, 0,1 ml, 0,334 mmol) a una solución de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (0,075 g, 0,334 mmol) en THF seco (3 ml). La solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se enfrió a 0° C y luego se añadió (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(metilsulfonil)bencil)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (0,056 g, 0,119 mmol, Producto Intermedio 7: paso e) en DCM seco (1 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se calentó en un baño de aceite a 60°C, durante 6 horas, luego a 80°C durante 12 horas adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, luego se añadió H₂O seguido de HCl acuoso 6 N para llevar el contenido a un pH neutro. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó al vacío y se sometió a cromatografía (0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar un subproducto sólido de color amarillo. La purificación adicional por RP-HPLC (agua/acetonitrilo/TFA al 0,1%) de este subproducto proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.26 - 2.48 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) 500 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 7a: 1-(3-(1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-hidroxi-2-prop-1-il)azetidina-1-il)etanona

50



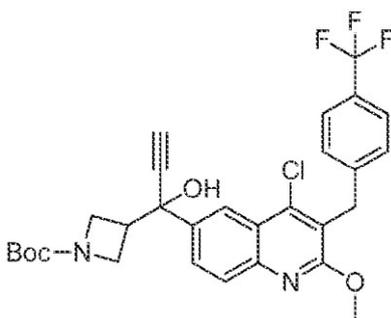
55

60

65

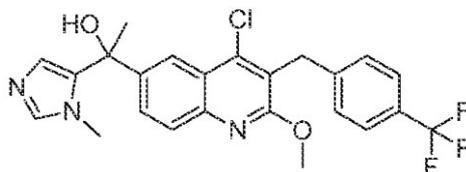
A un matraz que contenía 1-(azetidín-3-il)-1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)-bencil)quinolin-6-il)prop-2-in-1-ol bruto (130 mg, 0,28 mmol, Ejemplo 16) se le añadió DCM (10 ml) seguido de Et₃N (0,2 ml, 1,44 mmol) y anhídrido acético (0,1 ml, 1,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 40° C durante 2 horas y después se inactivó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La porción acuosa se extrajo con DCM (3 x 35 ml) y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice usando (MeOH-DCM al 5%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 4H que contenía un singlete en 4.07), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 1.85 (d, J = 3.3 Hz, 3H); MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₂ClF₃N₂O₃, 502.1, m/z encontrado 503.2 [M+H]⁺. La 1-(3-(1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-hidroxi-prop-2-in-1-il)azetidín-1-il)etanona se purificó por SFC quiral: (fase estacionaria: CHIRALPAK AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm), fase móvil: 70% de CO₂, 30% de MeOH), para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 7b** y el segundo enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 7c**.

Ejemplo 8: *terc*-Butil-3-(1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-hidroxi-prop-2-in-1-il)azetidina-1-carboxilato



A un matraz que contenía 3-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-carbonil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 0,93 mmol, Producto Intermedio 13: paso b) se añadió THF (10 ml) y la solución se enfrió a 0° C. Luego se añadió TMS-acetiluro de litio (0,5 M en Et₂O, 2,0 ml, 1 mmol) y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 5 horas, se añadió TMS-acetiluro de litio adicional (2 ml, 1,0 mmol, 0,5 M en Et₂O) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 24 horas, la mezcla se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (acetona-DCM al 1% aumentando a acetona al 5%) proporcionó una mezcla del compuesto del título y el compuesto del título sililado. A un matraz que contenía *terc*-butil-3-(1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-hidroxi-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)azetidina-1-carboxilato (220 mg, 0,35 mmol) se le añadió MeOH (8 ml) seguido de KOH acuoso 2 M (0,4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, la reacción se concentró y se sometió a cromatografía directamente sobre gel de sílice (acetona al 5%-DCM aumentando a acetona al 25%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₂₈ClF₃N₂O₄, 560.2, m/z encontrado 504.9 [M-t-Butilol]⁺.

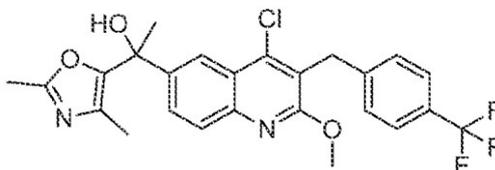
Ejemplo 9a: 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etanol



A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metanona (400 mg, 0,87 mmol, Producto Intermedio 12: paso b) se añadió THF (20 ml) y la solución se enfrió a -43° C (CH₃CN-CO₂). Luego se introdujo MeLi (1,6 M en Et₂O, 0,63 ml, 1,01 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (CH₃CN-DCM al 30% que aumenta a MeOH-

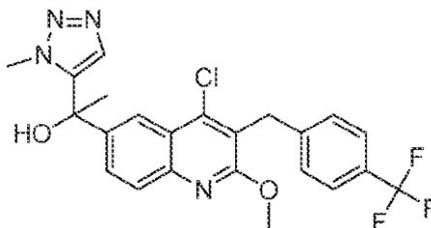
DCM al 3%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 3H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.0 (br. s, 1H), 1.99 (s, 3H); MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 475.1, m/z encontrado 475.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)-1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)etanol se purificó por SFC quiral: (Fase estacionaria: CHIRALCEL OD-H, 5 μm , 250 x 20 mm), Fase móvil: 70% de CO_2 , MeOH al 30%), para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 9b** y el segundo enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 9c**.

Ejemplo 10a: 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)-1-(2,4-dimetiloxazol-5-il)etanol



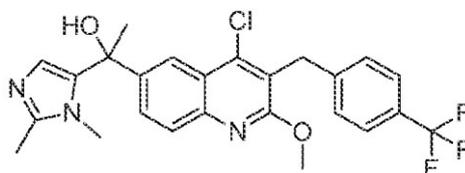
A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(2,4-dimetiloxazol-5-il)metanona (0,225 g, 0,474 mmol, Producto Intermedio 11: paso b) se le añadió THF (15 ml). La solución se enfrió a -78°C y se introdujo MeLi (1,6 M en Et_2O , 0,36 ml, 0,58 mmol) lo que dio como resultado una mezcla homogénea de color naranja claro inmediata. Después de 35 minutos, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl . La porción acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (CH_3CN -DCM al 10% aumentando a CH_3CN al 25% y luego a MeOH al 5%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$, 490.1, m/z encontrado 491.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)-1-(2,4-dimetiloxazol-5-il)etanol se purificó por cromatografía quiral (Chiralpak AD-H, solvente: 95% de heptano/5% de etanol), para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 10b** y el segundo enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 10c**.

Ejemplo 11a: 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)-1-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)etanol



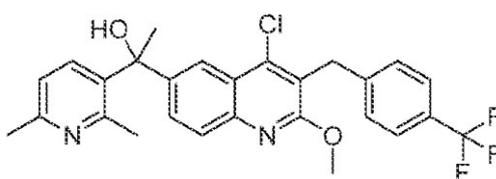
A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanona (250 mg, 0,54 mmol, Producto Intermedio 9: paso b) se añadió THF (15 ml). La solución se enfrió a -78°C y se introdujo MeLi (1,6 M en Et_2O , 0,4 ml, 0,64 mmol). La mezcla de la reacción se inactivó después de 25 minutos con solución acuosa de NH_4Cl y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar un sólido blanquecino. La cromatografía sobre gel de sílice (10% de CH_3CN -DCM aumentando a 30% de CH_3CN) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.82 (br. s, 1H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 476.1, m/z encontrado 477.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)-1-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)etanol se purificó por SFC quiral (fase estacionaria: Lux 5 m celulosa-3, 4,6 mm x 250 mm, fase móvil: 12% de EtOH, 0,2% de Et_3N , 88% de CO_2) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 11b** y el segundo enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 11c**.

Ejemplo 12a: 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)-1-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)etanol



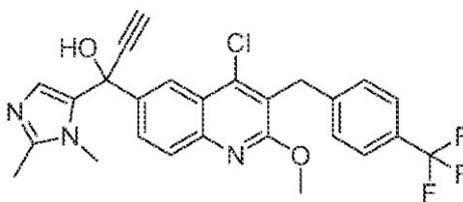
A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)metanona (408 mg, 0,86 mmol, Producto Intermedio 8: paso b) se añadió THF (20 ml) y la solución se enfrió a -78°C. Luego se introdujo MeLi (1,6 M en Et₂O, 0,6 ml, 0,96 mmol). Después de 25 minutos, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (5% de MeOH-DCM aumentando a 10% de MeOH) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7,40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); MS (ESI): masa calculada para C₂₅H₂₃ClF₃N₃O₂, 489.1, *m/z* encontrado 490.1 [M+H]⁺. El 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)etanol se purificó por cromatografía quiral (Chiracel OD (20 μM) diacel, 50 x 41 cm, heptano: etanol con 2% de isopropilamina (90:10)), para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 12b** y el segundo enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 12c**.

Ejemplo 13a: 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etanol

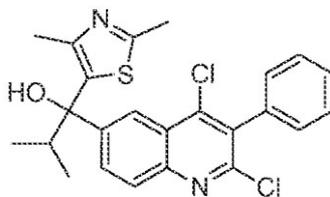


A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(2,6-dimetilpiridin-3-il)metanona (220 mg, 0,45 mmol, Producto Intermedio 10: paso b) se la añadió THF (15 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo seco y luego se introdujo MeLi (1,6 M en Et₂O, 0,33 ml, 0,53 mmol). Después de 40 minutos, la reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar una goma ámbar. La cromatografía sobre gel de sílice (MeOH-DCM al 3% aumentando a MeOH al 5%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); MS (ESI): masa calculada para C₂₇H₂₄ClF₃N₂O₂, 500.2, *m/z* encontrado 501.1 [M+H]⁺. El 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etanol se purificó mediante SFC quiral (fase estacionaria: Columna Chiracel OD (50 x 250 mm, 5 micras), fase móvil: 12% de EtOH-hexano con 0,2% de Et₃N), para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 13b** y el segundo enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 13c**.

Ejemplo 14a: 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-in-1-ol



A un matraz que contenía (4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)metanona (405 mg, 0,85 mmol, Producto Intermedio 8: paso b) se añadió THF (20 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo seco y se introdujo TMS-acetiluro de litio a (0,5 M en Et₂O, 1,8 ml, 0,9 mmol). Después de 60 minutos, se añadió TMS-acetiluro de litio adicional (5,0 ml, 2,5 mmol, 0,5 M en Et₂O) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 24 horas, la reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (2% de MeOH-DCM aumentando a 5% de NH₃-MeO2 M H) proporcionó el compuesto del título y el compuesto del título sililado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 43.2, 8.2 Hz, 5H), 6,67 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,77 (s, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 3H); MS (ESI): masa calculada para C₂₆H₂₁ClF₃N₃O₂, 499.1, *m/z* encontrado 500.1 [M+H]⁺. El 1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-il)-1-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-in-1-ol se purificó por cromatografía quiral (Chiralpak AD (20 μM) diacel (41 mm x 41 mm), heptano: 2-propanol con 2% de isopropilamina (93:7)) para dar 2 enantiómeros. El primer enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 14b** y el segundo enantiómero eluyente fue el **Ejemplo 14c**.

Ejemplo 15: 1-(2,4-dicloro-3-fenilquinolin-6-il)-1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol

5

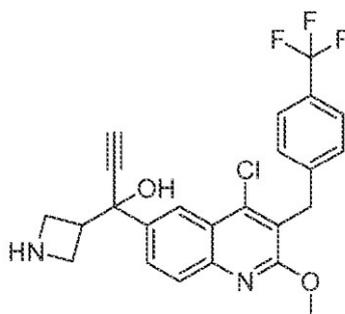
10

15

20

25

A un matraz que contenía 6-bromo-2,4-dicloro-3-fenilquinolina (275 mg, 0,78 mmol, Producto Intermedio 1: paso c) se añadió THF (10 ml) para dar una solución transparente homogénea. La solución se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,28 ml, 0,7 mmol) que dio como resultado una solución homogénea naranja-marrón inmediata. Después de 2 minutos, se añadió una solución de 1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ona (200 mg, 1,09 mmol, Producto Intermedio 4: paso b) en 3 ml de THF. La mezcla de la reacción se mantuvo a -75° C durante 5 minutos y luego el baño de hielo seco-acetona se reemplazó con un baño de hielo a 0° C. Después de 20 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se inactivó después de un tiempo de reacción total de 45 minutos con solución acuosa de NH₄Cl y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice (100% de DCM aumentando a 20% de EtOAc/DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 2.77 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₂Cl₂N₂OS, 456.1, m/z encontrado 457.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: 1-(azetidina-3-il)-1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)prop-2-in-1-ol

30

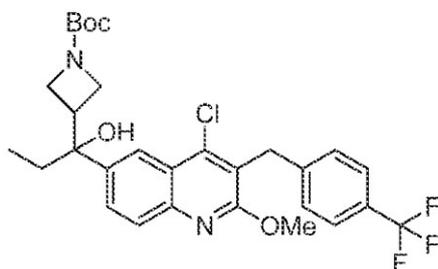
35

40

45

50

A un matraz que contenía 3-(1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)-1-hidroxi-prop-2-in-1-il)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (165 mg, 0,29 mmol, Ejemplo 8) se le añadió ácido fórmico (5 ml, 132,5 mmol) de. La solución se enfrió a 0° C y se añadió HCl acuoso 6 N (50 μl, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 60 minutos, la mezcla de la reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se agitó durante 15 minutos y luego se concentró. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (MeOH-DCM al 5% aumentando a NH₃ 2 M al 10% en MeOH), obteniéndose el compuesto del título como un sólido de color ámbar claro. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.72 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.43 - 4.25 (m, 3H), 4.22 - 4.09 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.88 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H). MS (ESI): masa calculada para C₂₄H₂₀ClF₃N₂O₂, 460.1; m/z encontrado 460.9 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: *tert*-Butil-3-(1-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)encil)quinolin-6-il)-1-hidroxi-propil)azetidina-1-carboxilato

55

60

65

A un matraz que contenía *terc*-butil-3-(4-cloro-2-metoxi-3-(4-(trifluorometil)bencil)quinolin-6-carbonil)azetidina-1-carboxilato (250 mg, 0,47 mmol, Producto Intermedio 13: paso b) se añadió THF (8 ml) para dar una solución homogénea. La solución se enfrió en un baño de hielo-agua y se introdujo bromuro de etilmagnesio (3 M en Et₂O, 0,3 ml, 0,9 mmol). Después de 35 minutos, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para proporcionar una goma incolora. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc-DCM al 5% aumentando a MeOH-DCM al 1%) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.53 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.97 - 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI): masa calculada para C₂₉H₃₂ClF₃N₂O₄, 564.2, *m/z* encontrado 565.3 (M+H)⁺.

DATOS BIOLÓGICOS IN VITRO

15 Ensayo ThermoFluor®

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

En un experimento ThermoFluor® en el que se monitoriza la estabilidad de proteínas a medida que se aumenta la temperatura de manera constante, un ligando de unión en equilibrio hace que el punto medio de una transición de despliegue (*T_m*) se produzca a una temperatura más alta. El cambio en el punto de fusión descrito como un ΔT_m es proporcional a la concentración y afinidad del ligando. La potencia del compuesto se puede comparar como un orden de clasificación de los valores de ΔT_m a una concentración de un único compuesto o en términos de valores de *K_D*, estimados a partir de las curvas de respuesta a la concentración.

Construcción de ensayo RORyt ThermoFluor®

Para el constructo de RORyt usado en el ensayo ThermoFluor®, la numeración de las secuencias de nucleótidos se basó en la secuencia de referencia para RORyt humano, variante de transcripción 2, registro de NCBI: NM_001001523.1 (SEQ ID NO: 1). Los nucleótidos 850-1635 (SEQ ID NO: 2) que codifican el dominio de unión al ligando de RORyt humano de tipo salvaje (RORyt LBD) se clonaron en el vector pHIS1, un vector de expresión de *E. coli* pET modificado (Accelagen, San Diego), que contiene un marcador His N-terminal en el marco y un sitio de escisión de proteasa TurboTEV (ENLYFQG, SEQ ID NO: 3) en sentido ascendente de la secuencia de inserto clonada. La secuencia de aminoácidos para el constructo de RORyt usado en el ensayo ThermoFluor se muestra como SEQ ID NO: 4.

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

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

60 0,065 mg/ml de RORyt
 1,8-ANS 60 µM
 Hepes 100 mM, pH 7.0
 NaCl 10 mM
 GSH 2.5 mM
 65 Tween-20 0,002%

Los compuestos del proyecto se organizaron en una placa madre predosificada (Greiner Bio-one) en la que los compuestos se diluyen en serie en DMSO al 100% en 1:2 a partir de una alta concentración de 10 mM en 12 columnas dentro de una serie (la columna 12 es un pocillo de referencia que contiene DMSO, sin compuesto). Los compuestos se dispensaron robóticamente directamente en placas de ensayo (1x = 46 nL) usando un instrumento de manejo de líquido capilar Hummingbird (Digilab). Después de la dispensación del compuesto, se añadieron proteína y colorante en el tampón para lograr el volumen de ensayo final de 3 μ l, seguido de 1 μ l de aceite de silicona.

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

Referencia RORyt T_m : 47.8° C
 $\Delta H_{(T_m)} = 115$ kcal/mol
 $\Delta C_{p(T_m)} = 3$ kcal/mol

DATOS BIOLÓGICOS BASADOS EN CÉLULAS

Ensayo de Informador de RORyt

Se usó un ensayo informador para probar la actividad funcional de los compuestos moduladores de RORyt en la activación transcripcional impulsada por el RORyt LBD. Las células usadas en el ensayo se cotransfectaron con dos constructos. El primer constructo, pBIND-RORyt LBD, contenía el RORyt LBD humano de tipo salvaje fusionado con el dominio de unión a ADN de la proteína GAL4. El segundo constructo, pGL4.31 (Promega N° de Cat. C935A), contenía múltiples elementos de ADN sensibles a GAL4 en sentido ascendente de luciferasa de luciérnaga. Para generar un control de fondo, las células se cotransfectaron de manera similar con dos constructos, pero en el primer constructo el motivo de aminoácidos AF2 en el RORyt LBD se cambió de LYKELF (SEQ ID NO: 5) a LFKELF (SEQ ID NO: 6). Se ha demostrado que la mutación AF2 evita la unión del coactivador al RORyt LBD, evitando de este modo la transcripción de la luciferasa de luciérnaga. La construcción mutante se denominó pBIND-RORyt-AF2.

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

El ensayo de informador se realizó transfectando transitoriamente las células HEK293T con 5 μ g de pBIND-RORyt LBD o pBIND-RORyt LBD-AF2 y 5 μ g de pGL4.31 (Promega N° de Cat. C935A) usando Fugene 6 (Invitrogen N° de Cat. E2691) a una proporción de 1:6 de ADN: Fugene 6 en un matraz T-75 en el que las células tenían por lo menos un 80% de confluencia. Veinticuatro horas después de la transfección en masa, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 50.000 células/pocillo en DMEM libre de rojo fenol que contenía FCS con reducción de lípidos al 5% y Pen/Strep. Seis horas después de la colocación en placas, las células se trataron con compuestos durante 24 horas. Los medios se eliminaron y las células se lisaron con 50 μ l de tampón de lisis 1x Glo (Promega). Luego se añadió reactivo de luciferasa Dual Glo (50 μ l/pocillo) y se leyó la luminiscencia de la luciferasa de luciérnaga en un Envision después de una incubación de diez minutos. Finalmente, se añadió el reactivo Stop y Glo (50 μ l/pocillo) y se leyó la luminiscencia de luciferasa de renilla en un Envision después de una incubación de diez minutos. Para calcular el efecto de los compuestos sobre la actividad de RORyt, se determinó la proporción de luciferasa de luciérnaga a renilla y se trazó frente a la concentración del compuesto. Los compuestos agonistas aumentan la expresión de luciferasa impulsada por RORyt, y los compuestos antagonistas o agonistas inversos disminuyen la expresión de luciferasa.

Ensayo de Th17 humanas

El ensayo de Th17 humanas prueba el efecto de los compuestos moduladores de RORyt sobre la producción de IL-17 por las células T CD4 en condiciones que favorecen la diferenciación de Th17. Las células T

CD4⁺ totales se aislaron de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de donantes sanos usando un kit de aislamiento de células T CD4⁺ II, siguiendo las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Las células se resuspendieron en un medio de RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina, estreptomicina, glutamato y β-mercaptoetanol y se añadieron a placas de 96 pocillos a 1,5x10⁵ por 100 μl por pocillo. Se añadieron 50 μl de compuesto a concentraciones tituladas en DMSO a cada pocillo a una concentración final de DMSO al 0,2%. Las células se incubaron durante 1 hora, luego se añadieron 50 μl de medio de diferenciación de células Th17 a cada pocillo. Las concentraciones finales de los anticuerpos y citoquinas (R&D Systems) en medio de diferenciación fueron: 3x10⁶/ml de perlas anti-CD3/CD28 (preparadas usando el kit de activación/expansión de células T humanas, Miltenyi Biotec), 10 g/ml de anti-IL-4, 10 μg/ml de anti-IFNγ, 10 ng/mL de IL1β, 10 ng/ml de IL23, 50 ng/ml de IL6, 3 ng/ml de TGFβ y 20 U/ml de IL2. Las células se cultivaron a 37° C y 5% de CO₂ durante 3 días. Se recogieron los sobrenadantes y se midió la IL-17 acumulada en cultivo usando una placa de citoquina MULTI-SPOT® siguiendo las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). La placa se leyó usando Sector Imager 6000, y la concentración de IL-17 se extrapoló de la curva estándar. Las IC₅₀ se determinaron mediante GraphPad.

Tabla 1

Número de Ejemplo	Ensayo ThermoFluor®, Kd (μM)	Ensayo informador de RORγt, IC ₅₀ (μM)	Ensayo informador de RORγt, % de inhibición @ 6 μM	Ensayo de Th17 Humanas, IC ₅₀ (μM)
1	0.24	0.15	93	~ 3
2	0.52	0.45	82	~ 6
3	0.89	>6	56	ND
4	1.1	1.5	114	ND
5	0.62	1.3	118	ND
6	1.5	1.7	76	ND
7a	0.3	0.23	95	ND
7b	0.23	0.36	97	ND
7c	0.049	0.098	94	0.32
8	3.1	4	71	ND
9a	0.29	0.28	98	ND
9b	0.54	1.3	89	ND
9c	0.054	0.18	98	0.28
10a	0.13	0.25	101	ND
10b	0.14	0.26	96	0.64
10c	0.14	0.33	95	0.55
11a	0.077	0.11	102	ND
11b	0.29	0.21	98	0.87
11c	0.036	0.015	99	0.057
12a	0.027	0.37	99	ND
12b	0.47	0.5	102	2.1
12c	0.015	0.041	102	0.08
13a	0.059	0.052	103	ND
13b	0.071	0.2	101	0.17
13c	0.021	0.046	100	0.06

(continuación)

	Número de Ejemplo	Ensayo ThermoFluor®, Kd (μM)	Ensayo informador de RORγt, IC50 (μM)	Ensayo informador de RORγt, % de inhibición @ 6 μM	Ensayo de Th17 Humanas, IC50 (μM)
5	14a	0.06	0.21	81	ND
10	14b	0.059	0.066	84	0.19
	14c	0.13	0.31	94	0.29
	15	0.098	~ 0.5	99	ND
15	16	ND	ND	ND	ND
	17	0.39	0.5	98	ND
20	Todos los datos mostrados en la Tabla 1 son o el valor de un punto de datos o la media de más de un punto de datos. ND-sin datos				

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Janssen Pharmaceutica NV
- 25 <120> MODULADORES DE QUINILONILA ENLAZADOS A ALQUILO RORγt
- <130> P068185EP
- 30 <140> 14853874.7
- <141> 2014-10-14
- <150> 61/890,890
- <151> 2013-10-15
- 35 <160> 9
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 40 <211> 3054
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens
- 45 <400> 1

50

55

60

65

ES 2 770 727 T3

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

45

50

55

60

65

ES 2 770 727 T3

	acggtctttt	ttgaaggcaa	atacgggtggc	atggagctgt	tccgagcctt	gggctgcagc	1260
	gagctcatca	gctccatctt	tgactttctcc	cactccctaa	gtgccttgca	cttttccgag	1320
5	gatgagattg	ccctctacac	agcccttggt	ctcatcaatg	cccatcggcc	agggctccaa	1380
	gagaaaagga	aagtagaaca	gctgcagtac	aatctggagc	tggcctttca	tcatcatctc	1440
10	tgcaagactc	atcgccaaag	catcctggca	aagctgccac	ccaaggggaa	gcttcggagc	1500
	ctgtgtagcc	agcatgtgga	aaggctgcag	atcttccagc	acctccaccc	catcgtggtc	1560
	caagccgctt	tccctccact	ctacaaggag	ctcttcagca	ctgaaaccga	gtcacctgtg	1620
15	gggctgtcca	agtgacctgg	aagagggact	ccttgcctct	ccctatggcc	tgctggccca	1680
	cctccctgga	ccccgttcca	ccctcacctt	tttcctttcc	catgaacctt	ggaggggtgt	1740
20	cccaccagc	tctttggaag	tgagcagatg	ctgcggtctg	ctttctgtca	gcaggccggc	1800
	ctggcagtgg	gacaatcgcc	agaggggtggg	gctggcagaa	caccatctcc	agcctcagct	1860
	ttgacctgtc	tcatttccca	tattccttca	caccagctt	ctggaaggca	tgggggtggct	1920
25	gggatttaag	gacttctggg	ggaccaagac	atcctcaaga	aaacaggggc	atccagggct	1980
	ccctggatga	atagaatgca	attcattcag	aagctcagaa	gctaagaata	agcctttgaa	2040
30	atacctcatt	gcatttccct	ttgggcttcg	gcttggggag	atggatcaag	ctcagagact	2100
	ggcagtgaga	gcccagaagg	acctgtataa	aatgaatctg	gagctttaca	ttttctgcct	2160
35	ctgccttctt	cccagctcag	caaggaagta	tttgggcacc	ctacccttta	cctgggggtct	2220
	aacccaaaat	ggatgggatg	aggatgagag	gctggagata	attgttttat	gggatttggg	2280
	tgtgggacta	gggtacaatg	aaggccaaga	gcatctcaga	catagagtta	aaactcaaac	2340
40	ctcttatgtg	cactttaaag	atagacttta	ggggctggca	caaatctgat	cagagacaca	2400
	tatccataca	caggtgaaac	acatacagac	tcaacagcaa	tcatgcagtt	ccagagacac	2460
45	atgaacctga	cacaatctct	cttatccttg	aggccacagc	ttggaggagc	ctagaggcct	2520
	caggggaaag	tcccaatcct	gagggaccct	cccaaacatt	tccatggtgc	tccagtccac	2580
50	tgatcttggg	tctgggggtga	tccaaatacc	accccagctc	cagctgtctt	ctaccactag	2640
	aagacccaag	agaagcagaa	gtcgctcgca	ctggtcagtc	ggaaggcaag	atcagatcct	2700
	ggaggacttt	cctggcctgc	ccgccagccc	tgctcttggt	gtggagaagg	aagcagatgt	2760
55	gatcacatca	ccccgtcatt	gggcaccgct	gactccagca	tggaggacac	cagggagcag	2820
	ggcctgggcc	tgtttcccca	gctgtgatct	tgcccagaac	ctctcttggc	ttcataaaca	2880
60	gctgtgaacc	ctcccctgag	ggattaacag	caatgatggg	cagtcgtgga	gttggggggg	2940
	ttgggggtgg	gattgtgtcc	tctaagggga	cgggttcatc	tgagtaaaca	taaaccccaa	3000
65	cttgtgccat	tctttataaa	atgattttaa	aggcaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaa	3054

ES 2 770 727 T3

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

5 <400> 2

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

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

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

45 <400> 3

	Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
50	1 5

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

<220>
 <223> Constructo usado en el ensayo ThermoFluor

60 <400> 4

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

65

ES 2 770 727 T3

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

ES 2 770 727 T3

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

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

10 <400> 5

Leu Tyr Lys Glu Leu Phe
 1 5

15 <210> 6
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Dominio de AF2 mutado

<400> 6

25 Leu Phe Lys Glu Leu Phe
 1 5

30 <210> 7
 <211> 786
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> LBD con dominio de AF2 mutado

<400> 7

	agcacaccgg aggcacccta tgccctccctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc	60
40	tgcaagtccct acagggagac atgccagctg cggctggagg acctgctgcg gcagcgtctcc	120
	aacatcttct cccgggagga agtgactggc taccagagga agtccatgtg ggagatgtgg	180
45	gaacgggtgtg cccaccacct caccgaggcc attcagtagc tgggtggagt cgccaagagg	240
	ctctcaggct ttatggagct ctgccagaat gaccagattg tgcttctcaa agcaggagca	300
	atggaagtgg tgctggttag gatgtgccgg gcctacaatg ctgacaaccg cacggtcttt	360
50	tttgaaggca aatacgggtgg catggagctg ttccgagcct tgggctgcag cgagctcatc	420
	agctccatct ttgacttctc ccaactcccta agtgccttgc acttttccga ggatgagatt	480
55	gccctctaca cagcccttgt tctcatcaat gcccatcggc cagggctcca agagaaaagg	540
	aaagtagaac agctgcagta caatctggag ctggcctttc atcatcatct ctgcaagact	600
60	catcgccaaa gcatcctggc aaagctgcc cccaagggga agcttcggag cctgtgtagc	660
	cagcatgtgg aaaggctgca gatcttccag cacctccacc ccatcgtggt ccaagccgct	720

65

ES 2 770 727 T3

ttccctccac tcttcaagga gctcttcagc actgaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780

aagtga 786

5

<210> 8

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 8

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 770 727 T3

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

ES 2 770 727 T3

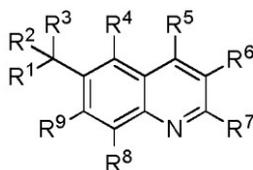
Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu
 210 215 220
 5 Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala
 225 230 235 240
 10 Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro
 245 250 255
 15 Val Gly Leu Ser Lys
 260
 <210> 9
 <211> 261
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> LBD con dominio de AF2 mutado
 25 <400> 9
 Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
 1 5 10 15
 30 Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
 20 25 30
 35 Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
 35 40 45
 40 Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
 50 55 60
 45 His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
 65 70 75 80
 50 Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
 85 90 95
 55 Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
 100 105 110
 60 Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
 115 120 125
 65 Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
 130 135 140

ES 2 770 727 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I en donde:



Fórmula I

R¹ es azetidino, imidazolilo, pirimidino, triazolilo, tetrahidropirano, tiazolilo, piridilo, piperidino, fenilo, oxazolilo, o isoxazolilo; en donde dichos piperidino, piridilo, imidazolilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con SO₂CH₃, C(O)CH₃, CH₃, CF₃, Cl, F, -CN, OCH₃ o N(CH₃)₂; y opcionalmente sustituidos con hasta un grupo adicional seleccionado independientemente de Cl, OCH₃ y CH₃; y en donde dicho triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y tiazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos CH₃; y en donde dicho azetidino está opcionalmente sustituido con CO₂C(CH₃)₃ o C(O)CH₃;

R² es alquilo C₍₁₋₆₎, ciclopropilo o alquino C₍₂₋₄₎;

R³ es OH;

R⁴ es H;

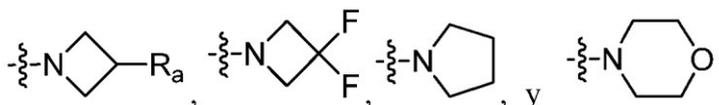
R⁵ es Cl, -CN, CF₃, CH₃, OH, N(CH₃)OCH₃, N(CH₃)₂, azetidino-1-ilo, o OCH₃;

R⁶ es piridilo o fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con Cl, F, CF₃, SO₂CH₃, o OCF₃; o R⁶ es -O-fenilo, en el que dicho -O-fenilo está opcionalmente sustituido con Cl, F, o -CN; o R⁶ es -CH₂R^{6'}, en donde R^{6'} es piridilo, o fenilo, en donde dicho piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido con pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, CF₃, OCH₃, SO₂CH₃, Cl, F, o -CN;

R⁷ es Cl, -CN, alquilo C₍₁₋₄₎, Oalquilo C₍₁₋₂₎ o NA¹A²;

A¹ es alquilo C₍₁₋₂₎;

A² es alquilo C₍₁₋₂₎, CH₂CH₂OCH₃ u OCH₃; o A¹ y A² pueden tomarse junto con su nitrógeno unido para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste de:



R_a es OH, OCH₃, F;

R⁸ es H;

R⁹ es H;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde

R¹ es azetidino-3-ilo, *N*-acetil-azetidino-3-ilo, *N*-Boc-azetidino-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, 1,2-dimetilimidazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo;

R² es CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, alquino C₍₂₋₄₎, o ciclopropilo;

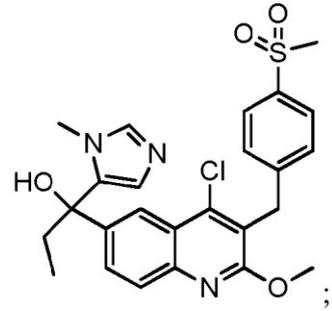
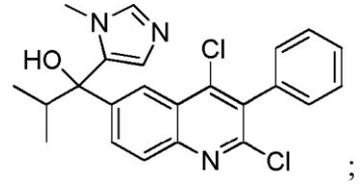
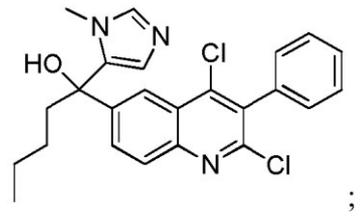
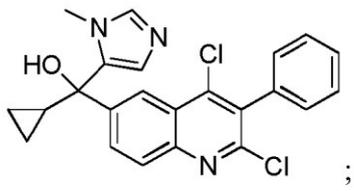
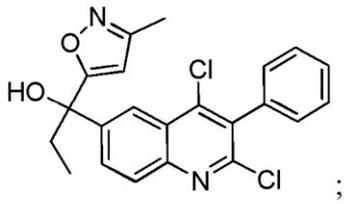
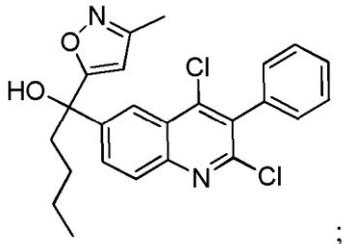
R⁵ es Cl;

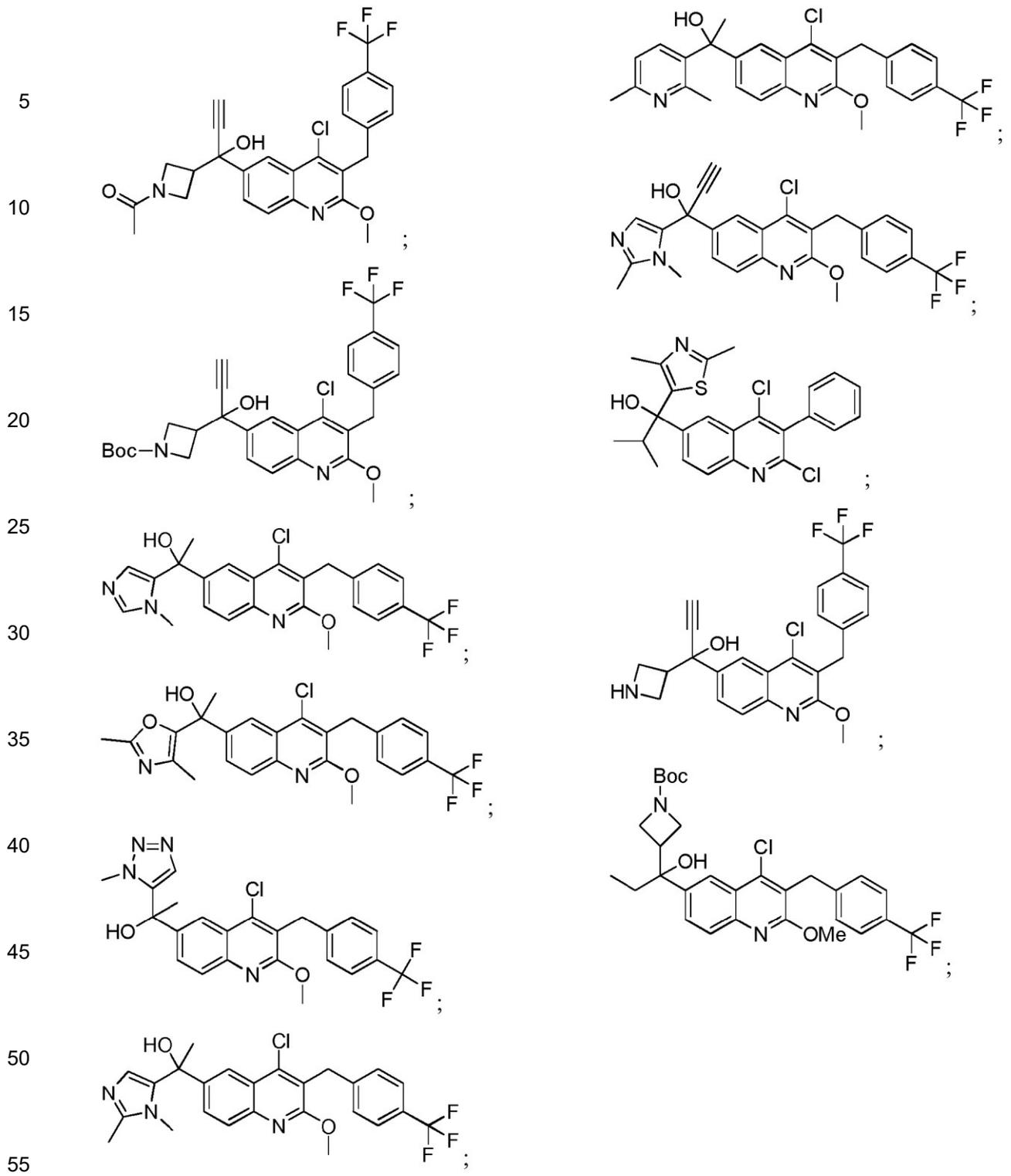
R⁶ es fenilo; o R⁶ es -CH₂R^{6'}, en donde R^{6'} es fenilo; en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con SO₂CH₃ o CF₃;

R⁷ es Cl, u OCH₃;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:





y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

65 **6.** Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar o mejorar un síndrome, trastorno o

enfermedad inflamatorio mediado por RORyt que comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

- 5 **7.** Un compuesto para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a los esteroides, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico.
- 10 **8.** El compuesto para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad es psoriasis.
- 9.** El compuesto para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad es artritis reumatoide.
- 15 **10.** El compuesto para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
- 11.** Un compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo para su uso en un método de tratamiento o mejora de un síndrome, trastorno o enfermedad en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o composición o medicamento del mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, o agentes inmunosupresores, en donde dicho síndrome, trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste de: artritis reumatoide y psoriasis.
- 20 **12.** El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, asma neutrofílica, asma resistente a los esteroides, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico, en un sujeto con necesidad de ello.
- 25 **13.** El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de: (a) enfermedades inflamatorias del intestino, (b) artritis reumatoide, (c) psoriasis, (d) trastorno pulmonar obstructivo crónico, (e) artritis psoriásica, (f) espondilitis anquilosante, (g) asma neutrofílica, (h) asma resistente a los esteroides, (i) esclerosis múltiple o (j) lupus eritematoso sistémico, en un sujeto con necesidad de ello.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65