

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 683**

51 Int. Cl.:

A61K 31/422 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2019 PCT/EP2019/082774**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2020 WO20120140**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2019 E 19813747 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3893871**

54 Título: **Derivados de bencimidazolona y análogos de los mismos, como moduladores de IL-17**

30 Prioridad:

11.12.2018 GB 201820165

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

28.08.2024

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**LECOMTE, FABIEN CLAUDE y
SELBY, MATTHEW DUNCAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 977 683 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

Derivados de bencimidazolona y análogos de los mismos, como moduladores de IL-17

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos y su uso en terapia. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de bencimidazol farmacológicamente activos, y análogos de los mismos. Estos compuestos actúan como moduladores de la actividad de IL-17, y por consiguiente son beneficiosos como agentes farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de condiciones patológicas, incluyendo trastornos inflamatorios y autoinmunes adversos.

IL-17A (denominada originalmente como CTLA-8 y también conocida como IL-17) es una citoquina proinflamatoria y el miembro fundador de la familia de IL-17 (Rouvier et al. J. Immunol. 1993, 150, 5445-5456). Posteriormente, se han identificado cinco miembros adicionales de la familia (IL-17B a IL-17F), que incluyen el más estrechamente relacionado, IL-17F (ML-1), que comparte aproximadamente el 55 % de homología de la secuencia de aminoácidos con IL-17A (Moseley et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2003, 14, 155-174). IL-17A e IL-17F se expresan mediante el subconjunto relacionado autoinmunitario recientemente definido de células T auxiliares, Th17, que también expresan la firma de citoquinas IL-21 e IL-22 (Korn et al., Ann. Rev. Immunol., 2009, 27, 485-517). IL-17A e IL-17F se expresan como homodímeros, pero también se pueden expresar como el heterodímero IL-17A/F (Wright et al., J. Immunol., 2008, 181, 2799-2805). IL-17A y F señalizan a través de los receptores IL-17R, IL-17RC o un receptor complejo IL-7RA/RC (Gaffen, Cytokine, 2008, 43, 402-407). Tanto IL-17A como IL-17F han sido asociadas con un número de enfermedades autoinmunes.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son moduladores potentes de la actividad de IL-17 humana, son por tanto, beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diversas enfermedades humanas, que incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunes.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevo agentes farmacológicos. Por consiguiente, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos.

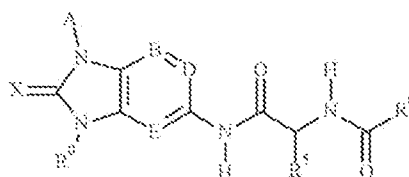
Los documentos de patente WO 2013/116682 y WO 2014/066726 relacionadas para separar clases de compuestos químicos que se indican para modular la actividad de IL-17 y para ser útiles en el tratamiento de condiciones médicas, que incluyen enfermedades inflamatorias.

La solicitud de patente internacional en tramitación PCT/EP2018/065558 (publicada el 20 de diciembre de 2018 como WO 2018/229079) describe derivados de oxoindolina espirocíclica, y análogos de los mismos, que son moduladores potentes de la actividad IL-17 humana, y son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento de enfermedades humanas, que incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunes.

La solicitud de patente internacional en tramitación PCT/EP2019/050594 (publicada el 18 de julio de 2019 como patente internacional WO 2019/138017) describe derivados de imidazol bicíclico condensados sustituidos, que incluyen derivados de bencimidazol y análogos de los mismos, que son moduladores potentes de actividad de IL-17 humana, y por lo tanto son beneficiosos en el tratamiento de enfermedades humanas, que incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunes.

Ninguna de las técnicas anteriores disponibles hasta la fecha, sin embargo, describe o sugiere la clase estructural precisa de derivados de bencimidazol, y análogos de los mismos, como se proporciona por la presente invención.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IA) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IA)

en donde

A representa oxetanilo o tetrahidropiraniilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, oxo e imino;

B representa C-R²;

5 D representa C-R³;

E representa C-R⁴;

X representa O o S;

R⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² representa hidrógeno o halógeno;

10 R³ representa hidrógeno o halógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa cicloalquilo C₃₋₉, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y aminocarbonilo; y

15 R⁶ representa heteroarilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IA) como se define anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en terapia.

20 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IA) como se define anteriormente o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos inflamatorios o autoinmunes.

25 Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IA) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales, sin embargo, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (IA) o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios estándar que sustentan la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (IA) incluyen sales de adición de ácido que pueden estar formadas, por ejemplo, mezclando una disolución de un compuesto de fórmula (IA) con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable.

30 También pueden contemplarse cocristales de los compuestos de fórmula (IA) anteriores. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación donde los componentes moleculares neutros están presentes dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de cocristales farmacéuticos permite hacer modificaciones a la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista
35 (véase Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012).

40 Grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₆ de cadena lineal y ramificada, por ejemplo grupos alquilo C₁₋₄. Ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo, de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Se van a construir por consiguiente expresiones derivadas tales como "alcoxi C₁₋₆", "alquil C₁₋₆ tio", "alquil C₁₋₆ sulfonilo" y "alquil C₁₋₆ amino".

45 El término "cicloalquilo C₃₋₉" como se usa en la presente memoria se refiere a grupos monovalentes de 3 a 9 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado, y pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos. Los grupos cicloalquilo C₃₋₉ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, tetrahidronaftalenilo, cicloheptilo, benzocicloheptenilo, ciclooctilo y ciclononanilo.

El término "heteroarilo" como se usa en la presente memoria se refiere a grupos aromáticos monovalentes que contienen al menos 5 átomos derivados de un único anillo o múltiples anillos condensados, en donde uno o más átomos de carbono se han sustituido por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, tieno[2,3-*c*]pirazolilo, tieno[3,4-*b*][1,4]dioxinilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*b*]piridazinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

El término "halógeno" como se usa en la presente memoria pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, normalmente flúor, cloro o bromo.

Cuando los compuestos de fórmula (IA) tienen uno o más centros asimétricos, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se va a entender que la invención se extiende al uso de todos esos enantiómeros y diastereómeros, y a mezcla de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (IA) y las fórmulas representadas en adelante pretenden representar todos los estereoisómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (IA) pueden existir como tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow hidroxiiimina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (IA) y las fórmulas representadas en adelante pretenden representar todos los tautómeros individuales y todas las posibles mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre otra cosa.

Se va a entender que cada átomo individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas en adelante, pueden estar presentes de hecho en forma de cualquiera de sus isótopos que existen de manera natural, prefiriéndose el (los) isótopo(s) más abundante(s). Por consiguiente, por medio de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas en adelante, puede estar presente como un átomo ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferiblemente ^1H . De manera similar, por medio de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (IA), o en las fórmulas representadas en adelante, puede estar presente como un átomo de ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente ^{12}C .

Ejemplos adecuados de sustituyentes particulares en el número entero A incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, oxo e imino.

Valores típicos del número entero A incluyen oxetanilo, tetrahidropiranilo y (metil)tetrahidropiranilo.

Valores particulares del número entero A incluyen oxetanilo y tetrahidropiranilo.

En una primera realización, X representa O. En una segunda realización, X representa S.

En una primera realización, R^0 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^0 representa alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

De forma adecuada, R^0 representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R^2 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^2 representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R^2 representa fluoro. En un segundo aspecto de esa realización, R^2 representa cloro.

De manera adecuada, R^2 representa hidrógeno o fluoro.

En una primera realización, R^3 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^3 representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R^3 representa fluoro. En un segundo aspecto de esa realización, R^3 representa cloro.

De manera apropiada, R^3 representa hidrógeno, fluoro o cloro.

De manera adecuada, R³ representa hidrógeno o fluoro.

Valores típicos de R⁵ incluyen ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclononanilo, cualquiera de dichos grupos puede estar sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

- 5 Los valores adecuados de R⁵ incluyen ciclohexilo y ciclooctilo, cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

De manera apropiada, los valores de R⁵ incluyen ciclooctilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

- 10 Ejemplos adecuados de sustituyentes específicos en R⁵ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi y aminocarbonilo, especialmente metilo.

Los valores apropiados de R⁵ incluyen *terc*-butoximetilciclobutilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, fenilciclobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, ciclohexilo, difluorociclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, trifluorometilciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclononanilo.

- 15 Los valores favorecidos de R⁵ incluyen 4-metilciclohexilo y ciclooctilo. En una primera realización, R⁵ representa 4-metilciclohexilo. En una segunda realización, R⁵ representa ciclooctilo.

Los valores típicos de R⁶ incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo y pirimidinilo, cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

- 20 Los valores apropiados de R⁶ incluyen pirazolilo e isoxazolilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

Los valores adecuados de R⁶ incluyen isoxazolilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes como se define anteriormente.

- 25 Ejemplos típicos de sustituyentes específicos en R⁶ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 2-metil-propilo, butan-2-ilo y *terc*-butilo.

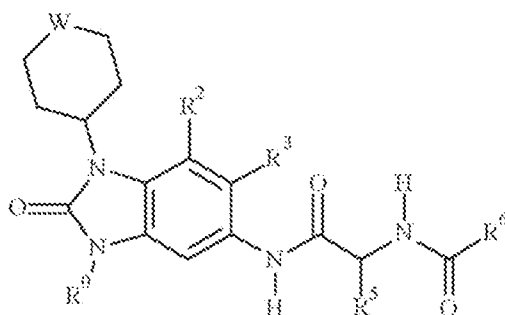
Ejemplos adecuados de sustituyentes específicos en R⁶ incluye uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y etilo, especialmente metilo.

- 30 Los valores ilustrativos de R⁶ incluyen metilpirrolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, etilpirazolilo, (etil)(fluoro)pirazolilo, (etil)(metil)pirazolilo, *n*-propilpirazolilo, isopropilpirazolilo, 2-metilpropilpirazolilo, butan-2-ilpirazolilo, difluorometilpirazolilo, (difluorometil)(metil)pirazolilo, difluoroetilpirazolilo, trifluoroetilpirazolilo, trifluoropropilpirazolilo, ciclopropilpirazolilo, ciclobutilpirazolilo, ciclopropilmetilpirazolilo, hidroxietilpirazolilo, metoxietilpirazolilo, dimetilaminoetilpirazolilo, tetrahidropiraniilpirazolilo, (metil)(tetrahidropiraniil)pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, oxazolilo, metiloxazolilo, etiloxazolilo, isoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, etilisoxazolilo, isopropilisoxazolilo, *terc*-butilisoxazolilo, trifluorometilisoxazolilo, ciclopropilisoxazolilo, ciclobutilisoxazolilo, metoximetilisoxazolilo, aminometilisoxazolilo, aminoisopropilisoxazolilo, tiazolilo, metiltiazolilo, dimetiltiazolilo, isotiazolilo, metilisotiazolilo, metilimidazolilo, metiloxadiazolilo, etiloxadiazolilo, metiltiadiazolilo, metiltriazolilo, dimetiltriazolilo, etiltriazolilo, metiltetrazolilo, piridinilo, metilpiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y metilpirimidinilo.

Los valores apropiados de R⁶ incluyen metilpirazolilo, etilpirazolilo, metilisoxazolilo y etilisoxazolilo.

Los valores representativos de R⁶ incluyen metilisoxazolilo.

Una subclase de los compuestos de fórmula (IA) anteriores está representada por los compuestos de fórmula (IIA), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



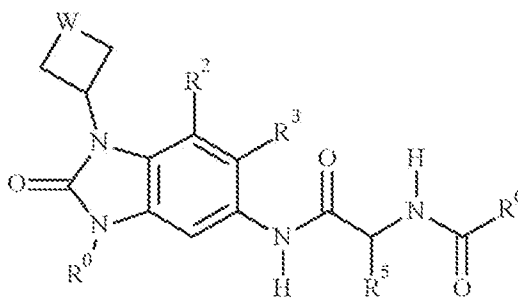
(IIA)

En donde

W representa O; y

R⁰, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente.

- 5 Otra subclase de los compuestos de fórmula (IA) anterior está representada por los compuestos de fórmula (IIB), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIB)

En donde W, R⁰, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente.

- 10 Los compuestos nuevos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los ejemplos adjuntos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades humanas, que incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunes.

- 15 Los compuestos según la presente invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno patológico que está mediado por una citoquina IL-17 proinflamatoria o está asociado con un nivel aumentado de una citoquina IL-17 proinflamatoria. Generalmente, la condición patológica se selecciona del grupo que consiste en infecciones (virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias), choque endotóxico asociado con infección, artritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil (JIA) de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico (SLE), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (EVOC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lesión pulmonar aguda, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino inflamatorio, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Castleman, espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías, dermatomiositis, miocarditis, uveítis, exoftalmos, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Peyronie, enfermedad celíaca, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad pilonidal, peritonitis, psoriasis, dermatitis atópica, vasculitis, adherencias quirúrgicas, ictus, diabetes autoinmune, diabetes tipo I, artritis de Lyme, meningoencefalitis, trastornos inflamatorios mediados por el sistema inmunitario del sistema nervioso central y periférico tales como esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barré, otros trastornos autoinmunes, pancreatitis, trauma (cirugía), enfermedad del huésped frente al injerto, rechazo al trasplante, trastornos fibrosantes que incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis hepática,
- 20
- 25

5 fibrosis renal, escleroderma o esclerosis sistémica, cáncer (tanto tumores sólidos tales como melanomas, hepatoblastomas, sarcomas, carcinomas de células escamosas, cánceres de células transicionales, cánceres de ovario y malignidades hematológicas y en particular leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, cáncer gástrico y cáncer de colon), enfermedad cardíaca que incluyen enfermedades isquémicas tales como infarto de miocardio además de aterosclerosis, coagulación intravascular, resorción ósea, osteoporosis, periodontitis, hipoclorhidria y dolor (particularmente dolor asociado con inflamación).

10 El documento de patente WO 2009/089036 revela que los moduladores de actividad de IL-17 pueden administrarse para inhibir o reducir la gravedad de trastornos inflamatorios oculares, en particular trastornos inflamatorios de la superficie ocular que incluyen el síndrome del ojo seco (DES). Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio ocular mediado por IL-17, en particular un trastorno inflamatorio de la superficie ocular mediado por IL-17 que incluye el síndrome del ojo seco. Los trastornos inflamatorios de la superficie ocular incluyen síndrome del ojo seco, queratoplastia penetrante, trasplante de córnea, 15 trasplante laminar o de espesor parcial, trasplante endotelial selectivo, neovascularización de la córnea, cirugía de queratoprótesis, condiciones inflamatorias de la superficie ocular de la córnea, trastornos cicatriciales de la conjuntiva, condiciones autoinmunitarias oculares, síndrome penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, alergia ocular, enfermedad ocular alérgica (atópica) grave, conjuntivitis y queratitis microbiana. Categorías particulares del síndrome del ojo seco incluyen queratoconjuntivitis seca (KCS), 20 síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis seca asociada con el síndrome de Sjögren, queratoconjuntivitis seca asociada con el síndrome no de Sjögren, queratitis seca, síndrome seco, xeroftalmia, trastorno de la película lacrimonal, producción de lágrima disminuida, deficiencia de lágrima acuosa (ATD), disfunción de la glándula meibomiana y pérdida evaporativa.

25 De forma ilustrativa, los compuestos de la presente invención puede ser útiles en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno patológico seleccionado del grupo que consiste en artritis, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil (JIA) de comienzo sistémico, lupus eritematoso sistémico (SLE), asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis atópica, escleroderma, esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar, enfermedades inflamatorias intestinales (que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), espondilitis anquilosante y otras 30 espondiloartropatías, cáncer y dolor (particularmente dolor asociado con inflamación).

De manera adecuada, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de psoriasis, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante.

35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se describe anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tomar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflado.

40 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata glicolato sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden estar recubiertos por métodos bien conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, disoluciones, jarabes o suspensiones, o 45 pueden presentarse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichos preparados líquidos pueden prepararse por métodos convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulgentes, vehículos no acuosos o conservantes. Los preparados pueden contener también sales de tampón, agentes 50 saborizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Los preparados para la administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

5 Los compuestos según la presente invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, p. ej., mediante inyección del bolo o infusión. Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas de cristal o recipientes multidosis, p. ej., viales de cristal. Las composiciones para inyección pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización, conservación y/o dispersión. De manera alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril, libre de pirógeno, antes del uso.

10 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos según la presente invención pueden formularse también como un preparado de efecto retardado. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación o mediante inyección intramuscular.

15 Para la administración nasal o administración por inhalación, los compuestos según la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol para paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuado.

20 Las composiciones pueden presentarse, si se desea, en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contiene el ingrediente activo. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración.

25 Para la administración tópica, los compuestos según la presente invención pueden estar convenientemente formulados en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, petróleo líquido, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulgente y agua. De manera alternativa, los compuestos según la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

30 Para la administración oftálmica, los compuestos según la presente invención pueden formularse convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, ajustada a un pH, isotónica, con o sin un conservante tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. De manera alternativa, para la administración oftálmica los compuestos según la presente invención pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

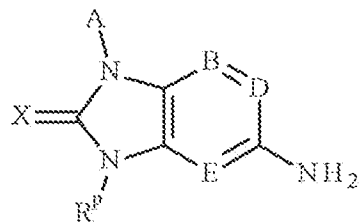
35 Para la administración rectal, los compuestos según la presente invención pueden estar formulados convenientemente como supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el componente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y así se fundirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

40 La cantidad de un compuesto según la presente invención necesaria para la profilaxis o tratamiento de una condición particular variará dependiendo del compuesto elegido y la condición del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden oscilar de aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, normalmente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p. ej., aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para la administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, p. ej., de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, para la administración nasal o administración por inhalación o insuflado.

45 Si se desea, un compuesto de acuerdo con la presente invención puede coadministrarse con otro agente farmacéuticamente activo, p. ej., una molécula antiinflamatoria.

50 Los compuestos de fórmula (IA) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un ácido carboxílico de fórmula R^aCO_2H , o una sal del mismo, p. ej., una sal de litio del mismo,

con un compuesto de fórmula (III):



(III)

En donde A, B, D, E y X son como se definen anteriormente, R^a representa -CH(R⁵)N(H)C(O)R⁶ en que R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente, y R^P corresponde al grupo R⁰ como se define anteriormente, o R^P representa un grupo *N*-protector; seguido, si es necesario, por eliminación del grupo *N*-protector R^P.

El grupo *N*-protector R^P será de manera adecuada *tert*-butoxicarbonilo (BOC), bencilo o 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

La reacción se logra convenientemente en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados pueden comprender los siguientes:

- 10 • Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU);
- 2,4,6-trióxido(anhídrido propilfosfónico) de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano; o
- Una mezcla de hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol.

15 Cuando el compuesto (III) se hace reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula R^aCO₂H, la reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen aminas orgánicas, p. ej., una trialkilamina tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, o un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado tal como diclorometano.

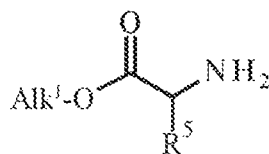
20 Cuando el compuesto (III) se hace reaccionar con la sal de litio de un ácido carboxílico de fórmula R^aCO₂H, la reacción se lleva a cabo generalmente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado tal como diclorometano.

Cuando el grupo *N*-protector R^P es BOC, la posterior eliminación del mismo puede efectuarse convenientemente mediante tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

25 Cuando el grupo *N*-protector R^P es bencilo, la posterior eliminación del mismo puede efectuarse convenientemente por hidrogenación catalítica, normalmente por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, p. ej., paladio en carbón.

30 Cuando el grupo *N*-protector R^P es SEM, la posterior eliminación del mismo puede efectuarse convenientemente por tratamiento con una sal de fluoruro, p. ej., fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; o por tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

Los intermedios de fórmula R^aCO₂H donde R^a es como se define anteriormente puede prepararse mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un ácido carboxílico de fórmula R⁶-CO₂H con un compuesto de fórmula (IV):



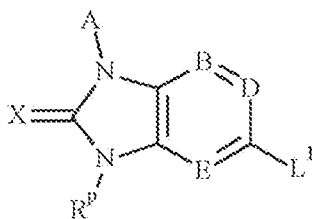
(IV)

5 En donde Alk¹ representa alquilo C₁₋₄, p. ej., metilo, y R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de fórmula R^aCO₂H; y (ii) saponificación del material resultante mediante tratamiento con una base.

La reacción de saponificación en la etapa (ii) se efectuará generalmente mediante el tratamiento con una base. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos inorgánicos, p. ej., un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio. Cuando se emplea hidróxido de litio en la etapa (ii) del procedimiento anterior, el producto puede ser la sal de litio del ácido carboxílico de fórmula R^aCO₂H.

10 La etapa (ii) se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en agua y un disolvente orgánico adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, opcionalmente en mezcla con un alcohol C₁₋₄ tal como metanol.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar una amida de fórmula R^aCONH₂ con un compuesto de fórmula (V):



(V)

15 En donde A, B, D, E, X, R^a y R^p son como se definen anteriormente, y L¹ representa un grupo saliente adecuado; en presencia de un catalizador de metal de transición; seguido, si fuera necesario, por la eliminación del grupo N-protector R^p.

El grupo saliente L¹ es adecuadamente un átomo de halógeno, p. ej., cloro o bromo.

20 El catalizador de metal de transición es adecuadamente metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (tBuBrettPhos Pd G3), en cuyo caso la reacción se realizará generalmente en presencia de 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (tBuBrettPhos). La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en presencia de una base, p. ej., una base inorgánica tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, p. ej., un alcohol inferior tal como *terc*-butanol.

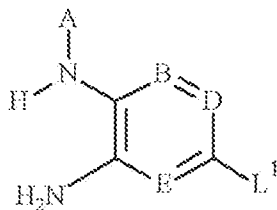
25 De manera alternativa, el catalizador de metal de transición puede ser adecuadamente tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0), en cuyo caso la reacción se realizará generalmente en presencia de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos). La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en presencia de una base, p. ej., una sal de carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como 1,4-dioxano, o un alcohol C₁₋₆ tal como *terc*-butanol.

30 Los intermedios de fórmula (III) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de fórmula (V) anterior con azida sódica. La reacción se conseguirá generalmente en presencia de yoduro de cobre (I), L-prolina y una base, p. ej., una base inorgánica tal como carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej.,

35

un sulfóxido orgánico tal como dimetilsulfóxido.

Los intermedios de fórmula (V) anteriores en donde X es O pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



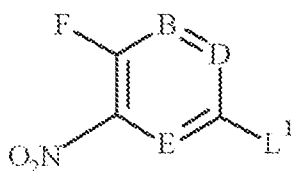
(VI)

- 5 En donde A, B, D, E y L¹ son como se definen anteriormente, con 1,1'-carbonildiimidazol; seguido, cuando sea necesario, por la unión del grupo *N*-protector R^P.

La reacción se llevará a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

- 10 Cuando el grupo *N*-protector R^P es SEM, la unión del mismo se efectuará adecuadamente mediante tratamiento con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. La reacción se realiza generalmente en presencia de una base, p. ej., una base inorgánica tal como hidruro sódico. La reacción se llevará a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida.

- 15 Los intermedios de fórmula (VI) anteriores pueden prepararse mediante un procedimiento de dos etapas a partir de un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

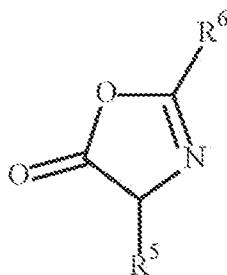
En donde B, D, E y L¹ son como se definen anteriormente; cuyo procedimiento comprende las siguientes etapas:

- (i) reacción del compuesto (VII) con un compuesto de fórmula A-NH₂; y
20 (ii) tratamiento del material así obtenido con un agente reductor.

La etapa (i) se efectúa normalmente en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

- 25 El agente reductor de uso en la etapa (ii) comprende adecuadamente una mezcla de zinc metálico y formiato de amonio. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej., un alcohol inferior tal como metanol.

En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VIII):

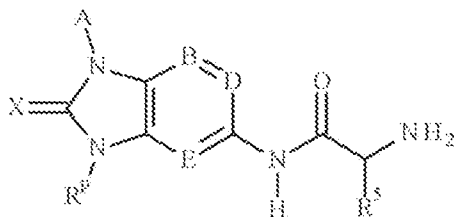


(VIII)

En donde R^5 y R^6 son como se definen anteriormente; seguido, cuando sea necesario, por la eliminación del grupo *N*-protector R^p .

- 5 La reacción entre compuestos (III) y (VIII) se realizará generalmente en presencia de ácido acético. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej., un éter cíclico tal como tetrahidrofurano.

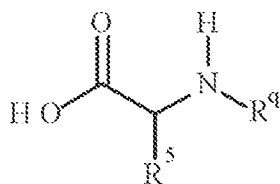
En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (IA) anteriores pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un ácido carboxílico de fórmula R^6 -CO₂H con un compuesto de fórmula (X):



(X)

- 10 En donde A, B, D, E, X, R^p , R^5 y R^6 son como se definen anteriormente; bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de fórmula R^a CO₂H; seguido, si es necesario, por la eliminación del grupo *N*-protector R^p .

- 15 Los intermedios de fórmula (X) anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (XI), o una sal de los mismos, p. ej., una sal de litio del mismo:



(XI)

En donde R^5 es como se define anteriormente, y R^q representa hidrógeno o un grupo *N*-protector; bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un ácido carboxílico de fórmula R^a CO₂H; seguido, si es necesario, por la eliminación del grupo *N*-protector R^q .

- 20 El grupo *N*-protector R^q será adecuadamente *tert*-butoxicarbonilo (BOC).

Cuando el grupo *N*-protector R^q es BOC, la eliminación posterior del mismo puede efectuarse convenientemente mediante tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

Cuando no están disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmula (IV), (VII) y (XI) pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

- 5 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (IA) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores, cuando sea apropiado, puede elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (IA) por técnicas conocidas en la técnica. Por medio del ejemplo, un compuesto que comprende un resto N-BOC (en donde BOC es una abreviatura de *tert*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el correspondiente compuesto que comprende un resto N-H mediante el tratamiento con un ácido, p. ej., un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.
- 10 Un compuesto de fórmula (IA) en donde X es O puede convertirse en el correspondiente compuesto en donde X es S mediante tratamiento con 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson).
- 15 Un compuesto que comprende un resto amino (-NH₂) puede acilarse, p. ej., acetilarse, mediante el tratamiento con un haluro de acilo adecuado, p. ej., cloruro de acetilo, normalmente en presencia de una base, p. ej., una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.
- Un compuesto que contiene un resto N-H puede alquilarse, p. ej., metilarse, mediante tratamiento con el haluro de alquilo apropiado, p. ej., yodometano, normalmente a temperatura ambiente en presencia de una base, p. ej., hidruro sódico, en un disolvente adecuado, p. ej., un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida.
- 20 Un compuesto de fórmula (IA) en donde R² o R³ es hidrógeno puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde R² o R³ es fluoro por tratamiento con Selectfluor™.
- Un compuesto de fórmula (IA) en donde R² o R³ es hidrógeno puede convertirse en el compuesto correspondiente en donde R² o R³ es cloro por tratamiento con *N*-clorosuccinimida, normalmente en presencia de ácido acético.
- 25 Un compuesto que contiene el resto -S- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Asimismo, un compuesto que contiene el resto -S- o -S(O)- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)₂- mediante tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico.
- 30 Un compuesto que contiene el resto -S- puede convertirse en el correspondiente compuesto que contiene el resto -S(O)(NH)- por tratamiento con carbamato de amonio y (diacetoxiyodo)benceno.
- Cuando una mezcla de productos se obtiene a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado puede separarse de ellos en una etapa apropiada por métodos convencionales tales como HPLC preparativo; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina en conjunto con un sistema disolvente apropiado.
- 35 Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (IA) este puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver los enantiómeros. Así, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos, p. ej., sales, mediante reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (IA), p. ej., un racemato, y un compuesto quiral apropiado, p. ej., una base quiral. Los diastereómeros pueden separarse entonces por cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización, y el enantiómero deseado recuperarse, p. ej., por tratamiento con un ácido en el ejemplo donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución puede separarse un racemato de fórmula (IA) usando HPLC quiral. Además, si se desea, puede obtenerse un enantiómero particular usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos anteriormente. Alternativamente, un enantiómero particular puede obtenerse realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, p. ej., una hidrólisis de éster usando una esterasa, y después purificando solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro a partir de la antípoda de éster no reaccionado.
- 40
- 45
- 50 Cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales pueden usarse también con intermedios o productos finales cuando se desee obtener un isómero geométrico particular

de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tal como los descritos en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ed. P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 5ª edición, 2014. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con esta invención inhiben de manera potente la capacidad de IL-17A para unirse a IL-17RA. Cuando se prueba en el ensayo FRET de IL-17 descrito a continuación, los compuestos de la presente invención muestran un valor de IC₅₀ de 10 µM o menos, generalmente de 5 µM o menos, normalmente de 1 µM o menos, normalmente de 500 nM o menos, adecuadamente de 100 nM o menos, idealmente de 50 nM o menos, y preferiblemente de 25 nM o menos (el experto apreciará que una figura de IC₅₀ menor indica un compuesto más activo).

Además, ciertos compuestos de acuerdo con esta invención inhiben de manera potente la liberación de IL-6 inducida por IL-17 desde los fibroblastos dérmicos humanos. De hecho, cuando se prueba en el ensayo de la línea de células HDF descrito a continuación, los compuestos de la presente invención muestran un valor de IC₅₀ de 10 µM o menos, generalmente de 5 µM o menos, normalmente de 1 µM o menos, normalmente de 500 nM o menos, adecuadamente de 100 nM o menos, idealmente de 50 nM o menos, y preferiblemente de 25 nM o menos (como antes, el experto apreciará que la figura IC₅₀ menor indica un compuesto más activo).

Ensayo FRET de IL-17

El propósito de este ensayo es probar la capacidad de los compuestos para alterar la interacción entre IL-17A y el receptor A de IL-17 soluble (IL-17RA). La capacidad de un compuesto para inhibir la unión de IL-17A a IL-17RA se mide en el ensayo.

Un constructo IL-17AA-TEV-Fc humano se expresó en un sistema celular CHO SXE y se purificó por cromatografía de proteína A y de exclusión por tamaño. La proteína se marcó con un tinte AlexaFluor 647 reactivo con amina (Thermo Fisher núm. A20006), según las instrucciones del fabricante.

Se expresó IL-17RA (33-317)-HKH-TEV-Fc soluble en un sistema de células Expi HEK293 y se purificó por cromatografía de proteína A y de exclusión por tamaño. La etiqueta Fc se escindió por TEV, produciendo IL-17RA (33-317)-HKH, y la proteína se etiquetó con terbio reactivo con amina (Thermo Fisher núm. PV3581).

En tampón de ensayo [PBS de Dulbecco (Sigma núm. 14190-094), 0,05 % de P20 (Thermo Scientific núm. 28320), 1 mg/mL de BSA (Sigma núm. A2153-500G)] se prepararon las siguientes disoluciones:

Para el ensayo IL-17A

- IL-17A-Fc-AF647 a 5 nM
- IL-17RA-HKH a 5 nM

Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO antes de recibir una dilución acuosa en una placa de dilución de 384 pocillos (Greiner núm. 781281), para dar una disolución de DMSO al 25 %.

Se añadió IL-17A (10 µL) a una placa de ensayo negra de bajo volumen (Costar núm. 4511) y el compuesto diluido (5 µL) se transfirió de la placa de dilución acuosa. La citoquina y el compuesto se dejaron incubar durante 1 h, después se añadió IL-17RA (10 µL). Las placas se envolvieron en papel de aluminio y se incubaron a temperatura ambiente durante 18-20 h con agitación suave (<400 rpm) antes de leerse en un lector de placas Envision de Perkin Elmer (excitación: 330 nm; emisión 615/645 nm).

Las concentraciones del ensayo final fueron IL-17A-AF647 2 nM e IL-17RA-Tb 2 nM, 5 % en DMSO.

Cuando se probaron en el ensayo FRET de IL-17, se encontró que todos los compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de IC₅₀ de 10 µM o mejor.

Cuando se probaron en el ensayo FRET de IL-17, se encontró que los compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de IC₅₀ generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a

aproximadamente 10 μ M, normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 5 μ M, normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 1 μ M, adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 500 nM, apropiadamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 100 nM, idealmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 50 nM, y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 25 nM.

Inhibición de la liberación de IL-6 inducida por IL-17A a partir de la línea celular de fibroblastos dérmicos

El propósito de este ensayo es probar la capacidad de neutralización a las proteínas IL-17, en un sistema celular primario humano. La estimulación de fibroblastos dérmicos humanos (HDF) normales con IL-17 solo produce únicamente una señal muy débil pero en combinación con ciertas citoquinas distintas, tales como TNF α , puede verse un efecto sinérgico en la producción de citoquinas inflamatorias, es decir, IL-6.

Los HDF se estimularon con IL-17A (50 pM) en combinación con TNF- α (25 pM). La respuesta de IL-6 resultante se midió entonces usando un kit de FRET resuelto en el tiempo homogéneo de Cisbio. El kit utiliza dos anticuerpos monoclonales, uno marcado con criptato de Eu (dador) y el segundo con d2 o XL665 (aceptor). La intensidad de la señal es proporcional a la concentración de la IL-6 presente en la muestra (la relación se calcula por $665/620 \times 104$).

La capacidad de un compuesto para inhibir la liberación de IL-6 inducida por IL-17 desde los fibroblastos dérmicos humanos se mide en este ensayo.

Las células HDF (Sigma núm. 106-05n) se cultivaron en medio completo (DMEM + FCS al 10 % + L-glutamina 2 mM) y se mantuvieron en un matraz de cultivo tisular usando técnicas estándar. Las células se recogieron del matraz de cultivo tisular en la mañana del ensayo usando TrypLE (Invitrogen núm. 12605036). El TrypLE se neutralizó usando medio completo (45 mL) y las células se centrifugaron a 300 x g durante 3 minutos. Las células se resuspendieron en medio completo (5 mL), se contaron y se ajustaron a una concentración de $3,125 \times 10^4$ células/mL antes de añadirse a la placa de ensayo de 384 pocillos (Corning núm. 3701) a 40 μ L por pocillo. Las células se dejaron durante un mínimo de tres horas, a 37 $^{\circ}$ C/5 % de CO $_2$, para adherirse a la placa.

Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO antes de recibir una dilución acuosa en una placa de dilución de 384 pocillos (Greiner núm. 781281), donde 5 μ L de la placa de titulación se transfirieron a 45 μ L de medio completo y se mezclaron para dar una disolución que contenía 10 % de DMSO.

Las mezclas de TNF α y citoquina IL-17 se prepararon en medio completo a concentraciones finales de TNF α 25 pM/IL-17A 50 pM, después se añadieron 30 μ L de la disolución a una placa de reactivo de 384 pocillos (Greiner núm. 781281).

Se transfirieron 10 μ L de la placa de dilución acuosa a la placa de reactivo que contenía 30 μ L de las citoquinas diluidas, para dar una disolución de 2,5 % de DMSO. Los compuestos se incubaron con las mezclas de citoquinas durante una hora a 37 $^{\circ}$ C. Después de la incubación, se transfirieron 10 μ L a la placa de ensayo, para dar una disolución de 0,5 % en DMSO, después se incubó durante 18-20 h a 37 $^{\circ}$ C/5 % de CO $_2$.

A partir del kit de FRET de IL-6 de Cisbio (Cisbio núm. 62IL6PEB) se diluyeron criptato de europio y Alexa 665 en tampón de reconstitución y se mezclaron 1:1, según el prospecto del kit. A una placa blanca de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner núm. 784075) se añadieron reactivos de FRET (10 μ L), después se transfirió sobrenadante (10 μ L) de la placa de ensayo a la placa de reactivo de Greiner. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 3 h con agitación suave (<400 rpm) antes de leerse en un lector de placas Neo 2 de Synergy (excitación: 330 nm; emisión: 615/645 nm).

Cuando se probaron en el ensayo anterior, se encontró que los compuestos de los ejemplos adjuntos mostraban valores de IC $_{50}$ de 10 μ M o mejor.

Cuando se prueban en el ensayo anterior, los compuestos de los ejemplos adjuntos muestran valores de IC $_{50}$ generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 10 μ M, normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 5 μ M, normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 1 μ M, adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 500 nM, apropiadamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 100 nM, idealmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente

50 nM y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 nM a aproximadamente 25 nM.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Ejemplos

Abreviaturas

5 DCM: diclorometano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

MeOH: metanol

THF: tetrahidrofurano

DMSO: dimetilsulfóxido

10 DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina

EtOAc: acetato de etilo

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

TFA: ácido trifluoroacético

EDC.HCl: hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

15 SEM-Cl: cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo

h: hora

t.a.: temperatura ambiente

M: masa

TR: tiempo de retención

20 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

LCMS: cromatografía líquida con espectrometría de masas

ES+: Ionización positiva por electropulverización

Condiciones analíticas

25 Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) versión 11.01, y/o Accelrys Draw 4.2 y/o Elemental, Dotmatics y/o Chemaxon.

Todas las reacciones que implicaban reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando disolventes y material de cristal secos.

Los espectros RMN se grabaron en un espectrómetro Avance III HD de 500 MHz, 400 MHz, 300 MHz o 250 MHz de Bruker.

30 HPLC-MS

1. Realizada en un sistema LC-MS 1200-6120 de Agilent acoplado a un espectrómetro de masas 6120 de Agilent de detección (230 a 400 nm y 215 nm) y detección del espectro de masas (ES) m/z 120 a 800.

Método 1

Columna X-Bridge C18 (2,1 x 20 mm, 2,5 µm) de Waters

35 Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM en agua + 0,1 % de ácido fórmico

Fase móvil B: acetonitrilo + 5 % de agua + 0,1 % de ácido fórmico

Programa de gradiente: caudal de 1 mL/minuto

Tiempo	% de A	% de B
0,00	94,00	6,00
1,50	5,00	95,00
2,25	5,00	95,00
2,50	94,00	6,00

2. Realizada en un sistema LCMS-2010EV de Shimadzu acoplado con detectores SPD-M20A PDA y PL 2100.

5 Método 2

Columna Atlantis dC18 (2,1 x 100 mm, 3 µm) de Waters

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Programa de gradiente: caudal de 0,6 mL/minuto; temperatura de columna 40 °C

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95,00	5,00
5,00	0,00	100,0
5,40	0,00	100,0
5,42	95,00	5,00

10

Método 3

Columna Kinetex Core-Shell C8 (2,1 x 50 mm, 5 µm) de Phenomenex

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

15 Programa de gradiente: caudal de 1,2 mL/minuto; temperatura de columna 40 °C

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95,00	5,00
1,20	0,00	100,0
1,30	0,00	100,0
1,31	95,00	5,00

3. Realizado en un sistema ZQ de Waters acoplado a los detectores 2996 PDA de Waters y 2420 de Waters.

Método 4

20 Columna Atlantis dC18 (4,6 x 50 mm, 3 µm) de Waters

ES 2 977 683 T3

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Programa de gradiente: caudal de 0,8 mL/minuto; temperatura de columna 40 °C

Tiempo	% de A	% de B
0,00	30,00	70,00
3,00	90,00	10,0
6,00	90,00	10,0

5 Método 5

Columna de Atlantis dC18 (4,6 x 50 mm, 3 µm) de Waters

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Programa de gradiente: caudal de 0,6 mL/minuto; temperatura de columna 40 °C

Tiempo	% de A	% de B
0,00	50,00	50,00
3,00	95,00	5,00
6,00	95,00	5,00

10

4. Realizada en un sistema LCMS-2010EV de Shimadzu acoplado a detectores SPD-M20A PDA y Modelo 400 ELS de Softa

Método 6

Columna X-Bridge C18 (2,1 x 30 mm, 2,5 µm) de Waters

15 Fase móvil A: formiato de amonio 5 mM en agua + 0,1 % de disolución de amoniaco

Fase móvil B: acetonitrilo + 5 % de formiato de amonio 5 mM en agua + 0,1 % de disolución de amoniaco

Programa de gradiente: caudal de 1 mL/minuto

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95,00	5,00
4,00	5,00	95,00
5,00	5,00	95,00
5,10	95,00	5,00
6,50	95,00	5,00

Intermedio 1

20 2-Ciclooctiliden-2-formamidoacetato de metilo

Se añadió gota a gota una disolución de *tert*-butóxido de potasio en THF (1 M, 48 mL, 48 mmoles) a una

disolución de isocianoacetato de metilo (4,0 mL, 41,8 mmoles) en THF anhidro (40 mL) a -65 °C en nitrógeno. Después de 5 minutos, se añadió lentamente una disolución de ciclooctanona (5 g, 39,62 mmoles) en THF anhidro (20 mL) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a t.a. Después de 60 h, la mezcla de reacción se desactivó con agua (100 mL) y se agitó a t.a. durante 1 h. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio, después se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-90 %), para proporcionar el compuesto del título (5,37 g, 58 %) como un aceite naranja viscoso, que solidificó al dejar reposar. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,31 (s, 1H), 8,01 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,50-1,31 (m, 6H). HPLC-MS (método 1): MNa+ *m/z* 248, TR 1,63 minutos.

Intermedio 2

2-Ciclooctil-2-formamidoacetato de metilo

Se añadieron virutas de magnesio (3,15 g, 130 mmoles) a una disolución agitada de intermedio 1 (3,04 g, 13,00 mmoles) en MeOH anhidro (65 mL) a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 h, después se dejó calentar a t.a. Después de 16 h, se añadió una parte adicional de virutas de magnesio (1,00 g, 41,1 mmoles), y la suspensión se agitó a t.a. durante 3,5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y agua (200 mL), después se enfrió a 0 °C. Se añadió con cuidado HCl concentrado para ayudar a la disolución de los sólidos (pH 4). La fase orgánica se eliminó, después la suspensión acuosa se trató con más HCl concentrado (pH 1) y el material se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio, después se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en heptano (0-80 %), para proporcionar el compuesto del título (1,53 g, 52 %) como un aceite naranja viscoso. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,46 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,29 (dd, *J* 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,73-1,19 (m, 14H). HPLC-MS (método 2): MH+ *m/z* 228, TR 3,94 minutos.

Intermedio 3

Hidrocloreto de 2-amino-2-ciclooctilacetato de metilo

Se añadió cloruro de acetilo (1,9 mL, 26,7 mmoles) a 0 °C a una disolución agitada de intermedio 2 (1,69 g, 6,77 mmoles) en MeOH (70 mL) en nitrógeno. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, después se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. El material bruto resultante se trituró con dietiléter (40 mL) y los sólidos se recogieron por filtración, lavando con dietiléter (2 x 20 mL). Los sólidos se secaron al vacío a 50 °C durante 6 h para proporcionar el compuesto del título (1,43 g, 81 %) como un polvo de color tostado. δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (br s, 3H), 3,86 (d, *J* 4,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,68-1,37 (m, 13H), 1,32-1,20 (m, 1H). HPLC-MS (método 3): MH+ *m/z* 200, TR 0,75 y 0,86 minutos.

Intermedio 4

2-Ciclooctil-2-[(3-metilisoxazol-4-carbonil)amino]acetato de metilo

A una disolución de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (12,9 g, 66,1 mmoles) en DMF seco (100 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (54,9 g, 424,6 mmoles), EDC.HCl (19,5 g, 101,9 mmoles) y HOBt (13,8 g, 101,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C, después se añadió intermedio 3 (20,0 g, 84,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 48 h, después se vertió en agua congelada (500 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua congelada (2 x 100 mL) y HCl 1N (2 x 50 mL), después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en hexanos (0-15 %), para proporcionar el compuesto del título (7,9 g, 41,3 %) como un aceite viscoso amarillo claro. LC-MS (método 4): MH+ *m/z* 309, TR 5,5 minutos.

Intermedio 5

2-Ciclooctil-2-[(3-metilisoxazol-4-carbonil)amino]acetato de litio

A una disolución de intermedio 4 (11,01 g, 35,7 mmoles) en THF (90 mL) se añadió agua (30 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (2,25 g, 53,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h,

después se concentró al vacío. Al residuo se añadió dietiléter (50 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se filtró. El sólido resultante se lavó con dietiléter (50 mL) y pentano (50 mL), después se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título (9,51 g, 91 %) como un sólido de color crudo. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 9,69 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,11 (dd, J 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (br s, 1H), 1,65-1,35 (m, 14H). HPLC-MS (método 5): MH^+ m/z 295, TR 5,4 minutos.

Intermedio 6

N-(4-Bromo-2-nitrofenil)oxetan-3-amina

A una disolución agitada de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (2,00 g, 9,09 mmoles) en THF (50 mL) se añadió oxetan-3-amina (0,80 g, 10,9 mmoles) y carbonato de potasio (1,26 g, 9,09 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 60 °C durante 6 h, después se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con agua (2 x 200 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización desde EtOAc al 5 % en hexanos (100 mL) para proporcionar el compuesto del título (2,20 g, 86 %) como un sólido amarillo. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,26 (d, J 3,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J 9,3 Hz, 1H), 4,92-4,86 (m, 2H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 2H). HPLC-MS (método 6): sin ionización, TR 1,97 minutos.

Intermedio 7

4-Bromo-N¹-(oxetan-3-il)benzoceno-1,2-diamina

A una disolución de intermedio 6 (2,20 g, 8,06 mmoles) en MeOH (100 mL) se añadió zinc (2,64 g, 40,3 mmoles) y formiato de amonio (2,54 g, 40,3 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. con agitación. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con MeOH (3 x 50 mL), y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (500 mL), se enfrió a 0 °C durante 15 minutos, después se decantó y se lavó con agua (2 x 200 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización desde EtOAc al 5 % en hexanos (100 mL) para proporcionar el compuesto del título (1,60 g, 81 %) como un sólido marrón. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 6,69 (s, 1H), 6,54 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,02 (d, J 8,3 Hz, 1H), 5,27 (d, J 5,4 Hz, 1H), 4,92 (br s, 2H), 4,89-4,82 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 3H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 243, TR 1,74 minutos.

Intermedio 8

6-Bromo-3-(oxetan-3-il)-1*H*-benzimidazol-2-ona

A una disolución de intermedio 7 (1,60 g, 6,58 mmoles) en THF (50 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,60 g, 9,87 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h, después se desactivó con agua (100 mL) y se extrajo con una disolución al 10 % de MeOH en DCM (2 x 200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante recristalización desde EtOAc al 20 % en hexanos (50 mL) para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 77 %) como un sólido rosa claro. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 11,14 (br s, 1H), 7,38 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,97-4,90 (m, 2H). HPLC-MS (método 6): M^+ m/z 269, TR 1,66 minutos.

Intermedio 9

5-Bromo-1-(oxetan-3-il)-3-[2-(trimetilsilil)etoximetil]benzimidazol-2-ona

A una disolución agitada de intermedio 8 (1,40 g, 5,20 mmoles) en DMF (30 mL) se añadió hidruro sódico (0,19 g, 7,80 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió SEM-Cl (1,74 g, 10,4 mmoles) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. Después de 3 h, la mezcla de reacción se desactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (200 mL) y salmuera (100 mL), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en hexanos (20-30 %), para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 66 %) como un sólido rosa claro. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J 8,3, 1,0 Hz, 1H), 5,51 (t, J 6,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,06-5,01 (m, 2H), 4,98-4,92 (m, 2H), 3,55 (t, J 8,1 Hz, 2H), 0,89-0,83 (m, 2H), -0,07 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): MH^+ m/z 401, TR 2,20 minutos.

Intermedio 10

5-Amino-1-(oxetan-3-il)-3-[2-(trimetilsilil)etoximetil]benzimidazol-2-ona

A una disolución de intermedio 9 (0,40 g, 1,00 mmoles) en DMSO (20 mL) se añadió azida sódica (0,13 g, 2,00 mmoles) y carbonato de potasio (0,42 g, 3,00 mmoles) a t.a. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 minutos. Se añadió yoduro de cobre (I) (0,02 g, 0,10 mmoles) y L-prolina (0,12 g, 1,00 mmoles), y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en hexanos (50-60 %), para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 57 %) como un sólido amarillo claro. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 7,17 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J 2,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, J 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,47-5,38 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,96-4,90 (m, 4H), 3,57-3,48 (m, 2H), 0,88-0,79 (m, 2H), -0,05 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 336, TR 1,82 minutos.

Intermedio 11

15 N-[1-Ciclooctil-2-({1-(oxetan-3-il)-2-oxo-3-[2-(trimetilsilil)etoximetil]-benzimidazol-5-il}amino)-2-oxoetil]-3-metilisoxazol-4-carboxamida

A una disolución de intermedio 10 (0,25 g, 0,75 mmoles) e intermedio 5 (0,22 g, 0,75 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió anhídrido propilfosfónico (disolución al 50 % en EtOAc, 1,42 g, 4,47 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h, luego se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con agua (50 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en hexanos (50-60 %), para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 49 %) como un sólido de color crudo. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 10,28 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,47 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 5,53-5,46 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,98-4,91 (m, 2H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,53 (t, J 8,1 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,73-1,37 (m, 14H), 0,84 (t, J 7,8 Hz, 2H), -0,08 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 612, TR 2,29 minutos.

Intermedio 12

N-(4-Bromo-2-nitrofenil)tetrahidropiran-4-amina

A una disolución agitada de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2,00 g, 9,09 mmoles) en THF (50 mL) se añadió tetrahidropiran-4-amina (1,10 g, 10,9 mmoles) y carbonato de potasio (1,26 g, 9,09 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 60 °C durante 6 h, después se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con agua (2 x 200 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en hexanos (0-15 %), para proporcionar el compuesto del título (2,70 g, 96 %) como un sólido de color crudo. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,18 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J 7,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J 9,4 Hz, 1H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,50-3,44 (m, 2H), 1,93 (d, J 12,8 Hz, 2H), 1,64-1,50 (m, 2H). HPLC-MS (método 6): sin ionización, TR 1,89 minutos.

Intermedio 13

4-Bromo-*N*'-(tetrahidropiran-4-il)benzeno-1,2-diamina

40 A una disolución de intermedio 12 (2,00 g, 6,64 mmoles) en MeOH (35 mL) se añadieron formiato de amonio (2,09 g, 33,2 mmoles) y zinc (2,17 g, 33,2 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. con agitación. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con MeOH (3 x 50 mL), y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título (1,71 g, 95 %) como un sólido marrón claro, que se utilizó sin purificación adicional. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 6,67 (d, J 2,5 Hz, 1H), 6,56 (dd, J 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J 8,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,33 (d, J 7,8 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 3H), 1,88 (d, J 12,7 Hz, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 273, TR 1,83 minutos.

Intermedio 14

6-Bromo-3-(tetrahidropiran-4-il)-1*H*-benzimidazol-2-ona

5 A una disolución de intermedio 13 (1,70 g, 6,27 mmoles) en THF (50 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,53 g, 9,40 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h, después se desactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en hexanos (80-90 %), para proporcionar el compuesto del título (1,71 g, 92 %) como un sólido de color crudo. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 11,04 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,11 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 10 3,97 (dd, *J* 11,5, 4,2 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* 11,5 Hz, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 299, TR 1,61 minutos.

Intermedio 15

5-Bromo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-[2-(trimetilsilil)etoximetil]benzimidazol-2-ona

15 A una disolución agitada de intermedio 14 (1,70 g, 5,72 mmoles) en DMF (20 mL) se añadió hidruro sódico (0,34 g, 8,58 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió SEM-Cl (1,33 mL, 11,4 mmoles) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. Después de 2 h, la mezcla de reacción se desactivó con agua helada (150 mL) y se filtró, luego se lavó con agua (50 mL) y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título (2,01 g brutos) como un sólido de color crudo, que se utilizó sin purificación adicional. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 7,45 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,28-20 7,22 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,98 (dd, *J* 11,5, 4,2 Hz, 2H), 3,56-3,42 (m, 4H), 2,37-2,33 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H), 0,83 (t, *J* 8,1 Hz, 2H), -0,09 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): sin ionización, TR 2,25 minutos.

Intermedio 16

5-Amino-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-[2-(trimetilsilil)etoximetil]benzimidazol-2-ona

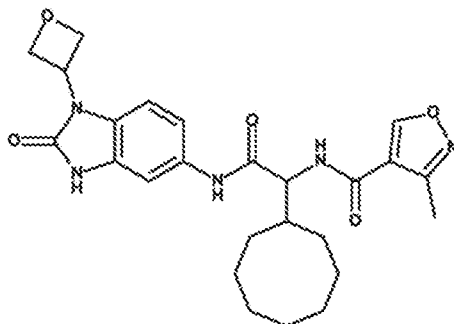
25 A una disolución de intermedio 15 (0,50 g, 1,17 mmoles) en DMSO (10 mL) se añadió azida sódica (0,23 g, 3,51 mmoles) y carbonato de potasio (0,65 g, 4,68 mmoles) a t.a. La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 minutos. Se añadieron yoduro de cobre (I) (0,22 g, 1,17 mmoles) y L-prolina (0,27 g, 2,34 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h, después se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 mL), 30 después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en hexanos (35-45 %), para proporcionar el compuesto del título (203 mg, 48 %) como un semisólido marrón claro. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 6,97 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* 1,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,84 (br s, 2H), 4,30-4,36 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 3,40-3,54 (m, 4H), 2,27-2,37 (m, 2H), 1,57-1,61 (m, 2H), 0,82-35 0,88 (m, 2H), -0,02 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 364, TR 1,92 minutos.

Intermedio 17

N-[1-Ciclooctil-2-oxo-2-([2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3-[2-(trimetilsilil)etoximetil]benzimidazol-5-il]amino)etil]-3-metilisoxazol-4-carboxamida

40 A una disolución de intermedio 16 (0,20 g, 0,55 mmoles) e intermedio 5 (0,16 g, 0,55 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió anhídrido propilfosfónico (disolución al 50 % en EtAOc, 1,05 g, 3,30 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h, después se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de EtOAc en hexanos (50-60 %), para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 65 %) como un sólido de color crudo. 45 δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 10,20 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,44 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 3H), 3,54-3,43 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,73-1,36 (m, 16H), 0,87-0,79 (m, 2H), -0,10 (s, 9H). HPLC-MS (método 6): M⁺ m/z 639, TR 2,26 minutos.

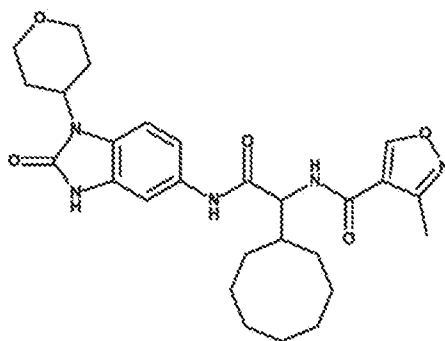
Ejemplo 1



N-(1-Ciclooctil-2-[[1-(oxetan-3-il)-2-oxo-3*H*-benzimidazol-5-il]amino]-2-oxoetil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida

- 5 A una disolución de intermedio 11 (0,16 g, 0,26 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió TFA (1,00 mL, 13,1 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetonitrilo (2 mL) y amoníaco metanólico (3 mL) a 0 °C y se agitó a t.a. durante 10 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de MeOH en DCM (3-4 %), para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 27 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,92 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,47 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 5,43 (t, *J* 7,1 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* 6,4 Hz, 2H), 4,96-4,91 (m, 2H), 4,46 (t, *J* 8,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,65-1,36 (m, 14H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 482, TR 2,52 minutos.

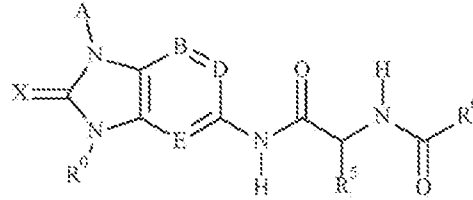
Ejemplo 2



- 15 *N*-(1-Ciclooctil-2-oxo-2-[[2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3*H*-benzimidazol-5-il]-amino]etil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida
- 20 A una disolución de intermedio 17 (0,20 g, 0,31 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió TFA (0,96 mL, 12,5 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetonitrilo (1 mL) y amoníaco metanólico (2 mL) a 0 °C y se agitó a t.a. durante 1 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de MeOH en DCM (3-4 %), para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 57 %) como un sólido blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10,81 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,47 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 4,45 (t, *J* 8,8 Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,98 (dd, *J* 11,0, 3,7 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* 11,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,72-1,35 (m, 16H). HPLC-MS (método 6): MH⁺ m/z 510, TR 2,60 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IA) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IA)

5 en donde

A representa oxetanilo o tetrahidropiraniilo, cualquiera de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, oxo e imino;

B representa C-R²;

D representa C-R³;

10 E representa C-R⁴;

X representa O o S;

R⁰ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² representa hidrógeno o halógeno;

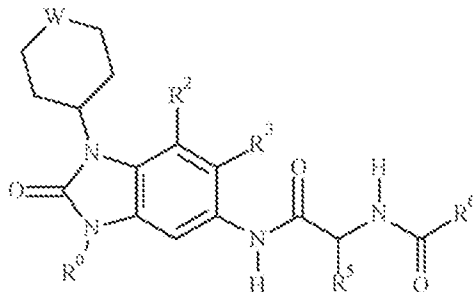
R³ representa hidrógeno o halógeno;

15 R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa cicloalquilo C₃₋₉, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, fenilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y aminocarbonilo; y

20 R⁶ representa heteroarilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



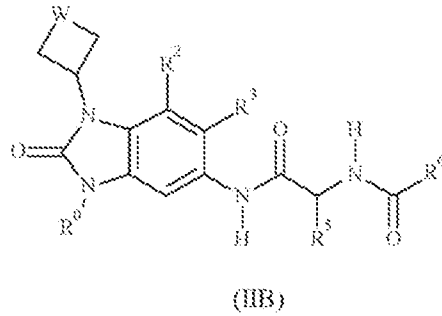
(IIA)

en donde

25 W representa O; y

R⁰, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

- 5 W representa O; y
 R⁰, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes:
- N*-(1-Ciclooctil-2-oxo-2-[[1-(oxetan-3-il)-2-oxo-3*H*-benzimidazol-5-il]amino]-2-oxoetil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida; y
- 10 *N*-(1-ciclooctil-2-oxo-2-[[2-oxo-1-(tetrahidropiran-4-il)-3*H*-benzimidazol-5-il]-amino]etil)-3-metilisoxazol-4-carboxamida.
5. Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en terapia.
- 15 6. Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmune.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7 que comprende además un ingrediente farmacéuticamente activo adicional.