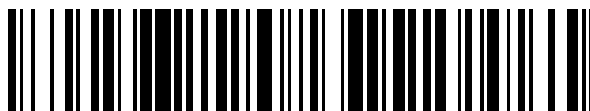


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 710**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01) **C07D 307/52** (2006.01)
C07D 215/08 (2006.01) **A61K 31/10** (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)
C07D 207/325 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)
C07D 285/135 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2016 PCT/EP2016/062696**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16193459**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2016 E 16726613 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3303290**

54 Título: **Moduladores de ROR-gamma**

30 Prioridad:

05.06.2015 EP 15170763

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

16.10.2020

73 Titular/es:

LEAD PHARMA B.V. (50.0%)
Kloosterstraat 9 RK
5349 AB Oss, NL y
SANOFI (50.0%)

72 Inventor/es:

CALS, JOSEPH MARIA GERARDUS BARBARA;
DE KIMPE, VERA y
NABUURS, SANDER BERNARDUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 787 710 T3

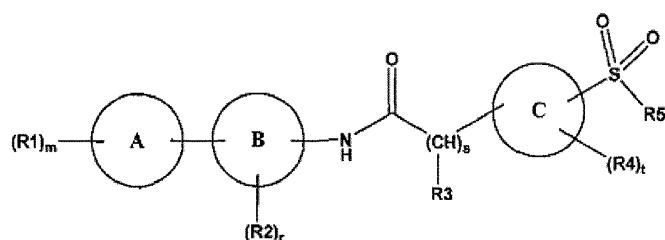
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de ROR-gamma

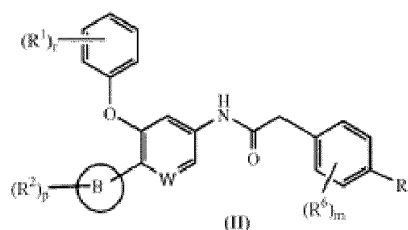
El receptor huérfano relacionado con ácido retinoico γ (ROR γ t) actúa como un regulador maestro del desarrollo de células T_H17, pero también como un componente crítico en células productoras de IL-17 distintas de T_H17, tales como por ejemplo células T $\gamma\delta$. La familia de genes ROR es parte de la superfamilia de receptores hormonales nucleares, y consiste en tres miembros (ROR α , ROR β y ROR γ). Cada gen se expresa en diferentes isoformas, que difieren principalmente en su secuencia N-terminal. Se han identificado dos isoformas de ROR γ : ROR γ 1 y ROR γ 2 (también conocido como ROR γ t). El término ROR γ se usa aquí para describir ROR γ 1 y/o ROR γ 2.

- 10 El documento WO2013/29338 (Glaxo Group Ltd.) se refiere a nuevos moduladores del receptor huérfano relacionado con retinoide gamma (ROR γ) y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ . Más particularmente, esta referencia trata de compuestos de la fórmula mostrada en la presente posteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



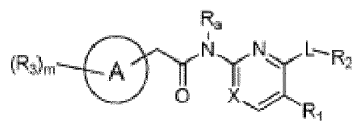
- 15 en donde: A y B son independientemente fenilo o heteroarilo; C es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OCF₃, -OCHF₂, -CF₃, -halo, -C, -alquilo C₁-C₃, -piperidinilmetilo o piperidinilidenmetilo o piperacinilmetilo, en donde dicho piperidino o piperacino está sustituido con C(O)Ra o alquilo C₁-C₃, -(CH₂)_nOH, -C(O)Ra; -(CH₂)_nNRaRa, -(CH₂)_nC(O)ORa, -heterocicloalquilo, -fenilo, -heteroarilo monocíclico y -ORb en donde Rb se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo y heteroarilo monocíclico; cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en -halo, -alquilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -OH, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -alcoxi C₁-C₄, -CF₃, -CN, -C(O)Ra, -C(O)NRaRa, -NRaRa, -ORb en donde Rb es heteroarilo monocíclico o alquilo C₁-C₆, -fenilcarbonilo, -heterocicloalquilo y -heteroarilo monocíclico; cada R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃ y OH; cada R⁴ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y C(O)NH₂; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, (CH₂)_nNRaRa, (CH₂)_nOH y NHC(O)CH₃; m, r y t son independientemente 0, 1 o 2; cada n es 0, 1 o 2; s es 1 o 2; y cada Ra es H o alquilo C₁-C₃.

- 30 El documento WO/2013/171729 A2 (Glenmark Pharmaceuticals SA) se dirige a amidas de compuestos arílicos y heteroarílicos que pueden ser útiles como moduladores de ROR γ t. Más particularmente, esta referencia se dirige a compuestos de la fórmula (II) posterior de la presente o sus sales farmacéuticamente aceptables:



- 35 en donde: B se selecciona de arilo C₆-C₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros y heterociclo de 3-15 miembros; W se selecciona de CR⁵ y N; R se selecciona de -S(O)₂-R⁷, -S-R⁷, -S(O)-R⁷, -S(O)₂NR^aR^b y -NR^dS(O)₂-R⁸; cada presencia de R¹ y R² se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-8, alcoxi C₁-8, halo-alquilo(C₁-8), halo-alcoxi(C₁-8), hidroxil-alquilo(C₁-8) y NR^xR^y; cada presencia de R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-8, alcoxi C₁-8 y halo-alquilo(C₁-8); cada presencia de R⁶ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-8, alcoxi C₁-8 y halo-alquilo(C₁-8); cada presencia de R⁷ se selecciona independientemente de alquilo C₁-8, cicloalquilo C₃-12 y halo-alquilo(C₁-8); cada presencia de R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁-8 y cicloalquilo C₃-12; cada presencia de R^a y R^b, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-8; cada presencia de R^d se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-8; cada presencia de R^x y R^y, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-8; m es un número entero de 0 a 4; y tanto p como r son números enteros de 0 a 5.

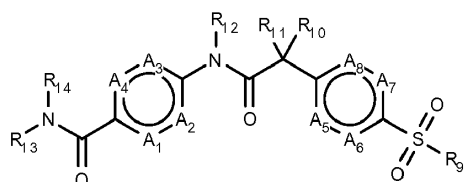
El documento WO2014/125426 A1 (Aurigene Discovery Tech. Ltd.) describe derivados heterocíclicos trisustituidos que pueden tener utilidad terapéutica como moduladores de ROR γ . Más particularmente, esta referencia se dirige a compuestos de la fórmula posterior de la presente o sus sales farmacéuticamente aceptables:



5 en donde: A es arilo o heterociclilo; X es CH o N; R¹ es arilo opcionalmente sustituido con R₆ o heterociclilo opcionalmente sustituido con R₆; R₂ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido con R₇, cicloalquilo opcionalmente sustituido con R₇ o heterociclilo opcionalmente sustituido con R₇; cada R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, -S(O)_nR₄ o -C(O)R₄; R₄ se selecciona de alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo o alquilamino; L se selecciona de -O-, -C(O)-, -CH(OR₅)- o ausente; R₅ es hidrógeno o alquilo; cada R₆ se selecciona independientemente de halo, alquilo o haloalquilo; cada R₇ se selecciona independientemente de halo o alquilo; R_a y R se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo; y m y n son independientemente bien 1 o bien 2.

15 La presente invención se refiere a nuevos compuestos moduladores de ROR γ que contienen un andamiaje de 4-[2-(4-sulfonilfenil)acetamido]benzamida a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y al dichos compuestos para el uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por ROR γ , en particular enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

20 La presente invención se refiere a compuestos según la Fórmula I



(Fórmula I)

25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- A₁-A₈ son N o CR₁-CR₈, respectivamente, con la condición de que no más de dos de las cuatro posiciones A en A₂-A₄ puedan ser simultáneamente N y que no más de dos de las cuatro posiciones A en A₅-A₈ puedan ser simultáneamente N;
- R₁-R₈ son independientemente H, halógeno, amino, alcoxi C(1-3), (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-6);
- 30 - R₉ es alquilo C(1-6)
- R₁₀ y R₁₁ son independientemente H, F, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi o R₁₀ y R₁₁ conjuntamente es carbonilo, estando opcionalmente sustituidos todos los grupos alquilo, si están presentes, con uno o más F;
- R₁₂ es alquilo C(1-6);
- R₁₃ cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9) o heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3);
- 35 - R₁₄ es H, alquilo C(1-6), alqueno C(2-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9) o heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3);
- o R₁₃ y R₁₄ están fusionados y forman un anillo que tiene de 5 a 7 átomos al enlazar R₁₃ que es alquilo C(1-6) o alqueno C(2-6) con un sustituyente independiente dentro de la definición de R₁₄, todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3);
- 45

El término alquilo C(1-6) según se usa en la presente significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno.

5 El término alquilo C(1-3) según se usa en la presente significa un grupo alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono, es decir metilo, etilo, propilo o isopropilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno.

10 El término alquenilo C(2-6) según se usa en la presente significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono, por ejemplo 4-hexenilo, but-2-enilo, 1-metilenpropilo, 2-propenilo (alilo) y etenilo (vinilo). Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno.

15 El término arilo C(6-10) según se usa en la presente significa un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-10 átomos de carbono, por ejemplo fenilo o naftilo. El grupo hidrocarbonado aromático preferido es fenilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno.

El término arilC(6-10)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo arilo C(6-10) ligado a un grupo a alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

20 El término arilo C(6) según se usa en la presente significa un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6 átomos de carbono, es decir fenilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno.

25 El término arilC(6)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo arilo C(6) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

El término heteroátomo según se usa en la presente se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

30 El término amino según se usa en la presente se refiere a un grupo NH₂.

35 El término heteroarilo C(1-9) según se usa en la presente significa un grupo aromático que tiene 1-9 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos, que puede estar ligado a través de un átomo de nitrógeno si es factible, o un átomo de carbono. Ejemplos incluyen imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, pirazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, oxazol, tiazol y quinolilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o metilo.

El término heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo heteroarilo C(1-9) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

40 El término heteroarilo C(1-5) según se usa en la presente significa un grupo aromático que tiene 1-5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos, que puede estar ligado a través de un átomo de nitrógeno si es factible, o un átomo de carbono. Ejemplos incluyen imidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, pirazolilo, isoxazolilo y tetrazolilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o metilo.

45 El término hereroarilC(1-5)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo heteroarilo C(1-5) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

50 El término cicloalquilo C(3-6) según se usa en la presente significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 3-6 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o metilo.

El término cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo cicloalquilo C(3-6) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente. Un ejemplo es ciclopropilmetilo.

55 El término heterocicloalquilo C(2-5) según se usa en la presente significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 2-5 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, que puede estar ligado a través de un átomo de nitrógeno si es factible, o un átomo de carbono. Ejemplos incluyen piperacinilo, pirazolidilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo y pirrolidinilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o metilo.

60 El término heterocicloalquilo C(4) según se usa en la presente significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene 4 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos, que puede estar ligado a través de un átomo de nitrógeno si es factible, o un átomo de carbono. Ejemplos incluyen piperacinilo, oxolanilo y pirrolidinilo. Todos los átomos de carbono pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno o metilo.

65 El término heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo heterocicloalquilo C(2-5) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

El término heterocicloalquilC(4)-alquiloC(1-3) según se usa en la presente significa un grupo heterocicloalquilo C(4) ligado a un grupo alquilo C(1-3), ambos con el mismo significado que se define previamente.

5 El término (di)alquilC(1-3)-amino según se usa en la presente significa un grupo amino, que está monosustituido o disustituido con un grupo alquilo C(1-3), teniendo el último el mismo significado que se define previamente.

El término alcoxi C(1-3) significa un grupo alcoxi que tiene 1-3 átomos de carbono, estando el resto alquilo ramificado o no ramificado. Todos los átomos de carbono están opcionalmente sustituidos con uno o más F.

10 El término alcoxiC(1-3)-carbonilo significa un grupo carbonilo sustituido con un alcoxi C(1-3), teniendo el último el mismo significado que se define previamente.

El término halógeno según se usa en la presente significa Cl o F.

15 En las definiciones anteriores con grupos multifuncionales, el punto de ligazón está en el último grupo.

Cuando, en la definición de un sustituyente, se indica que "todos los grupos alquilo" de dicho sustituyente están opcionalmente sustituidos, esto también incluye el resto alquilo de un grupo alcoxi.

20 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo/los átomos señalados se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo señalado bajo las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si estas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Un "compuesto estable" o una "estructura estable" se define como un compuesto o una estructura que es
25 suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación como un agente terapéutico eficaz.

El término "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

30 El término sal farmacéuticamente aceptable representa las sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, y conforme a un relación razonable beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Se pueden obtener durante el aislamiento y la
35 purificación finales de los compuestos de la invención, o separadamente al hacer reaccionar la función de base libre con un ácido mineral adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y similares. La
40 función ácido se puede hacer reaccionar con un compuesto orgánico o una base mineral, como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde:

- A₁-A₄ son respectivamente CR₁-CR₄;
- o A₁ y A₄ son respectivamente CR₁ y CR₄ y A₂ o A₃ es N, siendo la restante posición A CR₂ o CR₃;
- 45 - A₅-A₈ son respectivamente CR₅-CR₈;
- o A₅ y A₈ son respectivamente CR₁ y CR₄ y A₆ o A₇ es N, siendo la restante posición A CR₆ o CR₇;
- R₁-R₄ son independientemente H, halógeno o alquilo C(1-6);
- R₅-R₈ son independientemente H;
- R₉ es alquilo C(1-3);
- 50 - R₁₀ y R₁₁ son independientemente H;
- R₁₂ es H;

ES 2 787 710 T3

- R₁₃ es cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9) o heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más alquiloC(1-3);
- 5 - R₁₄ es alquilo C(1-6), alquenilo C(2-6), cicloalquilo C(3-6), heterocicloalquilo C(2-5), arilo C(6-10) o arilC(6-10)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, hidroxilo o alquilo C(1-3);
- o R₁₃ y R₁₄ están fusionados y forman un anillo un anillo que tiene de 5 a 7 átomos al ligar R₁₃ que es alquilo C(1-6) o alquenilo C(2-6) con un sustituyente independiente dentro de la definición de R₁₄ que es arilo C(6-10) o arilC(6-10)-alquiloC(1-3).

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde

- 10 - A₁-A₄ son respectivamente CR₁-CR₄;
- o A₁ y A₄ son respectivamente CR₁ y CR₄ y A₂ o A₃ es N, siendo la restante posición A CR₂ o CR₃;
- A₅-A₈ son respectivamente CR₅-CR₈;
- o A₅ y A₈ son respectivamente CR₁ y CR₄ y A₆ o A₇ es N, siendo la restante posición A CR₆ o CR₇; R₁-R₄ son independientemente H, Cl, F o metilo;
- 15 - R₅-R₈ son independientemente H;
- R₉ es etilo;
- R₁₀ y R₁₁ son independientemente H;
- R₁₂ es H;
- 20 - R₁₃ es ciclobutilo, ciclopropilmetilo, oxolanilpropanilo, fenilo, bencilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, oxazolilmetilo o furanilmetilo, todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más metilo;
- R₁₄ es metilo, etilo, terc-butilo, hidroxipropilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxolanilo, fenilo o bencilo, todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más F, o metilo;
- o R₁₃ y R₁₄ están fusionados y forman una 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, fenilpirrolidina o fenilpiperidina.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde:

- 25 - A₁-A₄ son respectivamente CR₁-CR₄;
- A₅ y A₈ son respectivamente CR₅ y CR₈;
- A₆ o A₇ es N, siendo la restante posición A CR₆ o CR₇;
- R₁-R₄ son independientemente H o halógeno;
- R₅-R₈ son independientemente H;
- 30 - R₉ es alquilo C(1-3);
- R₁₀ y R₁₁ son independientemente H;
- R₁₂ es H;
- R₁₃ es arilo C(6-10);

- y R₁₄ es alquilo C(1-6).

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde:

- A₁-A₄ son respectivamente CR₁-CR₄;

- A₅ y A₈ son respectivamente CR₅ y CR₈;

5 - A₆ o A₇ es N, siendo la restante posición A CR₆ o CR₇;

- R₁-R₄ son independientemente H, Cl o F;

- R₅-R₈ son independientemente H;

- R₉ es etilo;

- R₁₀ y R₁₁ son independientemente H;

10 - R₁₂ es H;

- R₁₃ es fenilo;

- y R₁₄ es etilo o terc-butilo.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde todas las posiciones A en A₁-A₄ son CR₁-CR₄.

15 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde todas las posiciones A en A₅-A₈ son CR₅-CR₈.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde todas las posiciones A en A₁-A₈ son carbono.

20 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde una de las posiciones A en A₁-A₈ es N, siendo las restantes posiciones A carbono. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde cualquier posición A₁ o A₂ es N y las restantes posiciones A en A₁-A₈ son CR₁-CR₈.

25 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde cualquier posición A₆ o A₇ es N y las restantes posiciones A en A₁-A₈ son CR₁-CR₈. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁-R₈ son independientemente H, halógeno, metoxi o metilo.

30 En otra realización más, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁-R₈ son independientemente H, halógeno o metilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde todas las posiciones R en R₁-R₄ son H.

35 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde todas las posiciones R en R₁-R₄ son halógeno o metilo.

En otra realización más, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₈ es metilo y todas las posiciones R en R₅-R₇ son H.

40 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde todas las posiciones R en R₅-R₈ son H.

45 En otra realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde todas las posiciones R en R₁-R₈ son H.

En una realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₉ es alquilo C(1-3).

En otra realización, la invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₉ es etilo.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₀ y R₁₁ son independientemente H, metilo o hidroxilo.

5 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₀ y R₁₁ son ambos H.

La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₂ es H o alquilo C(1-3).

10 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₂ es H.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₃ es cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(4)-alquiloC(1-3), arilo C(6), arilC(6)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-5) o heteroarilC(1-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3).

15 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₃ es cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilC(4)-alquiloC(1-3), arilo C(6), arilC(6)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-5) o heteroarilC(1-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más alquilo C(1-3) .

20 En otra realización más, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₄ es H, alquilo C(1-6), alqueno C(2-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(4), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6), C(6)arilC-alquilo(1-3), heteroarilo C(1-5) o heteroarilC(1-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3)

25 En otra realización más, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₄ es alquilo C(1-6), cicloalquilo C(3-6), heterocicloalquilo C(4), arilo C(6) o arilC(6)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, hidroxilo o alquilo C(1-3) .

30 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₄ es H o alquilo C(1-6), todas las cadenas alquílicas opcionalmente sustituidas con uno o más halógeno.

35 En otra realización más, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₃ y R₁₄ están fusionados y forman un anillo que tiene de 5 a 7 átomos al ligar R₁₃ que es alquilo C(1-6) o alqueno C(2-6) con un sustituyente R₁₄ independiente seleccionado de cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6), arilC(6)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-5) o heteroarilC(1-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3)

40 En otra realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₃ y R₁₄ están fusionados y forman un anillo que tiene de 5 a 7 átomos al ligar R₁₃ que es propilo con R₁₄ seleccionado de alquilo C(1-6), alqueno C(2-6), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6), arilC(6)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-5) o heteroarilC(1-5)-alquiloC(1-3), con todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3).

45 En otra realización adicional, la invención se refiere a un compuesto según la Fórmula I en donde R₁₃ y R₁₄ están fusionados y forman un anillo que tiene de 5 a 7 átomos al ligar R₁₃ que es propilo con R₁₄ seleccionado de arilo C(6) o arilC(6)-alquiloC(1-3). La invención también se refiere a los compuestos en los que todas las definiciones específicas para A₁ a A₈, a R₁₄ y todos los grupos sustituyentes en los diversos aspectos de las invenciones definidas aquí anteriormente se presentan en cualquier combinación dentro de la definición del compuesto de Fórmula I.

50 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, que tienen un pIC₅₀ de 5 o más. En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la Fórmula I con un pIC₅₀ de más de 6. En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la Fórmula I con un pIC₅₀ de más de 7. En otro aspecto más, la invención se refiere a compuestos según la Fórmula I con un pIC₅₀ de más de 8.

55 En otro aspecto más, la invención reside en los compuestos según la Fórmula I seleccionados según se describe en los ejemplos 1 - 45.

60 Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales, que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula I en la presente incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisómeras. Se entiende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de Fórmula I así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención.

5 Las mezclas diastereoisómeras se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar al convertir la mezcla enantiómera en una mezcla diastereoisómera mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (p. ej. un adyuvante quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), la separación de los diastereoisómeros y la conversión (p. ej. hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

10 El experto identificará que los valores de IC50 deseables dependen del compuesto probado. Por ejemplo, un compuesto con un valor de IC50 menor de 10^{-5} M se considera generalmente como un candidato para la selección de fármacos. Preferiblemente, este valor es menor de 10^{-6} M. Por otra parte, un compuesto que tenga un valor de IC50 superior, pero sea selectivo para el receptor particular, puede ser un candidato aún mejor.

15 Los compuestos de la invención inhiben la actividad de ROR γ . La modulación de la actividad de ROR γ se puede medir usando, por ejemplo, estudios de desplazamiento de ligandos biofísicos (naturales), ensayos bioquímicos AlphaScreen o FRET, ensayos celulares de gen indicador GAL4, ensayo celular de promotor-indicador de IL-17 o ensayos funcionales ELISA de IL-17 usando, por ejemplo, esplenocitos de ratón o células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) cultivadas bajo condiciones de polarización de T_H17.

20 En estos ensayos, la interacción de un ligando con ROR γ se puede determinar al medir, por ejemplo, la interacción modulada por ligandos de péptidos derivados de cofactores con el dominio de unión al ligando de ROR γ , o medir los productos génicos de la transcripción mediada por ROR γ modulado por ligando usando, por ejemplo, ensayos de informadores de luciferasa o ensayos de ELISA de IL-17.

25 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la Fórmula general I mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticamente activos.

30 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la Fórmula general I mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para los receptores de la misma.

40 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

La invención incluye además un compuesto de Fórmula I en combinación con uno o más de otros fármacos.

45 Las composiciones incluyen, p. ej., las adecuadas para la administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intramuscular, nasal, local o rectal, y similares, todas en formas de dosificación unitarias para la administración.

50 Para la administración oral, el ingrediente activo se puede presentar como unidades discretas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones, y similares.

55 Para la administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención se puede presentar en recipientes de dosis unitaria o múltiples dosis, p. ej. líquidos para inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales y ampollas sellados, y también se puede almacenar en un estado criosecado (liofilizado) que requiere solamente la adición de un portador líquido estéril, p. ej. agua, antes del uso.

60 Mezclado con estos excipientes farmacéuticamente aceptables, el agente activo se puede comprimir en unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras, comprimidos, o se puede procesar en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables, el agente activo se puede aplicar como una composición fluida, p. ej. como una preparación para inyección, en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como un aerosol, p. ej. un aerosol nasal.

65 Para elaborar unidades de dosificación sólidas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable, que no interfiera con la función de los compuestos activos. Portadores adecuados con los que se puede administrar el agente activo de la invención como composiciones sólidas incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o sus mezclas, usados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral, se pueden

usar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

5 La invención incluye además una composición farmacéutica, según se describe anteriormente en la presente, en combinación con material de envasado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el uso de la composición para el uso según se describe anteriormente en la presente.

10 La dosis exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o una de sus composiciones farmacéuticas, pueden variar con el compuesto particular, la vía de administración y la edad y la condición del sujeto individual al que se va a administrar el medicamento.

15 En general, la administración parenteral requiere dosificaciones inferiores que otros métodos de administración, que dependen más de la absorción. Sin embargo, una dosificación para seres humanos contiene preferiblemente 0,0001-100 mg por kg de peso corporal. La dosis deseada se puede presentar como una dosis o como múltiples subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día.

Los compuestos según la invención se pueden usar en terapia.

20 Un aspecto adicional de la invención reside en los compuestos según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ o afecciones mediadas por ROR γ .

25 Otro aspecto de la invención reside en los compuestos que tienen la Fórmula general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, en particular las enfermedades en las que representan un papel importante células T_H17 y células diferentes a T_H17, que expresan citocinas significativas de T_H17. Estas incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de la artritis reumatoide, la psoriasis, la enteropatía inflamatoria, la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple.

30 En otro aspecto, los compuestos que tienen la Fórmula general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en las que representan un papel importante células T_H17 y/o células diferentes a T_H17, que expresan citocinas significativas de T_H17, tales como, pero no limitadas a, enfermedades respiratorias, osteoartritis y asma. Además, los compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la Fórmula general I se pueden usar para el tratamiento de enfermedades infecciosas en las que representan un papel importante células T_H17 y/o células diferentes a T_H17, que expresan citocinas significativas de T_H17, tales como, pero no limitadas a, leishmaniosis mucosa. Los compuestos que tienen la Fórmula general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para el tratamiento de otras enfermedades en las que representan un papel importante células T_H17 y/o células diferentes a T_H17, que expresan citocinas significativas de T_H17, tales como, pero no limitadas a, enfermedad de Kawasaki y tiroiditis de Hashimoto.

40 En otro aspecto más, la invención reside en los compuestos que tienen la Fórmula general I para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple, la enteropatía inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la artritis reumatoide, el asma, la osteoartritis, la enfermedad de Kawasaki, la tiroiditis de Hashimoto, el cáncer y la leishmaniosis mucosa.

45 En otro aspecto, los compuestos según la invención se pueden usar en terapias para tratar o prevenir la esclerosis múltiple, la enteropatía inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la artritis reumatoide, el asma, la osteoartritis, la enfermedad de Kawasaki, la tiroiditis de Hashimoto, el cáncer y la leishmaniosis mucosa.

50 En otro aspecto, los compuestos según la invención se pueden usar para tratar o prevenir la psoriasis.

En otro aspecto más, los compuestos según la invención se pueden usar para tratar la enteropatía inflamatoria.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLIFICACIÓN

Según se representa en los Ejemplos posteriores, en ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos para un experto en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, según se describe en la presente memoria.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN GENERALES

Los compuestos descritos en la presente, incluyendo los compuestos de Fórmula general I, se pueden preparar fácilmente según los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o sus modificaciones, usando materias primas, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. Muchas de las reacciones también se pueden llevar a cabo bajo condiciones de microondas o usando calentamiento convencional o utilizando otras tecnologías tales como reactivos/eliminadores en fase sólida o química de flujos. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que son conocidas por sí mismas para los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. Por ejemplo, cuando se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc. específicos, se entiende que se pueden usar y se incluyen dentro del alcance de la presente invención otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, disolventes, etc. adecuados. Por otra parte, otros métodos para preparar compuestos de la invención serán evidentes para una persona de experiencia normal en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. En los casos en los que los productos intermedios y los productos finales sintéticos contengan grupos funcionales potencialmente reactivos, por ejemplo grupos amino, hidroxilo, tiol y ácido carboxílico que puedan interferir con la reacción deseada, puede ser ventajoso emplear formas protegidas del producto intermedio. Métodos para la selección, la introducción y la retirada posterior de grupos protectores son bien conocidos para los expertos en la técnica. Los compuestos obtenidos al usar las secuencias de reacción generales pueden ser de pureza insuficiente. Los compuestos se pueden purificar al usar cualquiera de los métodos para la purificación de compuestos orgánicos, por ejemplo, cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice o alúmina, usando diferentes disolventes en relaciones adecuadas. Todos los posibles estereoisómeros se prevén dentro del alcance de la invención. En el análisis posterior, las variables tienen el significado indicado anteriormente a menos que se indique otra cosa.

Las abreviaturas usadas en estos detalles experimentales se listan posteriormente y las adicionales se deben considerar conocidas para un experto en la técnica de la síntesis química.

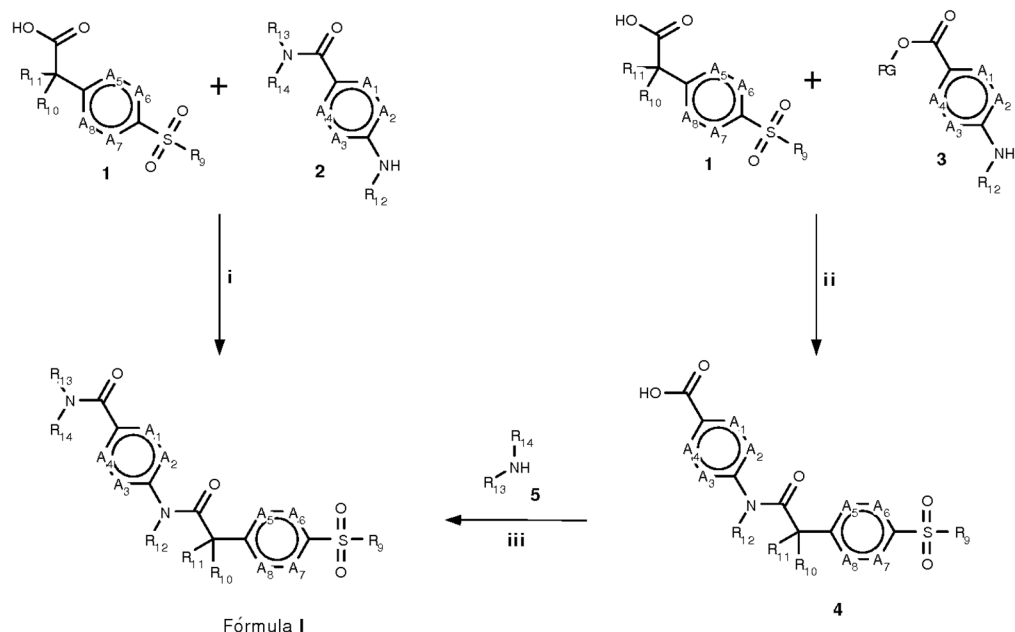
Las abreviaturas usadas en la presente son como sigue: t.a.: temperatura ambiente; **HATU**: Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; **DMF**: Dimetilformamida; **DiPEA**: Diisopropiletilamina; **DMAP**: 4-(dimetilamino)piridina; **DCC**: N,N'-Diciclohexilcarbodiimida; **mCPBA**: Ácido 3-cloroperoxibenzoico; **TFA**: Ácido trifluoroacético; **THF**: Tetrahidrofurano; **DMSO**: Dimetilsulfóxido; **PyBOP**: Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; **EtOH**: Etanol; **EDCI**: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; **AIBN**: Azobisisobutironitrilo; **NBS**: *N*-bromosuccinimida; **TBAF**: Fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; **TMSCN**: Cianuro de trimetilsililo.

Los nombres químicos son nombres de la IUPAC preferidos, generados usando MarvinSketch versión 6.3.0.

Si un compuesto químico se denomina usando una estructura química y un nombre químico y existe ambigüedad entre la estructura y el nombre, predomina la estructura.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Esquema 1:

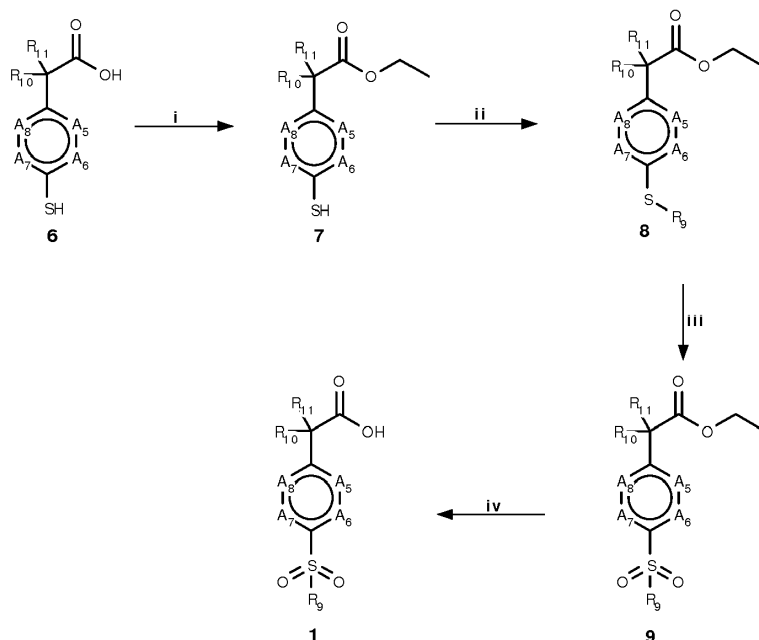


5 Según se representa en el esquema 1, los derivados de la invención que tienen la Fórmula I se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la química orgánica. Los compuestos de la invención se pueden obtener, por ejemplo, mediante una reacción de acoplamiento amídico entre un derivado de ácido (hetero)arilacético **1**, en el que A₅, A₆, A₇, A₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ tienen el significado que se describe previamente, y un derivado (hetero)arilamínico **2**, en el que A₁, A₂, A₃, A₄, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ tienen el significado que se describe previamente, que pueden ser preparados fácilmente por un experto en la técnica de la química orgánica, usando un reactivo de acoplamiento tal como EDCI, HATU, DCC o PyBOP o similares, en presencia de una base adecuada tal como DiPEA o un catalizador tal como DMAP.

15 En un modo alternativo, un derivado de ácido (hetero)arilacético **1** se puede convertir en un cloruro de ácido, usando por ejemplo SOCl₂ o cloruro de oxalilo, que a continuación se puede acoplar, en presencia de una base adecuada tal como Et₃N o similares, con un derivado (hetero)arilamínico **2**, obteniendo derivados de Fórmula I.

20 Alternativamente, un derivado de ácido (hetero)arilacético **1** se puede condensar con un derivado (hetero)arilamínico protegido con ácido **3** adecuado, en el que A₁, A₂, A₃, A₄ y R₁₂ tienen el significado que se describe previamente, usando métodos como los descritos anteriormente. Después de la retirada del grupo protector, el derivado de ácido carboxílico **4** obtenido se puede condensar con una amina **5** adecuada, en la que R₁₃ y R₁₄ tienen el significado que se describe previamente, usando métodos como los descritos anteriormente, dando los derivados de Fórmula I.

Esquema 2:



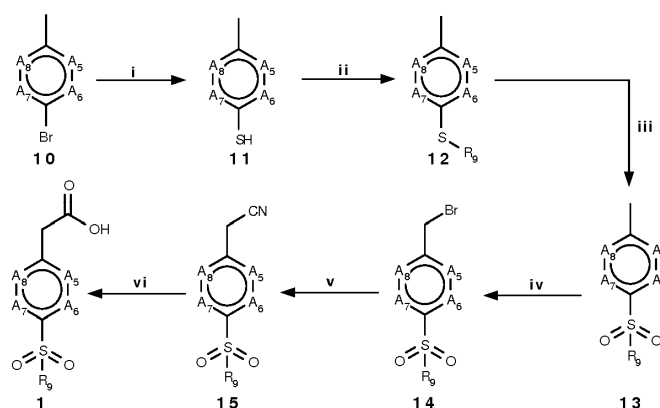
Condiciones: i) H₂SO₄, EtOH, 60°C; ii) Haluro de alquilo, K₂CO₃, CH₃CN, t.a.; iii) mCPBA, CH₂Cl₂, t.a.; iv) NaOH 2 N, EtOH, t.a..

5 El esquema 2 ilustra un método general para preparar derivados de ácido 2-[(4-alquilsulfonyl)fenil]acético de la unidad constitutiva **1** en la que R₉, R₁₀, R₁₁, A₅, A₆, A₇ y A₈ tienen el significado que se describe previamente.

10 La esterificación de derivados de ácido 4-mercaptofenilacético **6** bajo condiciones ácidas, usando por ejemplo H₂SO₄ en etanol, proporciona derivados 2-(4-mercaptofenil)acetato de etilo **7**. La alquilación del grupo azufre usando un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como K₂CO₃, da los correspondientes derivados de 2-[4-(alquilsulfanyl)fenil]acetato de etilo **8**. La oxidación, usando p. ej. mCPBA, da derivados de 2-[4-(alquilsulfonyl)fenil]acetato de etilo **9** que después de la saponificación del resto éster bajo condiciones básicas, p. ej. NaOH en etanol, da los correspondientes derivados de ácido 2-[4-(alquilsulfonyl)fenil]acético **1**.

15

Esquema 3:



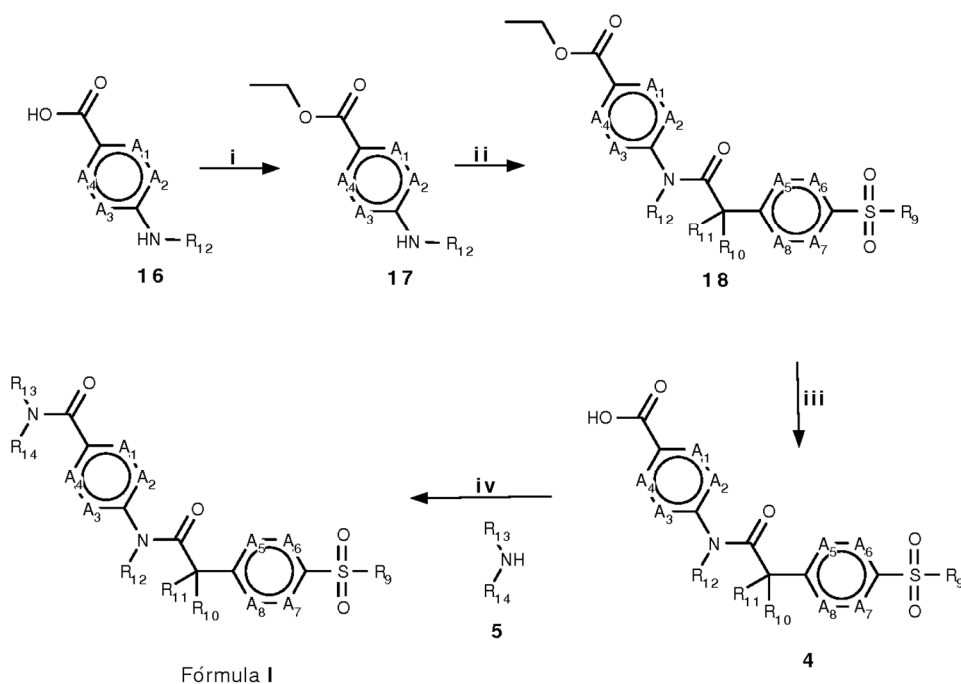
Condiciones (A₆ = N): i) Tiourea, HCl (ac), reflujo; ii) haluro de alquilo, K₂CO₃, CH₃CN, t.a.; iii) mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C - > TA; iv) NBS, AIBN, CH₃CN, 60°C; v) TMSCN, TBAF, CH₃CN, reflujo; vi) NaOH, EtOH, reflujo.

20 El esquema 3 muestra un método general para la preparación de derivados de ácido 2-(6-alquilsulfonylpiridin-3-il)acético de la unidad constitutiva **1** en la que A₆ es N, y R₉, R₁₀, R₁₁, A₅, A₇ y A₈ tienen el significado que se describe previamente.

La reacción de derivados de 2-bromo-5-metilpiridina **10** con tiourea bajo condiciones ácidas da derivados de 5-metilpiridino-2-tiol **11** que se pueden alquilar en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico para dar los correspondientes derivados de 2-(alquilsulfanil)-5-metilpiridina **12**. La oxidación usando mCPBA, por ejemplo, hasta los correspondientes derivados sulfónicos **13**, que tras la bromación radicalica con NBS en presencia de un iniciador radicalico tal como AIBN proporciona derivados de 5-(bromoalquil)-2-(etilsulfanil)piridina **14**. Estos derivados bromados se pueden convertir en los correspondientes derivados de nitrilo **15** al tratarlos con una fuente de cianuro tal como TMSCN o cianuro potásico o similares. Si se usa TMSCN, se requiere añadir una fuente de fluoruro tal como TBAF o similares para generar el nucleófilo cianurado in situ. La hidrólisis de los derivados de nitrilo **15** puede proporcionar los correspondientes derivados de ácido carboxílico de la unidad constitutiva **1** en la que A₆ es N.

Algunas de las unidades constitutivas **1** están disponibles comercialmente, son conocidas o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 4:

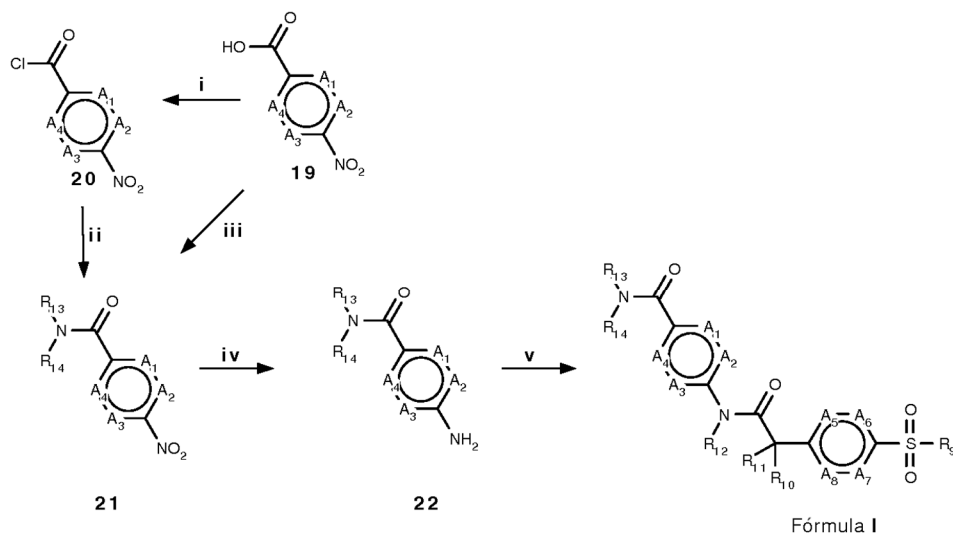


Condiciones: i) Etanol, HCl (conc.), t. a.; ii) un derivado **1** adecuado, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, 60°C; iii) NaOH 2 N, EtOH, reflujo; iv) Una amina **5** adecuada, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, 60°C.

El Esquema 4 muestra un método general para la preparación de derivados amidados de Fórmula I en donde R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A₇ y A₈ tienen el significado que se describe previamente.

La reacción de derivados de ácido carboxílico **16** con etanol, bajo condiciones ácidas, da los correspondientes derivados de éster etílico **17** que se pueden condensar con derivados de ácido 2-[4-(alquilsulfonil)fenil]acético **1**, en presencia de, por ejemplo, EDCI y DMAP, da derivados **18**. Después de la saponificación del resto éster bajo condiciones básicas, al usar por ejemplo NaOH en etanol, los derivados **4** obtenidos se pueden condensar con derivados aminados **5**, en presencia de, por ejemplo, EDCI y DMAP, dando los derivados de Fórmula I.

Esquema 5:



5 **Condiciones:** i) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , t.a. ; ii) Una amina **5** adecuada, trietilamina, CH_2Cl_2 , t.a.; iii) Una amina **5** adecuada, EDCI, DMAP, CH_2Cl_2 , 60°C ; iv) Polvo de cinc, NH_4Cl , THF, agua 65°C ; v) un derivado **1** adecuado, EDCI, DMAP, CH_2Cl_2 , 60°C .

10 El esquema 5 demuestra una vía alternativa para la preparación de derivados de amida de Fórmula I en donde R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , A_6 , A_7 y A_8 tienen el significado que se describe previamente.

15 Los derivados de ácido 4-nitrobenzoico **19** se pueden condensar con aminas adecuadas, en presencia de, por ejemplo, EDCI y DMAP, dando derivados de 4-nitrobenzamida **21**. Alternativamente, los derivados de ácido 4-nitrobenzoico se pueden convertir fácilmente en los correspondientes derivados de cloruro de 4-nitrobenzoílo **20** al usar, por ejemplo, SOCl_2 o cloruro de oxalilo, que a continuación se pueden acoplar con aminas adecuadas en presencia de una base tal como Et_3N o similares.

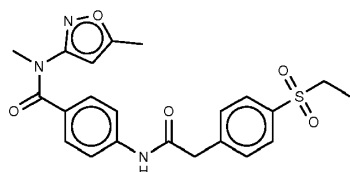
20 El grupo nitro de los derivados **21** se puede reducir, al usar, por ejemplo, NH_4Cl en presencia de cinc o hierro, dando los derivados de 4-aminobenzamida **22**, que se pueden condensar con derivados **1**, en presencia de, por ejemplo, EDCI y DMAP, dando derivados de Fórmula I en los que R_{12} es hidrógeno.

Ejemplos

Todas las unidades constitutivas usadas están disponibles comercialmente, son conocidas o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos 1 - 45

25 **1: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-metil-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)benzamida.**



30 **i)** Se añadió cloruro de 4-nitrobenzoílo (0,91 g) en CH_2Cl_2 (5 ml) a una solución de N,5-dimetil-1,2-oxazol-3-amina (0,5 g) y trietilamina (1,9 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con agua, una solución acuosa de HCl 1 M, agua, una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua, salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Las capas orgánicas combinadas

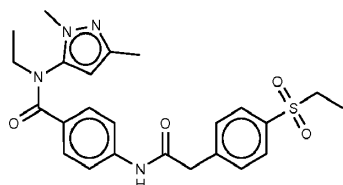
se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre SiO₂, usando CH₃OH del 0% al 6%/acetato de etilo (1:1) en CH₂Cl₂ como el eluyente, dando *N*-metil-*N*-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-4-nitrobenzamida (824 mg).

5 ii) Se añadió SnCl₂ (2,99 g) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (0,82 g) en etanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 70°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desactivó al verter en hielo y el pH se fijó hasta 14 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 2 M. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se retiró bajo presión reducida dando 4-amino-*N*-metil-*N*-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)benzamida (687 mg). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 iii) Se añadió gota a gota a 0°C una solución de EDCI (45 mg) en CH₂Cl₂ a una solución del producto obtenido en la etapa previa (45 mg), ácido 2-[4-(etanosulfonil)fenil]acético (54 mg) y DMAP (5 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y a continuación salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre SiO₂, usando metanol del 1% al 10% en CH₂Cl₂ como el eluyente, dando el compuesto del epígrafe 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-metil-*N*-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)benzamida (42 mg) como un sólido blanco. MS(ES⁺) *m/z* 442,1 (M+H)⁺.

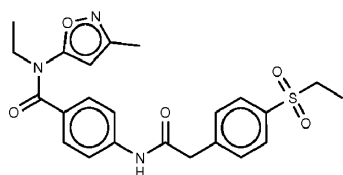
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el **ejemplo 1**, se han preparado los siguientes compuestos.

2: *N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etilbenzamida.



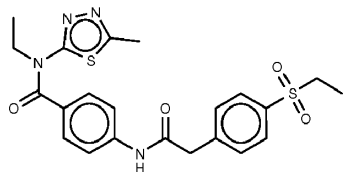
MS(ES⁺) *m/z* 469,2 [M+H]⁺.

20 **3: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etil-*N*-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)benzamida.**



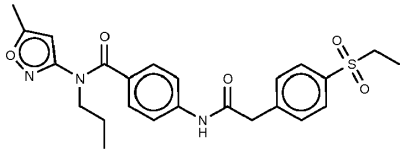
MS(ES⁺) *m/z* 456,2 [M+H]⁺.

4: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etil-*N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida.



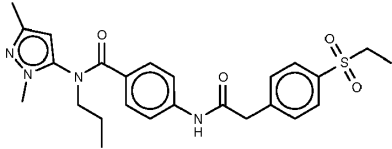
25 MS(ES⁺) *m/z* 473,1 [M+H]⁺.

5: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-*N*-propilbenzamida.



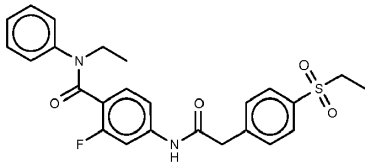
MS(ES⁺) *m/z* 470,2 [M+H]⁺.

6: *N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-4-{2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido}-*N*-propilbenzamida.



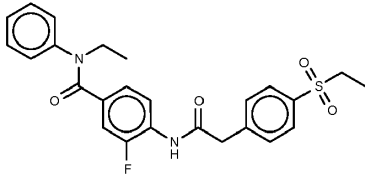
5 MS(ES⁺) *m/z* 483,2 [M+H]⁺.

7: 4-{2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido}-*N*-etil-2-fluoro-*N*-fenilbenzamida.



MS(ES⁺) *m/z* 469,2 [M+H]⁺.

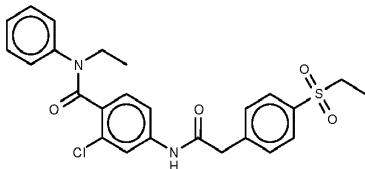
8: 4-{2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido}-*N*-etil-3-fluoro-*N*-fenilbenzamida.



10

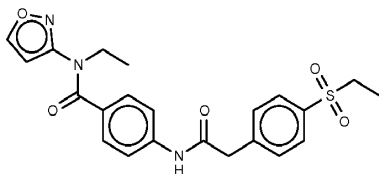
MS(ES⁺) *m/z* 469,2 [M+H]⁺.

9: 2-cloro-4-{2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido}-*N*-etil-*N*-fenilbenzamida.



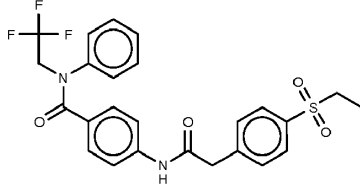
MS(ES⁺) *m/z* 486,2 [M+H]⁺.

15 **10: 4-{2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido}-*N*-etil-*N*-(1,2-oxazol-3-il)benzamida.**



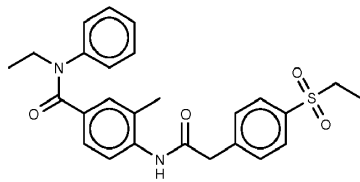
MS(ES⁺) *m/z* 442,2 [M+H]⁺.

11: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-fenil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida.



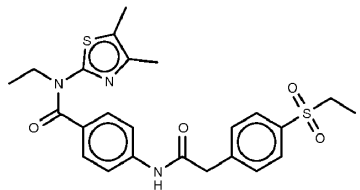
MS(ES⁺) *m/z* 505,2 [M+H]⁺.

5 **12: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etil-3-metil-*N*-fenilbenzamida.**



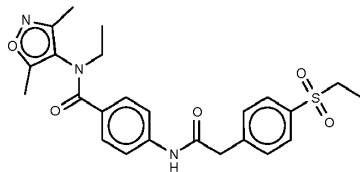
MS(ES⁺) *m/z* 465,2 [M+H]⁺.

13: *N*-(4-metil-5-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etilbenzamida.



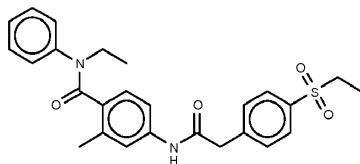
10 MS(ES⁺) *m/z* 486,2 [M+H]⁺.

14: *N*-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etilbenzamida.



MS(ES⁺) *m/z* 470,2 [M+H]⁺.

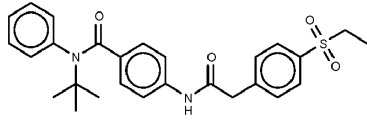
15: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etil-2-metil-*N*-fenilbenzamida.



15

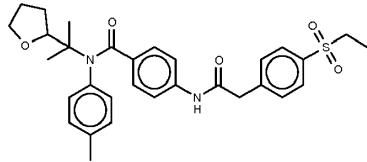
MS(ES⁺) *m/z* 465,2 [M+H]⁺.

16: *N*-terc-butil-4-[12-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido]-*N*-fenilbenzamida.



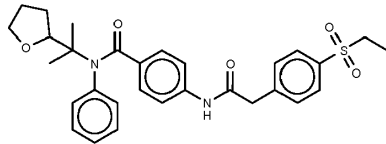
MS(ES⁺) *m/z* 479,2 [M+H]⁺.

17: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(4-metilfenil)-N-[2-(oxolan-2-il)propan-2-il]benzamida.



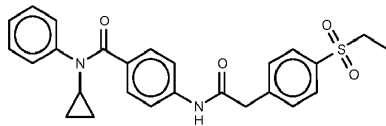
5 MS(ES⁺) *m/z* 549,2 [M+H]⁺.

18: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-[2-(oxolan-2-il)propan-2-il]-N-fenilbenzamida.



MS(ES⁺) *m/z* 536,2 [M+H]⁺.

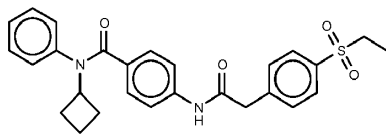
19: N-ciclopropil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-fenilbenzamida.



10

MS(ES⁺) *m/z* 463,1 [M+H]⁺.

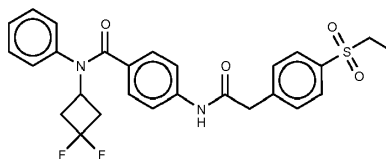
20: N-ciclobutil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-fenilbenzamida.



MS(ES⁺) *m/z* 477,2 [M+H]⁺.

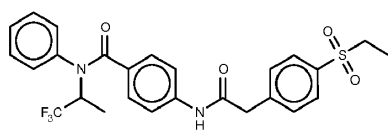
15

21: N-(3,3-difluorociclobutil)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-fenilbenzamida.



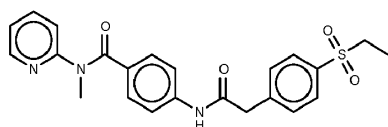
MS(ES⁺) *m/z* 513,1 [M+H]⁺.

22: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-fenil-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida.



MS(ES⁺) *m/z* 519,2 [M+H]⁺.

23: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-metil-N-(piridin-2-il)benzamida.



5 i) Se añadió HCl concentrado (25 ml) a una suspensión de ácido 4-aminobenzoico (20 g) en metanol (150 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida dando 4-aminobenzoato de metilo como un sólido blancuzco
10 (20 g). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

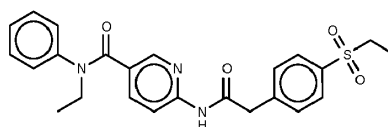
ii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el **ejemplo 1, etapa iii**, usando el producto obtenido en la etapa previa (390 mg) y ácido 2-[4-(etanosulfonil)fenil]acético (500 mg) como las materias primas, se ha sintetizado 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}benzoato de metilo (560 mg).

15 iii) Se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N (5 ml) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (560 mg) en etanol y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua (100 ml), la mezcla se lavó con CH₂Cl₂ y se acidificó hasta pH = 6 mediante la adición de una solución acuosa de HCl 6 M. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 40°C bajo presión reducida. El ácido 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}benzoico obtenido (390 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el **ejemplo 1, etapa iii**, usando el producto obtenido en la etapa previa (40 mg) y 2-(metilamino)piridina (15 mg) como las materias primas, se sintetizó 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}benzoato de metilo (19 mg). MS(ES⁺) *m/z* 438,2 [M+H]⁺.

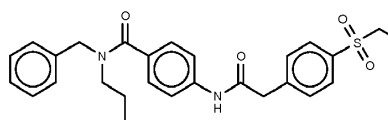
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **ejemplo 23**, se han preparado los siguientes compuestos.

24: 6-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-N-fenilpiridino-3-carboxamida.



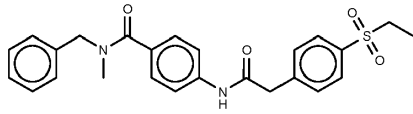
25 MS(ES⁺) *m/z* 452,2 [M+H]⁺.

25: N-bencil-4-12-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-propilbenzamida.



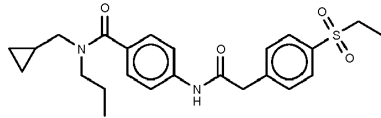
MS(ES⁺) *m/z* 479,3 [M+H]⁺.

26: N-bencil-4-12-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-metilbenzamida.



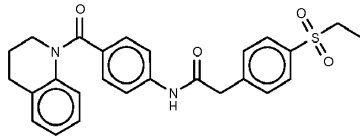
MS(ES⁺) *m/z* 451,2 [M+H]⁺.

27: N-(ciclopropilmetil)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-propilbenzamida.



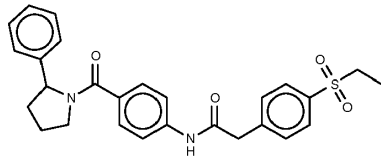
5 MS(ES⁺) *m/z* 443,2 [M+H]⁺.

28: 2-[4-(etanosulfonil)fenil]-N-[4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino-1-carbonil)fenil]acetamida.



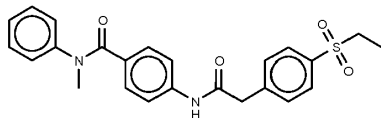
MS(ES⁺) *m/z* 463,2 [M+H]⁺.

29: 2-[4-(etanosulfonil)fenil]-N-[4-(2-fenilpirrolidino-1-carbonil)fenil]acetamida.



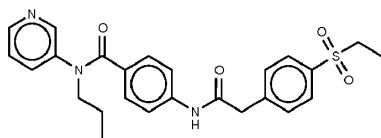
10 MS(ES⁺) *m/z* 477,2 [M+H]⁺.

30: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-metil-N-fenilbenzamida.



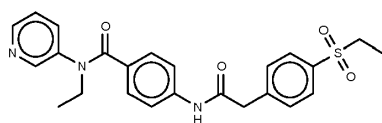
15 MS(ES⁺) *m/z* 437,2 [M+H]⁺.

31: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-propil-N-(piridin-3-il)benzamida.



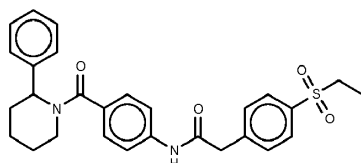
MS(ES⁺) *m/z* 466,2 [M+H]⁺.

32: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-N-(piridin-3-il)benzamida.



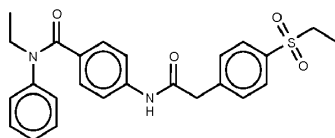
MS(ES⁺) *m/z* 452,2 [M+H]⁺.

33: 2-[4-(etanosulfonyl)fenil]-N-[4-(2-fenilpiperidino-1-carbonil)fenil]acetamida.



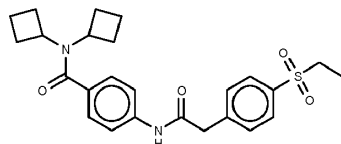
5 MS(ES⁺) *m/z* 491,2 [M+H]⁺.

34: 4-[2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido]-N-etil-N-fenilbenzamida.



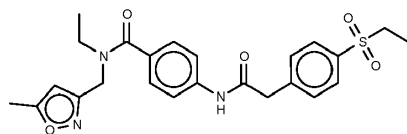
MS(ES⁺) *m/z* 451,2 [M+H]⁺.

35: N,N-diciclobutil-4-[2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido]benzamida.



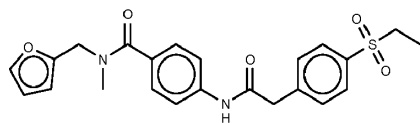
10 MS(ES⁺) *m/z* 455,2 [M+H]⁺.

36: 4-[2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido]-N-etil-N-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]benzamida.



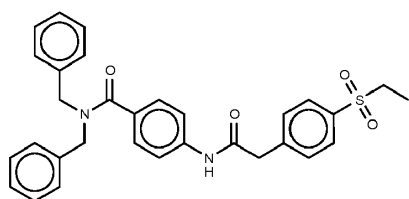
MS(ES⁺) *m/z* 470,2 [M+H]⁺.

15 **37: 4-[2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metilbenzamida.**



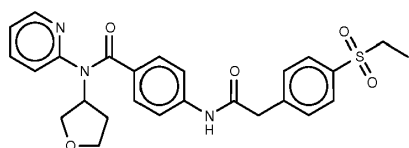
MS(ES⁺) *m/z* 441,2 [M+H]⁺.

38: N,N-dibencil-4-[2-[4-(etanosulfonyl)fenil]acetamido]benzamida.



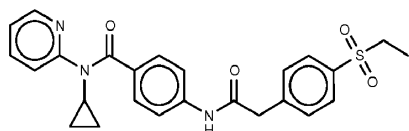
MS(ES⁺) *m/z* 527,2 [M+H]⁺.

39: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(oxolan-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida.



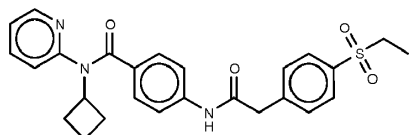
5 MS(ES⁺) *m/z* 494,1 [M+H]⁺.

40: N-ciclopropil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(piridin-2-il)benzamida.



MS(ES⁺) *m/z* 494,1 [M+H]⁺.

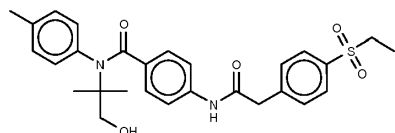
41: N-ciclobutil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(piridin-2-il)benzamida.



10

MS(ES⁺) *m/z* 478,2 [M+H]⁺.

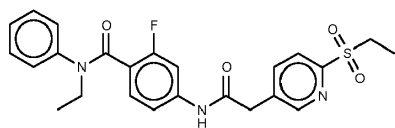
42: 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-N-(4-metilfenil)benzamida.



15 **i)** Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **ejemplo 1**, usando materias primas apropiadas, de ha preparado N-{1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2-metilpropan-2-il}-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(4-metilfenil)benzamida.

20 **ii)** Una suspensión del producto obtenido en la etapa previa (82 mg) y NH₄F (41 mg) en metanol (20 ml) se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo vacío reducido. El residuo se purificó con HPLC en fase inversa, dando el compuesto del epígrafe 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-N-(4-metilfenil)benzamida (10 mg). MS(ES⁺) *m/z* 509,2 (M+H)⁺.

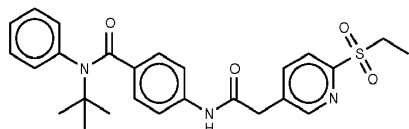
43: 4-{2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acetamido}-N-etil-2-fluoro-N-fenilbenzamida.



- 5 i) Se añadió a temperatura ambiente una solución acuosa de HCl al 25% a una suspensión de 2-bromo-5-metilpiridina (10 g) en agua (70 ml), después de lo cual se añadió tiourea (9,6) hasta que la mezcla de reacción se convertía en una solución transparente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo a lo largo de 48 horas durante las cuales se añadió en porciones más tiourea (7,3 g), hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se desactivó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 4 N (51 ml). El precipitado formado se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml) y la capa orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se acidificó hasta pH = 3 y se extrajo con CH₂Cl₂ 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo vacío. El residuo se recrystalizó en etanol para dar 5-metilpiridino-2-tiol (4,5 g) como un sólido blanco.
- 10 ii) Se añadió a temperatura ambiente bromoetano (1,7 ml) a una suspensión del producto obtenido en la etapa previa (2,3 g) y K₂CO₃ (600 mg) en acetonitrilo (45 ml). Después de agitar durante 17 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto (2,8 g) se purificó a través de una extracción ácido-base. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(etilsulfanil)-5-metilpiridina (2,6 g)
- 15 iii) Se añadió *m*-CPBA (8,9 g) a una solución enfriada con hielo del producto obtenido en la etapa previa (2,6 g) en CH₂Cl₂ (75 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre SiO₂, usando acetato de etilo del 0% al 50% en heptano como el eluyente para dar 2-(etanosulfonil)-5-metilpiridina (2,0 g)
- 20 como un sólido blanco.
- iv) Se añadieron NBS (950 mg) y AIBN (44 mg) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (990 mg) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre SiO₂, usando acetato de etilo del 0% al 50% en heptano como el eluyente, para dar 5-(bromometil)-2-(etanosulfonil)piridina (817 mg).
- 25 v) El producto obtenido en la etapa previa (648 mg) se añadió a una solución purgada con nitrógeno de cianuro de trimetilsililo (486 µl) y TBAF (3375 µl) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85°C en un reactor de microondas durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla 3 a 1 de CH₂Cl₂ y 2-propanol. La mezcla resultante se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre SiO₂, usando acetato de etilo del 0% al 70% en heptano como el eluyente para dar 2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acetonitrilo (315 mg) como un sólido blanco.
- 30 vi) Se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N a una solución del producto obtenido en la etapa previa (315 mg) en etanol (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas en un reactor de microondas a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con CH₂Cl₂. La capa acuosa se acidificó hasta pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acético como el producto en bruto. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 35 vii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el **ejemplo 1**, usando el producto obtenido en la etapa previa y materias primas apropiadas, se ha preparado el compuesto del epígrafe 4-{2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acetamido}-N-etil-2-fluoro-N-fenilbenzamida (61 mg). MS(ES⁺) *m/z* 470,2 (M+H)⁺.
- 40

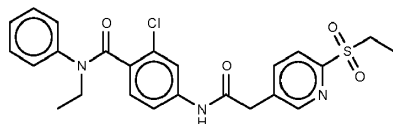
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 43, se han preparado los siguientes compuestos.

44: N-terc-butil-4-{2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acetamido}-N-fenilbenzamida.



MS(ES⁺) *m/z* 480,2 [M+H]⁺.

45: 2-cloro-4-{2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acetamido}-N-etil-N-fenilbenzamida.



MS(ES⁺) *m/z* 486,2 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 46**

Ensayo del gen indicador GAL4 en RORy

Los inhibidores ejemplares **1-45** se probaron con respecto a su capacidad para inhibir la actividad de RORy en un ensayo del gen indicador GAL en RORy. El procedimiento de ensayo y los resultados se describen posteriormente.

Descripción del ensayo del gen indicador GAL en RORy

10 Se estableció un sistema indicador de un solo híbrido de GAL4 empleando la lectura de luciferasa para determinar la inhibición de RORy en células 293FT. El dominio de unión al ligando (LBD) de RORy se fusionó al dominio de unión a ADN (DBD) de GAL4 de levadura y se puso bajo el control del promotor temprano inmediato de citomegalovirus (CMV) humano, usando el vector de expresión pFN26A (Promega) y métodos de clonación de ADN recombinante estándar. Para servir como un control en el ensayo, se generó un vector similar en el que el DBD de GAL4 se fusionó a la proteína 16 del virus (VP16) del herpes simple, un activador transcripcional constitutivo.

Para comprobar el efecto inhibitorio de los compuestos sobre RORy, se usó una construcción indicadora transcripcional. El vector pGL4.35 (Promega) contiene nueve copias de la secuencia activadora aguas arriba (UAS) de GAL4. Esta secuencia conduce la transcripción del gen indicador de luciferasa *luc2P* en respuesta a la unión de una proteína de fusión que contiene el dominio de unión a ADN de GAL4, según se expresa, por ejemplo, por los vectores de expresión GAL4-RORy-LBD y GAL4-VP16 descritos anteriormente. Para permitir que una proteína de fusión de GAL4 conduzca la expresión del indicador de luciferasa, el vector de expresión pGL4.35 y el vector de expresión de la proteína de fusión de GAL4 apropiado se transfectaron en masa en las células 293FT usando técnicas de transfección estándar.

25 El día después de la transfección, las células se sembraron en placas de 96 pocillos, se añadió compuesto de prueba y las placas se incubaron durante la noche. Posteriormente, la actividad de luciferasa de luciérnaga se cuantificó usando reactivo de detección de luciferasa y lectura de luminiscencia.

Descripción detallada del ensayo

30 Se transfectaron células 293FT (Invitrogen) con un vector de expresión de proteína de fusión de GAL4 (según se describe anteriormente) y la construcción indicadora transcripcional (pGL4.35, Promega). Se añadieron gota a gota 60 µl de reactivo de transfección *TransIT-293* (Mirus Bio) a 1500 µl de medio sérico reducido Opti-MEM I (Invitrogen) y se incubaron a temperatura ambiente (TA) durante de 5 a 20 minutos. Se añadieron 1500 µl de esta mezcla de reactivos a 5 µg de vector de expresión de proteína de fusión de GAL4 y 5 µg de la construcción indicadora transcripcional, y se incubaron a TA durante 20 minutos.

35 Para recoger células 293FT de un matraz T75, el primer lugar el medio de cultivo se recogió de las células. Posteriormente, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (Lonza), después de lo cual la PBS se retiró. Para disociar las células, se añadió al matraz 1 ml de TrypLE Express (Invitrogen), seguido por incubación a TA hasta que las células se empezaban a separar visualmente. Las células se recogieron en 5 ml de medio de ensayo (medio de cultivo DMEM (Lonza), FBS dializado al 10% (Invitrogen) y Pen/Strep (Lonza)) para conseguir una suspensión monocelular. 10×10^6 células se centrifugaron y se resuspendieron en 10 ml de medio de ensayo. Posteriormente, la suspensión celular se añadió al tubo de mezcla de transfección, y a continuación se transfirió como un todo a un matraz de T75 (Greiner), seguido por incubación durante la noche (16-24 horas) a 37°C y CO₂ al 5%.

45 Para el cribado de compuestos, las células se recogieron (según se describe anteriormente) y se contaron. 13×10^6 células se centrifugaron, el sobrenadante se aspiró y las células se resuspendieron en 17,3 ml de medio de ensayo obteniendo una suspensión celular de $0,75 \times 10^6$ células/ml. Se sembraron 80 µl de suspensión celular (60.000 células) por pocillo en placas de cribado de 96 pocillos blancas de fondo plano (Greiner).

5 Los compuestos de prueba se diluyeron, partiendo de una solución madre de dimetilsulfóxido (DMSO) 10 mM, hasta diluciones en serie en DMSO a 500x la concentración de prueba final. Posteriormente, estas soluciones se diluyeron hasta 5x la concentración de prueba final en dos etapas de dilución de 10 veces en medio de ensayo. La concentración final de DMSO de la solución de compuesto de prueba de 5x era 1%. Se añadieron 20 µl de la solución de compuesto de prueba de 5x a cada pocillo de la placa de 96 pocillos previamente sembrada con 80 µl de suspensión celular, dando como resultado la concentración de prueba final con DMSO al 0,2%.

10 Las placas se incubaron durante la noche (16-24 horas) a 37°C y CO₂ al 5%.

15 Para la lectura de luciferasa, el reactivo de luciferasa (Britelite Plus, Perkin Elmer) se llevó hasta TA. Se añadieron 100 µl de reactivo Britelite Plus diluido 2,5 veces a cada pocillo de prueba de las placas de cribado, seguido por incubación a TA durante 10 minutos. La señal de luminiscencia de luciferasa se midió usando un lector de microplacas Wallac Victor (Perkin Elmer).

Los valores de la concentración inhibidora semimáxima (IC₅₀) para los compuestos de prueba se calcularon a partir de la señal de luciferasa usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software).

20 Se encontró que todos los compuestos ejemplificados de Fórmula I (Ejemplos 1 - 45) tenían valores de pIC₅₀ medios por encima de 5.

Se encontró que los Ejemplos 1 - 22, 23 - 35, 37, 38 y los ejemplos 40 - 44 tenían valores de pIC₅₀ medios por encima de o iguales a 6.

25 Se encontró que los Ejemplos 2, 3, 5, 6, 7 - 9, 11, 13, 16 - 22, 25, 28, 30, 31, 33, 34, 38, 42 y 44 tenían valores de pIC₅₀ medios por encima de o iguales a 7.

Se encontró que los Ejemplos 11, 13, 16, 18 y 34 tenían valores de pIC₅₀ medios por encima de o iguales a 8.

30 **Ejemplo 47**

Ensayo de IL-17 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

Los inhibidores ejemplares 32, 5, 6, 11, 13, 16, 17, 18, 21 y 44 se probaron con respecto a su capacidad para inhibir la producción de IL-17A en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) estimuladas con anti-CD3/anti-CD28 aisladas de sangre humana. El procedimiento y los resultados del ensayo se describen posteriormente.

35 ***Descripción del ensayo de IL-17 en PBMC***

Este ensayo está diseñado para medir los niveles de IL-17A secretada a partir de PBMCs estimuladas con anti-CD3/anti-CD28 con el objetivo de medir la inhibición de la producción de IL-17A mediada por RORγ.

El medio de ensayo consiste en 90% de RPMI 1640 (Lonza), 10% de suero bovino fetal (FBS, Lonza) termoinactivado y 100 U/ml de solución de penicilina/estreptomina.

40 **Descripción del Ensayo**

Se diluyó anticuerpo anti-CD3 (BD Pharmingen) hasta 10 µg/ml en PBS (Lonza). Se añadieron 30 µl de solución de anti-CD3 de 10 µg/ml a los 60 pocillos internos, excluyendo cualesquiera pocillos de control negativo, de una placa de fondo en U de 96 pocillos tratada con cultivo celular (Greiner). Las placas se incubaron durante la noche (16-24 horas) a 37°C y CO₂ al 5%.

45 Se separaron células mononucleares de sangre periférica de capas leucocitarias (Sanquin) usando medio de separación Ficoll-Paque PREMIUM (GE Healthcare Life Sciences) según el protocolo del fabricante y se resuspendieron en medio de ensayo a 37°C.

50 Los compuestos de prueba se diluyeron, partiendo de una solución madre de dimetilsulfóxido (DMSO) 10 mM, hasta diluciones en serie en DMSO a 200x la concentración de prueba final. Posteriormente, estas soluciones se diluyeron en dos etapas de dilución en medio de ensayo hasta 10x la concentración de prueba final. La concentración de DMSO de la solución de compuesto de prueba de 10x era 5%.

ES 2 787 710 T3

Se diluyó anticuerpo anti-CD28 (BD Pharmingen) hasta 20 µg/ml en PBS. Las PBMCs se diluyeron hasta una concentración de $2,5 \times 10^6$ células/ml en medio de ensayo a 37°C.

5 Para el cribado de compuestos, las placas revestidas con anti-CD3 se lavaron tres veces con PBS, los pocillos se aspiraron posteriormente usando vacío. Se añadieron a cada pocillo 80 µl de la suspensión de PBMC, 10 µl de la solución de anti-CD28 y 10 µl de la solución de compuesto de prueba de 10x, dando como resultado la concentración final con DMSO al 0,5%. Todos los pocillos externos se rellenaron con medio de ensayo para prevenir la evaporación. Las placas se incubaron durante 5 días a 37°C y CO₂ al 5%.

10 Después de la incubación, las placas se centrifugaron a 1500 rpm durante 4 minutos y el sobrenadante se recogió. Posteriormente, los niveles de IL-17A en los sobrenadantes se determinaron usando un estuche de ELISA de IL-17 (human IL-17 DuoSet, R&D systems) según el protocolo del fabricante.

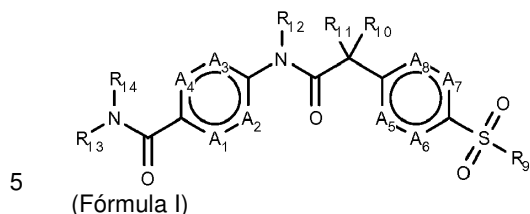
15 Los valores de la concentración inhibidora semimáxima (IC₅₀) para los compuestos de prueba se calcularon a partir de la señal de IL-17A usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software).

Se encontró que los ejemplos probados **32, 5, 6, 11, 13, 16, 17, 18, 21 y 44** tenían valores de pIC₅₀ medios por encima de o iguales a 6.

20 Se encontró que los ejemplos **11 y 16** tenían valores de pIC₅₀ medios por encima de o iguales a 7.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula I



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 10
- A₁-A₈ son N o CR₁-CR₈, respectivamente, con la condición de que no más de dos de las cuatro posiciones A en A₂-A₄ puedan ser simultáneamente N y que no más de dos de las cuatro posiciones A en A₅-A₈ puedan ser simultáneamente N;
 - R₁-R₈ son independientemente H, halógeno, amino, alcoxi C(1-3), (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-6);
 - R₉ es alquilo C(1-6)
 - R₁₀ y R₁₁ son independientemente H, F, metilo, etilo, hidroxilo o metoxi o R₁₀ y R₁₁ conjuntamente es carbonilo, estando opcionalmente sustituidos todos los grupos alquilo, si están presentes, con uno o más F;
 - R₁₂ es alquilo C(1-6);
 - R₁₃ cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9) o heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3);
 - R₁₄ es H, alquilo C(1-6), alqueno C(2-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6-10), arilC(6-10)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-9) o heteroarilC(1-9)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3);
 - o R₁₃ y R₁₄ están fusionados y forman un anillo que tiene de 5 a 7 átomos al enlazar R₁₃ que es alquilo C(1-6) o alqueno C(2-6) con un sustituyente independiente dentro de la definición de R₁₄, todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3).
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que todas las posiciones A en A₁-A₈ son CR₁-CR₈.
3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que una de las posiciones A en A₁-A₈ es N y las restantes posiciones A son CR₁-CR₈.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que cualquier posición A₁ o A₂ es N y las restantes posiciones A en A₁-A₈ son CR₁-CR₈.
5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que cualquier posición A₆ o A₇ es N y las restantes posiciones A en A₁-A₈ son CR₁-CR₈.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₁-R₈ son independientemente H, halógeno o metilo.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R₉ es alquilo C(1-3)
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₁₀ y R₁₁ son ambos H.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R₁₂ es H.

- 5 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R₁₃ es cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(4)-alquiloC(1-3), arilo C(6), arilC(6)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-5) o heteroarilC(1-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3)
- 10 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R₁₄ es H, alquilo C(1-6), alqueno C(2-6), cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(4), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6), arilC(6)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-5) o heteroarilC(1-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3)
- 15 12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R₁₃ y R₁₄ están fusionados y forman un anillo que tiene de 5 a 7 átomos al ligar R₁₃ que es alquilo C(1-6) o alqueno C(2-6) con un sustituyente R₁₄ independiente seleccionado de cicloalquilo C(3-6), cicloalquilC(3-6)-alquiloC(1-3), heterocicloalquilo C(2-5), heterocicloalquilC(2-5)-alquiloC(1-3), arilo C(6), arilC(6)-alquiloC(1-3), heteroarilo C(1-5) o heteroarilC(1-5)-alquiloC(1-3), todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno más halógeno, amino, hidroxilo, ciano, alcoxi C(1-3), alcoxiC(1-3)-carbonilo, (di)alquilC(1-3)-amino o alquilo C(1-3).
- 20 13. El compuesto seleccionado de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo de:
- . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-metil-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)benzamida;
 - . N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etilbenzamida;
 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-N-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)benzamida;
 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida;

25

 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-N-propilbenzamida;
 - . N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-propilbenzamida;
 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-2-fluoro-N-fenilbenzamida;
 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-3-fluoro-N-fenilbenzamida;
 - . 2-cloro-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-N-fenilbenzamida;

30

 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-N-(1,2-oxazol-3-il)benzamida;
 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-fenil-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-3-metil-N-fenilbenzamida;
 - . N-(4-metil-5-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etilbenzamida;
 - . N-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etilbenzamida;

35

 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-etil-2-metil-N-fenilbenzamida;
 - . N-terc-butil-4-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-fenilbenzamida;
 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-(4-metilfenil)-N-[2-(oxolan-2-il)propan-2-il]benzamida;
 - . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-[2-(oxolan-2-il)propan-2-il]-N-fenilbenzamida;
 - . N-ciclopropil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-N-fenilbenzamida;

- . *N*-ciclobutil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-fenilbenzamida;
- . *N*-(3,3-difluorociclobutil)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-fenilbenzamida;
- . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-fenil-*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzamida
- . 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-metil-*N*-(piridin-2-il)benzamida;
- 5 . 6-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etil-*N*-fenilpiridino-3-carboxamida;
- . *N*-bencil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-propilbenzamida;
- . *N*-bencil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-metilbenzamida;
- . *N*-(ciclopropilmetil)-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-propilbenzamida;
- . 2-[4-(etanosulfonil)fenil]-*N*-[4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino-1-carbonil)fenil]acetamida;
- 10 . 2-[4-(etanosulfonil)fenil]-*N*-[4-(2-fenilpirrolidino-1-carbonil)fenil]acetamida;
- 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-metil-*N*-fenilbenzamida;
- 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-propil-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etil-*N*-(piridin-3-il)benzamida;
- 2-[4-(etanosulfonil)fenil]-*N*-[4-(2-fenilpiperidino-1-carbonil)fenil]acetamida;
- 15 • 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etil-*N*-fenilbenzamida;
- *N,N*-díciclobutil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}benzamida;
- 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-etil-*N*-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]benzamida;
- 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-(furan-2-ilmetil)-*N*-metilbenzamida;
- *N,N*-dibencil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}benzamida;
- 20 • 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-(oxolan-3-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamida;
- *N*-ciclopropil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-(piridin-2-il)benzamida;
- *N*-ciclobutil-4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-(piridin-2-il)benzamida;
- 4-{2-[4-(etanosulfonil)fenil]acetamido}-*N*-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-*N*-(4-metilfenil)benzamida;
- 4-{2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acetamido}-*N*-etil-2-fluoro-*N*-fenilbenzamida;
- 25 • *N*-terc-butil-4-{2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acetamido}-*N*-fenilbenzamida; y
- 2-cloro-4-{2-[6-(etanosulfonil)piridin-3-il]acetamido}-*N*-etil-*N*-fenilbenzamida.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en terapia.

15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.
- 10 17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de artritis reumatoide, psoriasis, enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, osteoartritis, asma, leishmaniosis mucosa, enfermedad de Kawasaki o tiroiditis de Hashimoto.
- 15 18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento de cáncer mediado por ROR γ , enfermedades autoinmunitarias mediadas por ROR γ o enfermedades respiratorias mediadas por ROR γ .